

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR –
ANNABA

جامعة باجي مختار -
عنابة



FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE
LABORATOIRE DE NEUROENDOCRINOLOGIE APPLIQUEE

Thèse en vue de l'obtention d'un Diplôme de Doctorat

Domaine : SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Filière : SCIENCES BIOLOGIQUE

Spécialité : NEUROBIOLOGIE ANIMALE

Intitulé

« RIPOSTES ADAPTATIVES ET COMPORTEMENTALES
DANS DES CONDITIONS AVERSIVES ET IMPACT DU
PHOTOPERIODISME CHEZ LE RAT WISTAR ».

Presentée par : **BAKECHE AMIRA**

Directrice de thèse : **DJOUINI AMINA** (MCA, Université Badji Mokhtar -
Annaba)

Devant un jury composé de :

Pr. HABBACHI Wafa.	Présidente	Université Badji Mokhtar - Annaba
Pr. TADJINE Aicha.	Examinatrice	Université d'El Taref
Pr. GRARA Nedjoud.	Examinatrice	Université de Guelma
Dr. FERHATI Habiba.	Examinatrice	Université Badji Mokhtar - Annaba
Dr. DJOUINI Amina.	Directrice	Université Badji Mokhtar - Annaba
Pr. BAIRI Abdelmadjid.	Co-directeur	Université Badji Mokhtar - Annaba

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

' Incarne ce que tu enseignes et n'enseigne que ce que tu incarnes' ... Jules Michelet

*Chère **DJOUINI Amina**, j'applaudirai jusqu'à épuisement la parfaite incarnation de ce que vous êtes et de ce que j'ai pu apprendre auprès de vous. Vous êtes de ces pierres sur lesquelles on bâtit les plus solides édifices et dieu sait combien votre présence est capitale. Je ne remercierai jamais assez votre générosité infaillible mais je porterai à votre égard et jusqu'à mon dernier jour, toute ma gratitude pour votre exceptionnelle contribution à ce que je suis et à ce que pourrai être encore. Plus qu'une directrice de thèse, vous êtes pour moi une famille en entier. « Je souhaite vous mettre à l'honneur du vous sans qui je n'aurai pas pu en arriver là » ... fait indubitable. Du plus profond de mon cœur merci pour tout.*

*Si le désir et la passion pour apprendre et transmettre devaient être une personne, elles porteront fièrement le nom **BAIRI Abdelmadjid**. Vous en avez sans doute conscience, vous êtes le pilier de tout ce qui s'entreprind de bien autour de vous. Merci d'avoir été et d'être toujours notre oreille attentive, notre conseiller par excellence, notre meilleur de nous-même.*

*Je souhaite adresser un chaleureux merci au **Pr Habbachi Wafa**, pour ce sourire qui réchauffe le cœur que vous m'avez toujours affiché mais également pour vos encouragements et votre continuel coup de pouce à aller de l'avant, c'est un honneur de vous voir présider ce jury.*

*Je remercie fortement le **Dr FERHATI Habiba**, un réel plaisir de vous avoir pour examinatrice et de bénéficier de vos approches constructives. Je n'ai pas eu la chance d'être l'une de vos étudiantes mais vous êtes de ces personnes qui nous impactent positivement et qu'on ne risque pas d'oublier.*

*J'adresse ces quelques lignes au **Pr GRARA Nedjoud** ainsi qu'au **Pr TADJINE Aicha**, pour s'être déplacées afin de compter parmi nous aujourd'hui et d'honorer par leur présence cette table de jury. On souhaite que le détour en vaille la peine.*

*Je ne peux me permettre de passer à côté de quelques mots à la mémoire du **Pr TAHRAOUI Abdelkrim**, lui qui nous a sans cesse poussé à travailler. Jamais je n'aurais imaginé ce jour sans sa présence mais ainsi est la vie ! que paix soit accordée à son âme.*

Je souhaite également remercier tous les enseignants que j'ai eu la chance de connaître durant ce parcours, voir bien avant, ils ne m'ont pas seulement enrichi de savoir, ils m'ont positivement impacté. Je sais que dans cette partie d'une thèse les mots sont redondants mais je signe les miens d'authenticité... merci amplement.

Dédicaces

Bientôt 10 ans que tu es là-haut, monté aux cieux mon cher Papa !

Bientôt 10 ans que tu trimes seule et sans relâche les péripéties de la vie ma douce Maman. Au plus loin que je me souviens, auprès de vous je n'ai connu que bonheur absolu. Ces moments hors du temps sont maintenant mes madeleines de Proust. Merci Maman d'avoir à tes détriments permis à ta tribu de les respirer encore. C'est à toi que je dois cette réussite, je suis fier de te l'offrir.

À Radouane, Slimane, Sofiane, Mourad, Tayeb et ma petite Etoile (tu as beau, grandir tu seras éternellement ma petite), merci de m'avoir accompagné dans cette épreuve, merci d'avoir toujours du répondre présent, merci d'être ma famille tout simplement.

A mes belles sœurs Naima, Sabrina, Naouel et Nour ainsi qu'aux petit(e)s trésors Joulia, Ali, Maria, Anis, Adem, Rassim et Elyne qui ne portent pas seulement notre nom de famille, mais tout notre amour. Merci d'avoir toujours souhaiter et avec sincérité ma réussite.

A ma meilleure depuis toute jeune et à jamais Insaf, je suis enfin arrivée au bout de ce cursus ! merci d'être là dans les bons moments comme dans les pires.

A tous mes oncles, ma tante, mes cousins et cousines petit(e)s et grand(e)s, pour avoir cru en ce que je suis capable d'accomplir et m'avoir accompagné ne serait-ce que par un mot bienveillant.

Le hasard fait souvent bien les choses Mouna, à ton parcourt et à la chance que j'ai pu avoir de t'y accompagner, merci pour ce que tu as fait pour moi ... une belle rencontre.

A vous Abir, Ines et Sara, pour m'avoir toujours souhaité le meilleur, avoir été là... je vous en souhaite de même.

A toutes les personnes que j'ai pu connaître durant ce parcours ou en dehors et auxquelles je me suis liée d'amitié, vous êtes pour moi des sœurs et des frères sur qui je peux compter, je vous en suis fortement reconnaissante.

A tout le staff de l'UBMA, du laboratoire, ils et elles se reconnaîtront, pour m'avoir affiché un sourire ou avoir été agréable et à tout un chacun qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Merci à vous.

BAKECHE Amira

Résumé

Abstract

« Brain detection of a threat » a phenomenon that dates back as far as prehistoric times, when a mammoth could elicit two reactions in humans: flight or struggle.

Most of the work on the effect of stress on animal behavior has been done during the daytime. *Rattus rattus* of wistar strain, biological model frequently used in animal experiments is a rodent with nocturnal activity. The aim in this study is to assess the behavioral response to predatory stress through the nycthemera.

For this purpose, we quantified the time investment in sleep and locomotion behavior in light and dark phases of 06 rats. On the other hand, we followed 96 rats reared in two types of environment; standard (48 rats) and enriched (48 rats), during the two phases of; the equinox (12 hours of darkness / 12 hours of light), of the winter solstice (14 hours of darkness / 10 hours of light) and of the summer solstice (10 hours of darkness / 14 hours of light). In order to quantify their anxiety, sociability, exploration, motor skills and memorization following a traumatic experience and to compare it to a control group, the rats performed a series of behavioral tests.

The results support a better controlled response to stress in rats housed in an enriched environment than their counterparts in the standard environment. A level of anxiety expressed by a longer time in the open arms of the device, a better attraction and social interaction both for a rat from the same group and for a rat new to the sociability chamber. These same rats are responsible for motor and exploratory execution as well as superior learning performance than the poor middle rats. The light conditions also impact these responses, they tend to decrease when switching from reference lighting to the rest of the conditions on the one hand and when handling mammals outside of their activity phase.

These advances expose a behavioral response influenced by the accommodation environment and light conditions. They highlight the interest of environmental enrichment and photoperiodism on the defensive reaction.

Keywords: Stress, Nycthemerus, Rat, Behavior.

الملخص

"اكتشاف الدماغ للتهديد" ظاهرة تعود إلى عصور ما قبل التاريخ عندما يمكن للماموث أن يثير ردود أفعال لدى البشر: الهروب أو القتال تم إجراء معظم العمل على تأثير الإجهاد على سلوك الحيوان خلال النهار سلاله ويستار ، نموذج بيولوجي يستخدم بكثرة في التجارب على الحيوانات ، هو أحد القوارض ذات النشاط الليلي. الهدف في هذه الدراسة هو تقييم الاستجابة السلوكية للإجهاد المفترض على مدار يوم لهذا الغرض ، قمنا بتحديد مقدار الوقت المستثمر في النوم و سلوك الحركة في مراحل الضوء والظلام لـ 06 جردان. من ناحية أخرى اتبعنا 96 فأراً تمت تربيتها في نوعين من البيئة ؛ القياسية (48 جرد) والمخصب (48 جرد) ، خلال مرحلتي ؛ الاعتدال (12 ساعة من الظلام / 12 ساعة من الضوء) ، والانقلاب الشتوي (14 ساعة من الظلام / 10 ساعات من الضوء) والانقلاب الصيفي (10 ساعات من الظلام / 14 ساعة من الضوء). من أجل قياس القلق والتواصل الاجتماعي والاستكشاف والمهارات الحركية والحفظ بعد تجربة مؤلمة ومقارنتها بمجموعة تحكم ، أجرت الفئران سلسلة من الاختبارات السلوكية

تدعم النتائج استجابة مضبوطة بشكل أفضل للإجهاد في الفئران الموجودة في بيئة غنية مقارنة بنظرائهم في البيئة القياسية. مستوى من القلق يعبر عنه لفترة أطول في الأذرع المفتوحة للجهاز ، وجاذبية أفضل وتفاعل اجتماعي لكل من جرد من نفس المجموعة وفأر جديد في غرفة التواصل الاجتماعي. هذه الفئران نفسها مسؤولة عن التنفيذ الحركي والاستكشافي بالإضافة إلى أداء تعليمي متفوق من جردان البيئة الفقيرة. تؤثر ظروف الإضاءة أيضاً على هذه الاستجابات ، فهي تميل إلى الانخفاض عند التبديل من الإضاءة المرجعية إلى بقية الظروف من جهة وعند التعامل مع التديبات خارج مرحلة نشاطها

تكشف هذه التطورات عن استجابة سلوكية تتأثر بالبيئة المعيشية وظروف الإضاءة. يسلطون الضوء على اهتمام الإثراء البيئي والضوء. الضوئي على رد الفعل الدفاعي

الكلمات المفتاحية: الإجهاد ، الفأر ، السلوك

Résumé

« La détection d'une menace par le cerveau » un phénomène qui remonte aussi loin qu'à la préhistoire, lorsqu'un mammouth pouvait susciter deux réactions chez l'homme : la fuite ou la lutte.

La plupart des travaux relatifs à l'effet d'un stress sur le comportement animal ont été réalisés en période diurne. *Rattus rattus* de souche wistar, modèle biologique fréquemment utilisé en expérimentation animale est un rongeur à activité nocturne. Il s'agit dans cette étude d'évaluer la riposte comportementale à un stress de prédation à travers le nyctémère.

Pour cela, nous avons quantifié d'une part l'investissement temps en comportement de sommeil et de locomotion en phases claire et obscure de 06 rats. D'autre part, nous avons suivi 96 rats élevés dans deux types d'environnement ; standard (48 rats) et enrichi (48 rats), au cours des deux phases de ; l'équinoxe (12h d'obscurité / 12h de lumière), du solstice d'hiver (14h d'obscurité / 10h de lumière) et du solstice d'été (10h d'obscurité / 14h de lumière). Afin de quantifier leur anxiété, sociabilité, exploration, motricité et mémorisation suite à une expérience traumatisante et de la comparer à un groupe témoin, les rats ont effectué une série de tests comportementaux.

Les résultats appuient une riposte au stress mieux maîtrisée chez les rats hébergés en milieu enrichi que leurs congénères du milieu standard. Un niveau d'anxiété exprimé par un temps plus important au bras ouverts du dispositif, une meilleure attraction et interaction sociale tant pour un rat du même groupe que pour un rat nouveau à la chambre de sociabilité. Ces mêmes rats sont à l'origine d'une exécution motrice et exploratrice ainsi qu'une performance supérieure en apprentissage que les rats du milieu appauvri. Les conditions lumineuses impactent également ces réponses, celles-ci tendent à baisser quand on passe d'un éclairage référence aux restes des conditions d'une part et si l'on manipule ses mammifères en dehors de leur phase d'activité.

Ces avancées mettent à nu une réponse comportementale influencée par le milieu d'hébergement et les conditions lumineuses. Ils montrent en épingle l'intérêt de l'enrichissement environnemental et du photopériodisme sur la réaction défensive.

Mots clés : Stress, Nyctémère, Rat, Comportement.

Liste des Figures

N°	Titre	Page
01	Protocole Expérimental	21
02	Représentations en histogrammes du temps en secondes investi dans les comportements de sommeil et de locomotion des rats du lot contrôle (12D/12L) en phase claire et obscure (n=06).	23
03	Représentations en secteurs du temps investi dans les comportements de sommeil et de locomotion du rat 01 du lot contrôle (12D/12L) en phase obscure au deuxième et huitième jour d'observation (n=01).	24
04	Représentations en histogrammes du nombre d'entrées dans les bras ouverts au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48)	25
05	Représentations en histogrammes du nombre d'entrées dans les bras ouverts au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48)	26
06	Représentations en histogrammes du nombre d'entrées dans les bras fermés au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48)	27
07	Représentations en histogrammes du nombre d'entrées dans les bras fermés au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48)	28
08	Représentations en histogrammes du temps passés dans les bras ouverts au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes)	29
09	Représentations en histogrammes du temps passés dans les bras ouverts au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes)	30

10	Représentations en histogrammes du temps passés dans les bras fermés au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes)	31
11	Représentations en histogrammes du temps passés dans les bras fermés au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes)	32
12	Représentations en histogrammes du temps passé avec un congénère et du temps passé avec un rat nouveau à la chambre de sociabilité chez les rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes)	33
13	Représentations en histogrammes du temps passé avec un congénère et du temps passé avec un rat nouveau à la chambre de sociabilité des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes)	34
14	Représentations en histogrammes du temps passé au centre du Champ Ouvert des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes)	35
15	Représentations en histogrammes du temps passé au centre du Champ Ouvert des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes)	36
16	Représentations en histogrammes du temps passé près des murs du Champ Ouvert des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes)	37
17	Représentations en histogrammes du temps passé près des murs du Champ Ouvert des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes)	38
18	Représentations en histogrammes de la latence pour marcher sur le faisceau des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes)	39
19	Représentations en histogrammes de la latence pour marcher sur le faisceau des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes)	40

20	Représentations en histogrammes du nombre de faux pas (glissement à droite ou à gauche) dans le Beam Walking Test des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48)	41
21	Représentations en histogrammes du nombre de faux pas (glissement à droite ou à gauche) dans le Beam Walking Test des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48)	42
22	Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (12D/12L) en phase claire (n=16)	43
23	Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (12D/12L) en phase obscure (n=16)	44
24	Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (14D/10L) en phase claire (n=16)	45
25	Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (14D/10L) en phase obscure (n=16)	46
26	Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (10D/14L) en phase claire (n=16)	47
27	Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (10D/14L) en phase obscure (n=16)	48

Liste des Images

N°	Titre	Page
01	Rat albinos de souche Wistar	08
02	Environnement d'hébergement, respectivement ; standard et enrichi	09
03	Elevated Plus Maze Test	10
04	Sciability Chamber	12
05	Open Field Test	14
06	Beam Walking Test	15
07	Y-Maze Test	17

Liste des abréviations

D	: Dark
L	: Light
EE	: Environnement Enrichi
HPA	: Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
EPM	: Elevated Plus Maze
CM	: Centimètre
H	: Heure
ADN	: Acide désoxyribonucléique
TSPT	: Trouble de Stress Post Traumatique
ADHD	: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder
BDNF	: Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau
BrdU	: Bromodésoxyuridine
IEGs	: Immediats-Early Genes
NGFI-A	: Nerve Growth Factor-Induced protein A
Egr-1	: Early growth response protein 1
ACTH	: Adrénocorticotrophine Hormone
DA	: Dopamine
NA	: Noradrenaline
ACH	: Acétylcholine
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique
5HT	: Serotonin
PFC	: Prefrontal Cortex
LTP	: Long Time Potentiation
AVC	: Accident Vasculaire Cerebral

Sommaire

1. Introduction	01
2. Matériel et Méthodes	08
2.1 Matériel biologique	08
2.1.1 Modèle d'étude	08
2.2 Méthodes expérimentales	08
2.2.1 Conditions d'élevage	08
2.2.2 Lotissement et protocole expérimental	09
2.2.3 Induction du stress de prédation	09
2.2.4 Tests comportementaux	09
2.2.4.1 Evaluation de l'anxiété et de la dépression, Elevated Plus Maze	09
2.2.4.1.1 Description du dispositif	09
2.2.4.1.2 Protocole de formation	10
2.2.4.1.3 Évaluation de l'état d'anxiété à l'aide du l'EPM	11
2.2.4.1.4 Analyse des données	11
2.2.4.2 Evaluation de la sociabilité, Sociability Chamber	12
2.2.4.2.1 Description du dispositif	12
2.2.4.2.2 Protocole de formation	12
2.2.4.2.3 Évaluation de la sociabilité par la Sociability chamber	13
2.2.4.2.4 Analyse des données	13
2.2.4.3 Evaluation de l'exploration, Open Field	13
2.2.4.3.1 Description du dispositif	14
2.2.4.3.2 Protocole de formation	14
2.2.4.3.3 Analyse des données	14
2.2.4.4 Evaluation de la motricité, Beam Walking Test	15
2.2.4.4.1 Description du dispositif	15
2.2.4.4.2 Protocole de formation	16

2.2.4.4.3 Évaluation des fonctions motrices par le Balance Beam Test	16
2.2.4.4.4 Analyse des données	16
2.2.4.5 Evaluation des capacités cognitives, Y-Maze Test	17
2.2.4.5.1 Description du dispositif	17
2.2.4.5.2 Protocole de formation	18
2.2.4.5.3 Évaluation de l'apprentissage spatial à l'aide de l'alternance spontanée dans le Y-Maze Test	19
2.2.4.5.4 Analyse des données	19
2.2.6 Traitement statistique des résultats	20
2.3 Protocole expérimental	21
3. Résultats et interprétations	23
3.1 Quantification des comportements de sommeil et de locomotion en phase claire et obscure	23
3.2 Evaluation de l'anxiété et de la dépression, Elevated Plus Maze	25
3.3 Evaluation de la sociabilité, Sociability Chamber	33
3.4 Evaluation de l'exploration, Open Field Test	35
3.5 Evaluation des capacités motrices, Beam Walking Test	39
3.6 Evaluation des capacités d'apprentissage et de mémorisation, Y-Maze Test	43
4. Discussion	50
5. Conclusion et Perspectives	75
Références Bibliographiques	78
Annexes	

Introduction

1. Introduction

Au cours de l'évolution, la mécanique astrale a généré des rythmes de natures et de périodes différentes qui ont été intégrés génétiquement par le monde vivant. A titre d'exemples : les rats sont nocturnes et les hommes diurnes, rares sont les chercheurs qui tiennent compte de ces phénomènes ce qui peut les conduire à des aberrations (**Barbason, 2016**). Les rythmes circadiens sont connus pour être entraînés dans des conditions naturelles d'alternance jour-nuit à une périodicité de 24 heures, identique à celle de l'agent entraîneur. Dans les études en laboratoire, l'alternance de 12 heures de lumière et de 12 heures d'obscurité (12L/12D) est couramment utilisée comme conditions d'éclairage standard et représente une photopériode de référence (**Touitou et al., 2016**).

A travers le monde, des millions d'humains et d'animaux sont exposés à la lumière artificielle, lorsque l'environnement naturel devrait être sombre (**Navara & Nelson, 2007**). La désynchronisation est l'expression de modifications de la synchronisation normale du sujet, c'est-à-dire la dissociation temporelle de l'horloge biologique fonctionnant à partir des signaux environnementaux (**Reinberg & Ashkenazi, 2008 ; Reinberg et al., 2013 ; Wirtz & Nachreiner, 2010 ; Oyane et al., 2013**). Une désynchronisation circadienne correspond à une avance de phase ou un retard de phase du système circadien, entraînant des symptômes atypiques tels que : asthénie, trouble du sommeil, sauts d'humeur, etc (**Touitou et al., 2016**). Une avance de phase ou un retard de phase du système circadien, qui peut être documenté par l'évaluation des rythmes marquants de la température corporelle, de la mélatonine ou du cortisol, est la signature de la désynchronisation du rythme (**Selmaoui & Touitou, 2003**).

L'évaluation du bien-être des animaux nécessite une bonne connaissance non seulement de la biologie des espèces concernées, y compris de leurs antécédents évolutifs, mais aussi des méthodes adaptées à cette évaluation. L'analyse des comportements et de l'état physiologique et sanitaire de l'animal donne une vision intégrée de son bien-être. Ces mesures sur les animaux sont conjuguées aux données sur l'environnement dans les protocoles d'évaluation du bien-être (**Mormède et al., 2018**).

Le terme environnement enrichi (EE) désigne une amélioration des conditions de confinement des animaux de laboratoire par rapport à ceux hébergés de manière standard (**Baumans & Van Loo, 2013**). C'est en 1947 que Hebb a émis l'hypothèse que les animaux élevés dans des environnements

INTRODUCTION

enrichis durant l'enfance pourraient développer des modifications cérébrales permanentes liées à l'augmentation des capacités de résolution de problèmes. Ceci était basé sur le fait que les rats utilisés comme animaux de compagnie, et qui avaient connu des conditions de vie plus stimulantes, donnaient de meilleurs résultats en évaluation via labyrinthes que les rats de laboratoire. Cependant, ce n'est que dans les années 1960 que l'EE a commencé à être considéré comme un paradigme scientifique. C'est à ce moment-là, au laboratoire de psychologie de Berkeley que les premières études ont été menées et ont montré clairement les premiers effets neuro anatomiques de l'EE (**Krech et al., 1962**). Chez les rongeurs l'EE est un moyen préventif ou thérapeutique pour restaurer ou atténuer les déficits cognitifs et comportementaux dans des modèles pathologiques et/ou lésionnels, ainsi que dans le vieillissement (**Jacqmain et al., 2014 ; Alwis & Rajan, 2014**).

Le stress représente une force à multiples facettes qui est centrale pour l'évolution de la vie. Les organismes évoluent tout en s'adaptant au stress et les contextes stressants représentent souvent des goulots d'étranglement sélectifs. Pour comprendre les effets du stress sur les systèmes biologiques et les stratégies d'adaptation correspondantes, il est impératif de définir correctement le stress et la souche résultante qui déclenche des réponses compensatoires dans les cellules et les organismes (**Kültz, 2020**).

Physiologiquement, le cortisol et l'adrénaline sont des hormones du stress, et la réponse « lutte ou fuite » est généralement au centre des discussions sur le stress. Il existe de multiples médiateurs biologiques en plus des hormones de stress surrénalien qui sont responsables de l'adaptation dans des situations qui évoquent la réponse « combat ou fuite » et nous aident à rester en vie. Bien que ces systèmes soient essentiels pour protéger la vie et favoriser l'adaptation aux défis environnementaux ou psychologiques, ces mêmes médiateurs contribuent également à la physiopathologie lorsqu'ils sont surutilisés et dérégulés. Cette « usure » des systèmes physiologiques, du cerveau au reste du corps, peut s'accumuler, entraînant d'importants problèmes de santé mentale et physique (**McEwen & Karatsoreos, 2020**).

Parmi les facteurs de stress fréquemment utilisés en expérimentation animale, l'exposition à la menace d'un prédateur en sois (**Adamec et al., 2004 ; Zoladz et al., 2008, 2013**) ou à l'odeur d'un prédateur (**Zohar et al., 2008 ; Mackenzie et al., 2010 ; Cohen et al., 2012b**). Une seule exposition à ce facteur de stress étiologiquement valide, chez de nombreux modèles, suffit à induire une gamme de réponses comportementales et physiologiques (**Adamec et al., 2006a, 2006b ;**

INTRODUCTION

Kozlovsky et al., 2007a, 2007b, 2009 ; Nanda et al., 2008 ; Qi et al., 2010). L'exposition au stress de prédation se fait de diverses manières, elle peut être non protégée ou en présence d'un paravent (**Deslauriers et al., 2017**). Les odeurs de félins, de canidés et d'autres prédateurs provoquent des réactions chez les rongeurs, dont le comportement d'évitement stéréotypé mais également la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) qui coordonne les réponses sympathiques au stress (**Apfelbach et al., 2005 ; Albrechet-Souza & Gilpin, 2019**).

La psychologie béhavioriste (ou comportementaliste) se veut la science des comportements observables, notamment ceux provoqués par le conditionnement ou l'interaction de l'individu avec son environnement (**Wahl, 2019**). Les rats sont des animaux intelligents qui démontrent une grande variété de caractéristiques comportementales représentant un intérêt en recherche psychophysiologique (**Barnett, 1963**). En effet ces comportements peuvent être d'ordre anxieux, social, exploratoire, moteur, d'apprentissage, etc. Pour associer les mesures comportementales d'une telle batterie à des endophénotypes spécifiques, il faut regrouper les tests pour refléter un profil neurocognitif général plutôt que des variables isolées, qui ne peuvent être directement traduites. De plus, classer les tests de cette manière donne la possibilité de réduire les dimensions, augmentant ainsi la robustesse et atténuant les problèmes de tests multiples (**Badowska et al., 2015 ; Stephan, 2019**).

L'utilisation de plus en plus répandue d'outils d'évaluation sous forme de grilles donne une vision plus objective et plus précise de la situation vis-à-vis du bien-être des animaux, dépendant du contexte de leur rapport aux humains. Le développement de ces connaissances fournira une base solide pour l'analyse du risque d'atteinte au bien-être des animaux (**Mormède et al., 2018**).

Elevated Plus Maze (EPM) est un test comportemental largement utilisé dans l'étude de l'anxiété et des troubles liés à l'anxiété en neurosciences. Le labyrinthe est basé sur la tendance des rongeurs à éviter les zones ouvertes exposées. L'observation des comportements évoqués par la peur et l'anxiété chez les rongeurs a été faite par KC Montgomery en 1955 à l'aide d'un labyrinthe en Y surélevé, dont l'un de ses bras de choix était entouré de murs et l'autre bras non muré. Ces observations ont conduit Handley et Mithani (**Handley & Mithani, 1984**) à tester un comportement motivé par la peur en utilisant un labyrinthe en croix surélevé conçu par eux. Depuis, le labyrinthe a été utilisé pour tester et valider les effets anxiolytiques et anxiogènes de composés pharmacologiques. Le labyrinthe est également utilisé pour comprendre la biologie sous-jacente et les mécanismes des comportements anxieux. En 1985, Pellow et son équipe ont étudié la validité

INTRODUCTION

du labyrinthe en croix surélevé comme mesure de l'anxiété chez le rat. Ils ont testé l'appareil pour validation dans trois domaines: physiologique, pharmacologique et comportemental. Leur enquête a réussi à montrer que la préférence pour les espaces clos était en accord avec le résultat de Montgomery qui suggérait que l'aversion pour les bras ouverts était davantage due à l'anxiété qu'à la peur.

Le paradigme des trois chambres est un test largement utilisé pour quantifier la sociabilité généralisée et la nouveauté sociale chez les rongeurs. La perturbation du comportement social et la reconnaissance sociale sont caractéristiques de troubles neuropsychiatriques (tels que la schizophrénie, les troubles bipolaires) et un symptôme notable de troubles du neuro-développement (tels que l'autisme) (**Moy *et al.*, 2004**). La plupart des modèles animaux de maladies neuropsychiatriques humaines se concentrent sur l'une ou l'autre des trois validités des symptômes; visage, construit ou prédictif. En 2004, Jacqueline N. Crawley a compris qu'il y avait un besoin d'un modèle qui pourrait englober les trois validités dans une seule tâche comportementale. Le modèle de sociabilité et de préférence de Crawley pour le protocole de nouveauté sociale utilisait un appareil à trois chambres qui permettait d'évaluer deux aspects distinctifs du comportement social, de l'affiliation sociale et de la motivation sociale, ainsi que de la mémoire sociale et de la nouveauté. Le « test de paradigme à trois chambres » a depuis lors suscité un intérêt croissant pour les études sur les troubles neuropsychiatriques et les modèles de rongeurs transgéniques. Le test de la chambre de sociabilité trouve également des applications en pharmacologie et en toxicologie.

Le test en champ ouvert est utilisé dans l'évaluation de l'exploration, de la locomotion et de l'anxiété. Le test peut être utilisé pour comparer les animaux d'un groupe témoin fictif aux animaux d'un groupe modèle de traitement ou de maladie en observant leurs comportements et en suivant leurs mouvements dans l'arène. Les animaux avec une anxiété minimale sont susceptibles de se déplacer dans la zone et d'effectuer d'autres comportements tels que le toilettage et l'élevage, tandis que les animaux avec une anxiété accrue peuvent geler ou présenter des étirements pour adopter des postures immobiles.

La première utilisation d'un champ ouvert a été décrite dans l'article de Hall et Ballechey de 1932. Dans leur expérience, ils ont utilisé une arène murée de 7 x 7 pieds qui avait été marquée de 49 grilles carrées. Au centre, un treillis métallique cylindrique couvrant 25 carrés a été placé pour contenir une récompense alimentaire. Lorsque les animaux ont été introduits dans l'arène à partir d'un point de départ, il a été observé que la présence d'une récompense alimentaire faisait en sorte

INTRODUCTION

que les animaux encerclaient davantage la barrière en treillis métallique qu'en l'absence de récompense alimentaire. Une configuration similaire a de nouveau été utilisée par Hall dans son expérience de 1934 pour mettre en évidence « l'importance des besoins ou des pulsions et de l'émotivité en tant que facteurs déterminant l'ajustement ou l'inadaptation » (**Hall, 1934a**). Dans la même année, Hall a publié un article visant à valider la corrélation entre la défécation et la miction et l'émotivité individuelle des rats dans le champ ouvert (**Hall, 1934b**). Cependant, il a été soutenu qu'une mesure de la défécation ou de la miction évalue simplement la timidité dans un environnement contrôlé. L'expérience de Hall pour déterminer la relation entre le comportement émotionnel et la vitesse de l'activité ambulatoire en champ ouvert suggérait que les rats émotionnels avaient tendance à être moins actifs que leurs homologues non émotionnels (**Hall, 1936**). Ce comportement a en outre été observé par Hall dans l'article « L'héritage de l'émotivité » publié en 1938. Dans l'expérience, il a été observé que les hommes étaient plus susceptibles d'être émotionnels que les femmes et que la qualité de l'émotivité était héréditaire, comme le montre le taux de défécation et de miction de la descendance de la plupart des mâles et des femelles émotifs par rapport à la progéniture des mâles et des femelles les moins émotifs (**Hall, 1938**).

La poutre d'équilibre est un test de coordination motrice et d'équilibre chez les rongeurs. Le test évalue la fonction sensori-motrice après une lésion du cortex moteur, une lésion cérébrale traumatique, une perfusion d'acide gamma-aminobutyrique dans le cortex frontal et dans des modèles d'AVC de rongeurs (**Carter et al., 2001**). De plus, ce test peut être utilisé pour évaluer les effets du vieillissement et pour caractériser les animaux transgéniques. L'appareil a connu une popularité en raison de sa nature peu coûteuse et de sa facilité de construction. Le Balance Beam ou Beam Walking Test permet aux chercheurs d'évaluer les fonctions motrices en observant les performances ambulatrices des sujets sur un faisceau étroit. Habituellement, un stimulus aversif tel que des lumières vives et un bruit fort est utilisé pour motiver le sujet à traverser le faisceau pour atteindre l'espace sûr à la fin. Cependant, les renforcements positifs peuvent être tout aussi efficaces pour motiver les sujets. La difficulté de la tâche Balance Beam peut être facilement manipulée en changeant simplement la largeur ou la forme de la poutre. Les poutres arrondies ont tendance à être plus difficiles que les poutres carrées.

La tendance naturelle des rongeurs à explorer de nouveaux environnements sert de base à la tâche Y-Maze. Cette tâche exploratoire implique de nombreuses parties du cerveau du sujet, y compris l'hippocampe, le septum, le cerveau antérieur basal et le cortex préfrontal. De nombreux types de

INTRODUCTION

recherche impliquant des maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques se concentrent sur l'hippocampe car des lésions affectent la cognition et l'apprentissage spatial. Ainsi, les labyrinthes en Y font partie des tâches comportementales largement utilisées dans l'évaluation de l'apprentissage spatial et de la mémoire. Spence et Lippitt (1946) ont utilisé un simple labyrinthe en Y comme test expérimental pour la théorie du signe-gestalt de l'essai et de l'apprentissage suggéré par Tolman. Les bras de but Y-Maze ont été appâtés avec de l'eau dans un bras et des récompenses alimentaires dans l'autre. Des sujets qui avaient soif ou qui manquaient de nourriture ont été utilisés pour mettre à l'épreuve l'idée d'apprentissage de Tolman. Dember et Fowler (1959) ont étudié le comportement d'alternance à l'aide de tâches d'alternance forcée et d'alternance spontanée et ont suggéré que leurs résultats dans le labyrinthe en T peuvent également être reproduits sur un labyrinthe en Y. Depuis lors, le labyrinthe en Y a été utilisé pour étudier divers aspects de l'apprentissage spatial, de la mémoire et de la cognition.

La présente étude a pour objectif de quantifier d'une part, l'investissement temps sur l'ensemble du nyctémère des phases de repos et d'activité en photopériode modèle (12D/12L) chez des rongeurs nocturnes. D'autre part, elle cherche à mettre au jour l'impact du stress de prédation en condition aigu chez des rats de souche wistar élevés dans deux types d'environnements ; enrichi et standard, au travers d'une évaluation comportementale sur le plan anxieux, social, exploratoire, moteur et cognitif.

Nous avons également, au travers de cette approche voulu connaître l'intérêt de l'environnement d'hébergement dans, non seulement la perception mais aussi l'adaptation aux conditions extrêmes via l'interaction individu/milieu. De plus l'étude s'intéresse à l'effet de la luminosité en (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) dans la conduite adoptée face à une situation menaçante.

Matériel et Méthodes

2. Matériel et Méthodes

2.1 Matériel biologique

2.1.1 Modèle d'étude

Le modèle biologique ayant servi cette étude est l'albinos wistar provenant de l'institut pasteur d'Alger, Algérie. Les manipulations sur la reproduction du rat d'expérimentation ont été rapportées en Allemagne autour des années 1880. Les rats d'expérimentation élevés en captivité ont été introduits aux États-Unis pour la première fois dans un laboratoire de Chicago où ils ont été utilisés dans des études neurologiques. En 1906, quelques animaux de cette colonie ont été transférés au Wistar Institute de Philadelphie et ce sont ces rats qui sont à l'origine de la souche de rats Wistar, omniprésente de nos jours (**Festing, 1979**). Ces rats sont des mammifères nocturnes de l'ordre des rongeurs. Leur puberté survient entre 50 et 60 jours après la naissance chez les deux sexes. Un rat peut vivre de 2 ½ à 3 ans dépendant de la souche, du sexe, des conditions environnementales ainsi que de l'influence d'autres variables (**Baker et al., 1980**).



Image 01 : Rat albinos de souche Wistar (**Google image**).

2.2 Méthodes expérimentales

2.2.1 Conditions d'élevage

Les rats ont été hébergés dans deux types d'environnements (Standard et Enrichi). Leurs comportements ont été suivis sur les deux phases (Claire et Obscure) des trois saisons de l'année (Equinoxe 12 L/12 D, Solstice hiver 10 L/14 D et Solstice été 14 L/10 D). Les cages standards rectangulaire font 25cm sur 30cm, elles sont en plastique rigide, tapissées de copeaux de bois et recouvertes par une grille en acier inoxydable. Les cages enrichies sont en métal, carrées mais hautes, elles font 25cm sur 30cm, le fond est recouvert de copeaux de bois, de foin et de coton. A l'intérieur de la cage on retrouve des tunnels, des échelles, des roues ainsi que des maisonnettes en suspensions.



Image 02 : Environnement d'hébergement, respectivement ; standard et enrichi.

2.2.2 Lotissement et protocole expérimental

102 rats ayant en moyenne 50 à 60 jours (jeunes adultes) et pesant 90 ± 10 g ont été divisés en 12 lots témoins de 04 rats chacun, idem pour les 12 lots stressés et un lot de 06 rats « contrôle ». L'approche a été établie comme suit;

- En 12 L/12 D 05 lots (03 hébergés en ES ; 02 témoins et 01 stressé / 02 hébergés en EE ; témoin et stressé) ont été suivis en phase claire. Idem en phase obscure.
- En 10 L/14 D 04 lots (02 hébergés en ES ; témoin et stressé / 02 hébergés en EE ; témoin et stressé) ont été suivis en phase claire. Idem en phase obscure.
- En 14 L/10 D 04 lots (02 hébergés en ES ; témoin et stressé / 02 hébergés en EE ; témoin et stressé) ont été suivis en phase claire. Idem en phase obscure.

Du début de vie jusqu'au sevrage tous les rats occupés des cages standards. Du sevrage jusqu'à l'initiation des manipulations, chaque lot avait gagné sa cage d'expérimentation.

2.2.3 Induction du stress de prédation

L'induction du stress de prédation est effectuée après avoir identifié les rats (des marques sur la queue de chaque rat). Chaque session de stress a durée 5 minutes, pendant lesquelles le rat est mis dans une cage piège métallique à l'intérieur d'une arène en verre (60cm×60cm) muni d'un couvercle en bois enfermant un chat en bonne santé. Le dispositif permet aux rats de recevoir les stimuli félins avec prohibition physique entre les animaux. Après chaque session de stress, chaque rat, attend 20 minutes avant de passer à l'évaluation comportementale.

2.2.4 Testes comportementaux

2.2.4.1 Evaluation de l'anxiété et de la dépression, Elevated Plus Maze

2.2.4.1.1 Description du dispositif



Image 03: Elevated Plus Maze Test (**Maze Engineers**).

L'EPM a une petite plate-forme centrale avec quatre bras rayonnant vers l'extérieur. Les bras sont placés à un angle de 90 degrés l'un de l'autre et ont une longueur de 50 cm et une largeur de 10 cm. Les dimensions de l'appareil peuvent varier en fonction des sujets utilisés (qu'il s'agisse de souris, de rats ou de petits primates). Les bras alternés sont entourés de murs de 40 cm de hauteur généralement avec des toits ouverts. Ces murs sont soit opaques soit transparents. Pour les bras non murés, une plaque d'extrémité et des bords surélevés (environ 1 cm) garantissent que le sujet ne tombe pas du bras ouvert pendant l'exploration. Le sol de l'appareil doit être en contraste avec la couleur du sujet testé. L'ensemble de l'appareil est surélevé au-dessus du sol à une hauteur de 50 cm.

Pour éviter les ombres dans le labyrinthe, l'EPM doit être bien éclairé d'en haut. Un logiciel de suivi et une caméra vidéo, tels que Noldus Ethovision XT, montés au-dessus du labyrinthe peuvent aider à la notation en direct, au suivi et à l'enregistrement du sujet et de ses mouvements dans le labyrinthe. L'appareil doit être soigneusement nettoyé avant et après chaque essai pour limiter l'influence de tout stimuli résiduel des essais précédents.

2.2.4.1.2 Protocole de formation

La préférence du sujet pour les espaces ouverts est observée dans ce test, et les performances du groupe traité et/ou du groupe malade sont comparées à celles du groupe témoin. Les rongeurs ont une préférence innée pour les espaces où ils se sentent en sécurité. Ainsi, ils ont tendance à éviter autant d'explorer les bras exposés que les bras fermés. Le temps que l'animal passe sur l'un ou l'autre des bras fournit des informations sur l'état anxieux du sujet.

Le labyrinthe ne nécessite aucun pré-entraînement ou essais répétés car la tâche est destinée à tester la réponse du sujet à un labyrinthe inconnu. Avant chaque essai, l'appareil doit être soigneusement nettoyé pour éviter l'influence des stimuli résiduels le cas échéant.

2.2.4.1.3 Évaluation de l'état d'anxiété à l'aide du l'EPM

Pour garantir des résultats précis, les essais sont effectués de manière exacte pour chaque sujet de test. Le sujet de test est amené dans la salle de test pour éviter tout stress inutile et est autorisé à s'acclimater (si nécessaire). Le sujet est ensuite placé sur la plate-forme centrale face au bras ouvert, éloigné de l'expérimentateur. Il est important de s'assurer que tous les sujets de test font face au même bras dans les essais précédents.

L'expérience commence dès que l'animal est placé sur la plateforme centrale. Le sujet est autorisé à explorer le labyrinthe pendant une période définie d'au moins 5 minutes, et son comportement est enregistré via une caméra vidéo. Les données sont collectées pour le nombre d'entrées dans le bras ouvert et fermé, et pour le temps passé dans chaque bras. Les entrées de bras ne sont enregistrées que lorsque le sujet place ses quatre pattes dans les bras. Toutes les anomalies telles que le gel ou l'immobilité et la chute de l'appareil sont également enregistrées. Une fois le temps défini écoulé, le sujet est retiré du labyrinthe et replacé dans sa cage d'origine (**Komada *et al.*, 2008**).

2.2.4.1.4 Analyse des données

La collecte de données à partir du labyrinthe en croix surélevé est simple. Les données sont collectées pour le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le nombre d'entrées dans les bras fermés, le temps passé aux bras ouverts et le temps passé aux bras fermés. En dehors de ces données, les latences pour entrer / sortir des bras peuvent également être collectées avec d'autres mesures liées à l'anxiété telles que le nombre de creux de la tête et le toilettage.

Ces données peuvent être visualisées en représentant graphiquement les mesures individuelles, puis en les comparant entre les groupes d'animaux témoins et traités. Les animaux traités avec des médicaments ou approches anti-anxiété sont plus susceptibles de passer du temps dans les zones ouvertes que les animaux témoins.

Les graphiques permettent une visualisation et des comparaisons faciles entre les groupes traités et les groupes témoins. Les situations anxiogènes accentuent les comportements anxieux tandis que les approches anxiolytiques diminuent ces comportements, ce qui peut être observé pendant la

tâche EPM. En général, des cohortes d'environ 20 animaux par groupe sont suffisantes pour obtenir des valeurs $p < 0,05$ en utilisant l'ANOVA (Vorhees *et al.*, 2011 , Walf & Frye, 2007).

2.2.4.2 Evaluation de la sociabilité, Sociability Chamber

2.2.4.2.1 Description du dispositif



Image 04 : Sociability Chamber (Maze Engineers).

L'appareil est un rectangle (80 x 40 x 40 cm) divisé en trois chambres à l'aide de cloisons amovibles. Chacun de ces séparateurs (40 x 40 cm) possède une porte coulissante d'environ (10 x 10 cm) pour permettre la libre circulation de l'animal dans les chambres. La chambre centrale sert de zone de départ tandis que les chambres latérales sont utilisées pour contenir un stimulus. Le stimulus vivant est généralement placé dans une cage en acrylique d'une hauteur de 30 cm et d'un diamètre de 10 cm. Ces cages permettent des interactions entre le sujet et le stimulus et aident à limiter les interactions agressives.

Les parois de l'appareil peuvent être transparentes ou opaques, et les repères muraux peuvent également être modifiés selon les exigences de l'expérience.

L'appareil peut être automatisé à l'aide de capteurs photoélectriques à faisceau qui peuvent déclencher la fermeture et l'ouverture des portes coulissantes ou simplement aider à enregistrer les entrées et les sorties des chambres, permettant ainsi une approche précise et objective de la mesure des tendances sociales.

L'appareil doit être bien éclairé. Un logiciel de suivi et un système de caméra vidéo, tel que Noldus Ethovision XT, peuvent être utilisés pour aider à la notation en direct, au suivi et à l'enregistrement du sujet et de ses mouvements dans l'appareil. Pour limiter l'influence de tout stimuli résiduel des essais précédents, l'appareil doit être soigneusement nettoyé avant et après chaque essai.

2.2.4.2.2 Protocole de formation

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les troubles psychologiques tels que la schizophrénie, la dépression et le trouble bipolaire conduisent souvent à des déficits du comportement social et de reconnaissance sociale. Le test de la chambre de sociabilité permet d'évaluer ce comportement social en observant le choix du sujet lorsqu'il lui est présenté l'option d'une chambre vide et d'un animal stimulant. Le test donne également l'occasion de comprendre la préférence sociale du sujet lorsqu'il est autorisé à choisir entre un animal stimulant familier et un animal stimulant inconnu.

Le sujet de test est d'abord placé dans l'appareil avec toutes les portes de séparation ouvertes et est autorisé à explorer l'appareil pendant environ 5 à 10 minutes. Pendant cette période, les chambres latérales contiennent des cages vides pour familiariser le sujet de test avec elles. Une fois qu'il a exploré l'ensemble de l'appareil, il est replacé dans la chambre centrale avec les portes des chambres latérales fermées. Il est alloué encore 5 à 10 minutes pour explorer cette zone.

Le sujet stimulus qui doit être utilisé dans les chambres latérales est également habitué à sa cage au moins 24 heures avant la période de test formelle. Cela aide le sujet du stimulus à rester calme pendant le processus de test et à éviter les interactions agressives.

Pour les appareils automatisés, il est important de s'assurer que le sujet de test et le sujet du stimulus sont familiarisés avec l'ouverture et la fermeture automatiques des portes. Le test est réalisé dans une pièce insonorisée avec un éclairage optimisé.

2.2.4.2.3 Évaluation de la sociabilité par la Sociability chamber

Après la préformation, le sujet de test est introduit dans la chambre de départ centrale et autorisé à s'acclimater à l'appareil. Le sujet stimulus est ensuite placé dans l'une des chambres latérales choisies au hasard tandis que les portes des chambres latérales restent fermées. Une cage vide est conservée dans la chambre non stimulante. Les chambres du stimulus en cage et de la cage vide sont modifiées au hasard pour chaque sujet de test. Les portes des chambres latérales sont ouvertes et le sujet de test est autorisé à explorer l'appareil.

Pendant la session de test, l'expérimentateur observe les essais de l'extérieur de la zone de test pour éviter d'influencer le comportement du sujet de test. La session se termine après 10 minutes d'exploration.

2.2.4.2.4 Analyse des données

Les données sont collectées pour le temps passé dans chacune des trois chambres, le nombre d'entrées dans les chambres et le temps passé à renifler chaque cage.

2.2.4.3 Evaluation de l'exploration, Open Field

2.2.4.3.1 Description du dispositif



Image 05 : Open Field Test (Maze Engineers).

L'appareil Open Field est une arène carrée disponible dans des tailles de 27 x 27 cm et 50 x 50 cm pour accueillir des animaux de différentes tailles. L'arène est entourée de hauts murs pour empêcher les sujets de s'échapper de l'appareil. En général, les murs sont clairs. Cependant, des couleurs opaques et une finition mate sont disponibles. Les inserts de sol pour l'appareil peuvent être avec ou sans quadrillage. Ces quadrillages divisent la zone en carrés égaux plus petits et peuvent être utiles à la fois pour la notation manuelle, ainsi que pour l'enregistrement vidéo ou la notation avec un logiciel de suivi. Une zone carrée au centre même de la zone peut également être définie.

2.2.4.3.2 Protocole de formation

Avant de commencer l'expérience, l'appareil doit être soigneusement nettoyé pour éviter l'influence de tout stimuli persistant. La configuration de l'éclairage au plafond est recommandée pour éviter les ombres. L'arène doit être suffisamment, mais faiblement éclairée pour permettre au sujet de voir et d'explorer son environnement tout en évitant le stress des lumières vives. L'observation de la tâche peut être effectuée à l'aide d'un logiciel de suivi et d'une caméra vidéo, telle que Noldus Ethovision XT, montée au-dessus de l'appareil. La notation en direct est également possible.

La tâche Open Field étant basée sur la nouveauté de l'environnement, le test ne nécessite aucune formation préalable. Le sujet est placé au centre de l'arène, et ses comportements sont observés pendant au moins 5 minutes sans aucune interférence.

2.2.4.3.3 Analyse des données

La principale observation faite par l'OFT est la réponse comportementale des sujets à l'espace ouvert. Les sujets moins anxieux dans l'arène ouverte explorent généralement tout l'espace. Cependant, les sujets traités avec des anxiogènes ou des modèles de maladies comme le stress,

éviteront l'arène centrale et resteront près des murs. Les paramètres suivants peuvent être mesurés à l'aide de la tâche Open Field ;

- *Fréquence de franchissement de ligne* : Le nombre de fois où le sujet croise les lignes de la grille sur l'insert de plancher de la grille avec ses quatre pattes.
- *Fréquence des entrées du carré central* : Le nombre de fois où le sujet entre au centre de l'arène marqué par le carré sur l'insert de plancher de grille.
- *Temps passé au centre de l'arène.*
- *Temps passé près des murs.*
- *Fréquence du comportement d'élevage* : Le nombre de fois où le sujet se tient debout sur ses pattes arrière. En général, un élevage non soutenu (le sujet ne pose pas ses pattes avant sur les murs) est une meilleure mesure de l'anxiété.
- *Fréquence des étirements lors des préparations de postures* : nombre de fois où le sujet allonge tête et épaules et les rétracte.

D'autres comportements observables peuvent inclure la miction / défécation, le toilettage et les comportements d'escalade.

2.2.4.4 Evaluation de la motricité, Beam Walking Test

2.2.4.4.1 Description du dispositif

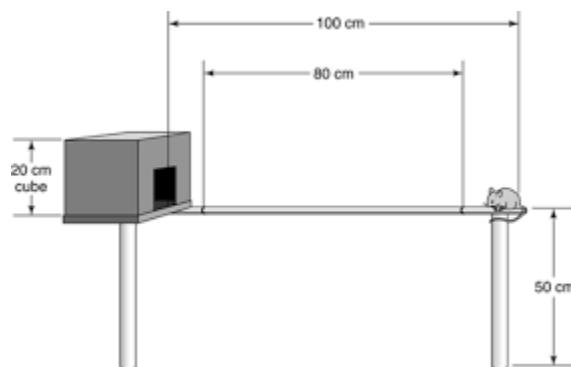


Image 06 : Beam Walking Test (Google image).

L'appareil est constitué d'une poutre étroite suspendue au-dessus du sol à l'aide de colonnes de support. La poutre fait 4,8 cm de largeur et 1 m de longueur. Une poutre inférieure et plate peut être ajoutée avec la poutre étroite pour aider les animaux compromis. Les poteaux latéraux qui suspendent la poutre peuvent être utilisés pour ajuster l'élévation de la poutre. En général, des

hauteurs de 50 à 60 cm au-dessus du sol sont utilisées pour la tâche. Des ajouts tels qu'une plateforme de départ de (25 x 25 cm) et une boîte de fin (25 x 25 x 25 cm) peuvent également être ajoutés aux points de départ et d'arrivée pour motiver les animaux.

2.2.4.4.2 Protocole de formation

Avant de commencer l'expérience, l'appareil doit être soigneusement nettoyé pour éviter l'influence de tout stimuli persistant. La configuration de l'éclairage au plafond est recommandée pour éviter les ombres. L'arène doit être suffisamment éclairée. L'observation de la tâche Balance Beam peut être effectuée à l'aide d'un logiciel de suivi et d'une caméra vidéo, telle que Noldus Ethovision XT, montée au-dessus de l'appareil. La notation en direct est également possible. Il est recommandé qu'au moins deux enquêteurs effectuent le test.

2.2.4.4.3 Évaluation des fonctions motrices par le Balance Beam Test

La tâche consiste à placer le sujet au point de départ en lui permettant de traverser le faisceau jusqu'au point final dans le temps imparti (peut aller de 1 à 5 minutes). Au moins 2 essais consécutifs sont exécutés. Au cas où le sujet tomberait du faisceau, l'enregistrer comme un échec et lui attribuer un temps de latence maximum.

2.2.4.4.4 Analyse des données

Le test Balance Beam est utilisé pour analyser les fonctions sensori-motrices des rongeurs. Les sujets présentant des modèles d'anxiété ou de maladie ont tendance à mettre plus de temps à traverser le faisceau. Les blessures et les maladies peuvent également entraîner un manque de capacités motrices chez les sujets. Les paramètres suivants sont généralement mesurés à l'aide du test Balance Beam,

- *Latence pour lancer la tâche*
- *Latence pour traverser le faisceau*
- *Faux pas de la jambe arrière (droite et gauche)*
- *Nombre de chutes pendant l'essai*

Les chutes de patte avant ont tendance à être rares et ne sont donc généralement pas enregistrées pour l'analyse. Les chercheurs utilisent souvent un système de notation pour analyser les performances des sujets dans le dispositif. D'autres comportements comme la congélation peuvent également être enregistrés. La visualisation des données à l'aide de graphiques fournit un moyen

facile d'observer la différence de performance des modèles simulés par rapport aux modèles de maladies ou de blessures.

2.2.4.5 Evaluation des capacités cognitives, Y-Maze Test

2.2.4.5.1 Description du dispositif



Image 07 : Y-Maze Test (Maze Engineers).

L'appareil est un labyrinthe à 3 bras en forme de « Y » majuscule avec chaque bras espacé à un angle de 120 degrés. Les longueurs de bras font 50 cm et sont généralement symétriques, bien que des labyrinthes asymétriques soient également utilisés. Leurs largeurs sont de 10 cm. Le labyrinthe est généralement utilisé comme un labyrinthe fermé avec des murs d'environ 30 cm de haut. Les bras à deux buts peuvent contenir un puits avec une récompense alimentaire; alternativement, les bras de but peuvent contenir un tube de sortie qui permet à l'animal de s'échapper du labyrinthe (Deacon, 2013). Généralement, il y a des portes guillotines à l'entrée de chaque bras qui peuvent être utilisées pour confiner l'animal dans un bras spécifique ou empêcher l'animal d'entrer dans l'un des bras de but. Le labyrinthe est généralement peint d'une couleur sombre pour empêcher les animaux de ressentir une anxiété supplémentaire lors de l'exécution de la tâche. Les signaux intra-labyrinthe peuvent également être utilisés pour aider les animaux à distinguer et à se souvenir des bras de but.

Des labyrinthes en Y entièrement automatisés sont également disponibles, ils détectent l'emplacement du sujet dans le labyrinthe et contrôlent l'ouverture et la fermeture des portes de bras comme une réponse de déclenchement. Le labyrinthe automatisé est également capable de détecter les récompenses alimentaires.

Le labyrinthe en Y peut également être adapté pour inclure les avantages des labyrinthes d'eau et utilisé pour des modèles de rongeurs (**Burguière *et al.*, 2010 ; Deacon, 2013**).

Pour éviter les ombres dans le labyrinthe, le Y-Maze doit être bien éclairé par le haut. Un bon éclairage garantit également que le sujet est capable de voir les récompenses alimentaires. Un logiciel de suivi tel que Noldus Ethovision XT, monté au-dessus du labyrinthe, permet de marquer en direct, de suivre et d'enregistrer le sujet et ses mouvements dans le labyrinthe. L'appareil doit être soigneusement nettoyé avant et après chaque essai pour limiter l'influence de tout stimuli résiduel des essais précédents.

2.2.4.5.2 Protocole de formation

Plusieurs protocoles existent pour le Y-Maze, bien que les deux protocoles les plus couramment utilisés soient la tâche d'alternance récompensée et la tâche d'alternance spontanée. Pour la tâche d'alternance récompensée, l'expérimentateur décide quel bras est le « bon choix » tandis que la tâche d'alternance spontanée utilise la pulsion exploratoire naturelle du sujet et lui permet de choisir le bras à explorer en premier. La tâche d'alternance spontanée s'est avérée plus efficace dans l'évaluation des sujets atteints de lésions hippocampiques, car ces animaux ont tendance à développer une préférence secondaire (**Deacon & Rawlins, 2006**). La tâche est également utilisée pour quantifier les déficits cognitifs et évaluer les effets des médicaments et des toxines sur la cognition.

Un autre protocole peut être utilisé avec le Y-Maze, il s'agit de la tâche d'alternance retardée. La tâche d'alternance retardée permet d'évaluer la mémoire de travail spatiale en permettant d'abord au sujet d'explorer un bras appâté de son choix et de retirer le sujet une fois le choix fait et de le limiter à la boîte de départ du bras de base à l'aide d'une porte. Cet essai est suivi d'un essai formel, après un délai prédéterminé entre les deux essais, dans lequel le sujet est réintroduit dans le labyrinthe en ouvrant la porte du bras de départ et est censé choisir le bras qu'il n'a pas choisi lors de l'essai précédent.

Les rongeurs ont tendance à se méfier de manger quoi que ce soit de nouveau. Il est donc important de familiariser le sujet avec les récompenses alimentaires utilisées, avant le test, dans un environnement familier (cage de logement). Les récompenses alimentaires peuvent être solides (comme les céréales sucrées pour petit-déjeuner) ou liquides (comme le lait au chocolat). Généralement, les récompenses liquides sont utilisées en cas de dépistage de drogues, car certains médicaments peuvent rendre la consommation d'aliments solides une expérience désagréable pour

le sujet. Les sujets sont généralement maintenus à environ 85 à 95% de leur poids d'alimentation libre tout au long des phases d'entraînement et de test.

Pour la tâche « privée de nourriture », le comportement de piégeage de nourriture est encouragé en privant le sujet de nourriture la nuit précédant le test. Les sujets peuvent être familiarisés avec le labyrinthe par paires (généralement des compagnons de cage) pour réduire l'anxiété dans un nouvel espace pendant la phase initiale d'exploration. L'acclimatation se fait généralement individuellement, bien que cela puisse prendre plus de temps que la familiarisation par paires. Le labyrinthe est parsemé de récompenses alimentaires, et le sujet est placé dans le bras de départ et autorisé à explorer le labyrinthe librement. Les récompenses alimentaires sont remplacées à la consommation. La procédure de familiarisation est répétée quatre fois avec au moins dix minutes entre chaque exposition. La période d'acclimatation dure généralement 1 à 2 jours. Ensuite, l'un des bras est bloqué et le bras de but ouvert est appâté avec une récompense alimentaire. Au cours de cet essai forcé, le sujet est placé dans le bras de départ et forcé de visiter le bras ouvert. Cet essai est répété en faisant varier aléatoirement le bras fermé, pour un nombre égal d'essais pour chaque bras, jusqu'à ce que le sujet se soit familiarisé avec la tâche.

2.2.4.5.3 Évaluation de l'apprentissage spatial à l'aide de l'alternance spontanée dans le Y-Maze Test

La tâche d'alternance spontanée est basée sur la nouveauté du labyrinthe. Ainsi, la tâche est effectuée sans familiarisation préalable des sujets au labyrinthe. Le sujet a le choix, pendant l'essai, de choisir l'un ou l'autre des bras appâtés contrairement à la tâche d'alternance récompensée où l'un des bras est bloqué. Une fois que le sujet a fait son choix, il est confiné à ce bras de but en fermant la porte respective pendant 30 secondes. Le sujet est retiré du bras de but après avoir consommé la récompense alimentaire et les portes du labyrinthe sont ouvertes. Le sujet est ensuite à nouveau placé dans le bras de départ et doit alterner son choix par rapport à sa sélection précédente. Si le sujet visite le bras non visité, il est autorisé à consommer la récompense alimentaire ou bien, dans le cas où il visite le bras déjà visité, il lui est permis de voir que le puits de nourriture est vide avant qu'il ne soit retiré du labyrinthe.

Chaque essai ne dure pas plus de 2 minutes et la procédure est répétée pour chacun des animaux sur une base de dix essais par jour pendant 05 jours (cette durée peut aller jusqu'à douze jours).

2.2.4.5.4 Analyse des données

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les données obtenues à partir du labyrinthe en Y sont généralement très simples et consistent en le nombre d'entrées aux bras correctes (l'animal entre dans le bras opposé lors de la deuxième manche) vs incorrectes (l'animal entre dans le même bras visité lors de la manche précédente). Dans chaque essai, le temps nécessaire à l'animal pour récupérer la récompense alimentaire peut également être enregistré. Au fur et à mesure que l'animal apprend qu'entrer dans un nouveau bras entraîne une récompense alimentaire, le nombre d'entrées aux bras incorrectes devrait diminuer. Les pourcentages de choix de bras corrects peuvent être représentés graphiquement et comparés entre un groupe témoin fictif et un modèle de maladie / groupe d'intervention.

L'utilisation de graphiques pour comparer les entrées de bras entre différentes maladies ou groupes de traitement permet une visualisation facile de l'effet sur la mémoire spatiale et l'apprentissage. Les animaux des groupes témoins devraient montrer des améliorations significatives dans leurs choix de bras corrects. Les animaux, en tant que modèles de maladies des troubles neurodégénératifs, par exemple, devraient montrer une courbe d'apprentissage beaucoup plus lente avec des choix plus incorrects, même après plusieurs essais.

2.2.5 Traitement statistique des résultats

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type de moyenne ($M \pm SEM$) (*Standard Error of the Mean*) et de pourcentages.

La comparaison entre les différents groupes est effectuée après une analyse de test t de student.

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel SPSS version 25.0 (**SPSS, 2017**)

Les différences sont considérées comme :

- Significatives lorsque ($p < 0.05$)
- Hautement significatives lorsque ($p < 0.01$)
- Très hautement significatives lorsque ($p < 0.001$)

Avec p : seuil de signification.

2.3 Protocole expérimental

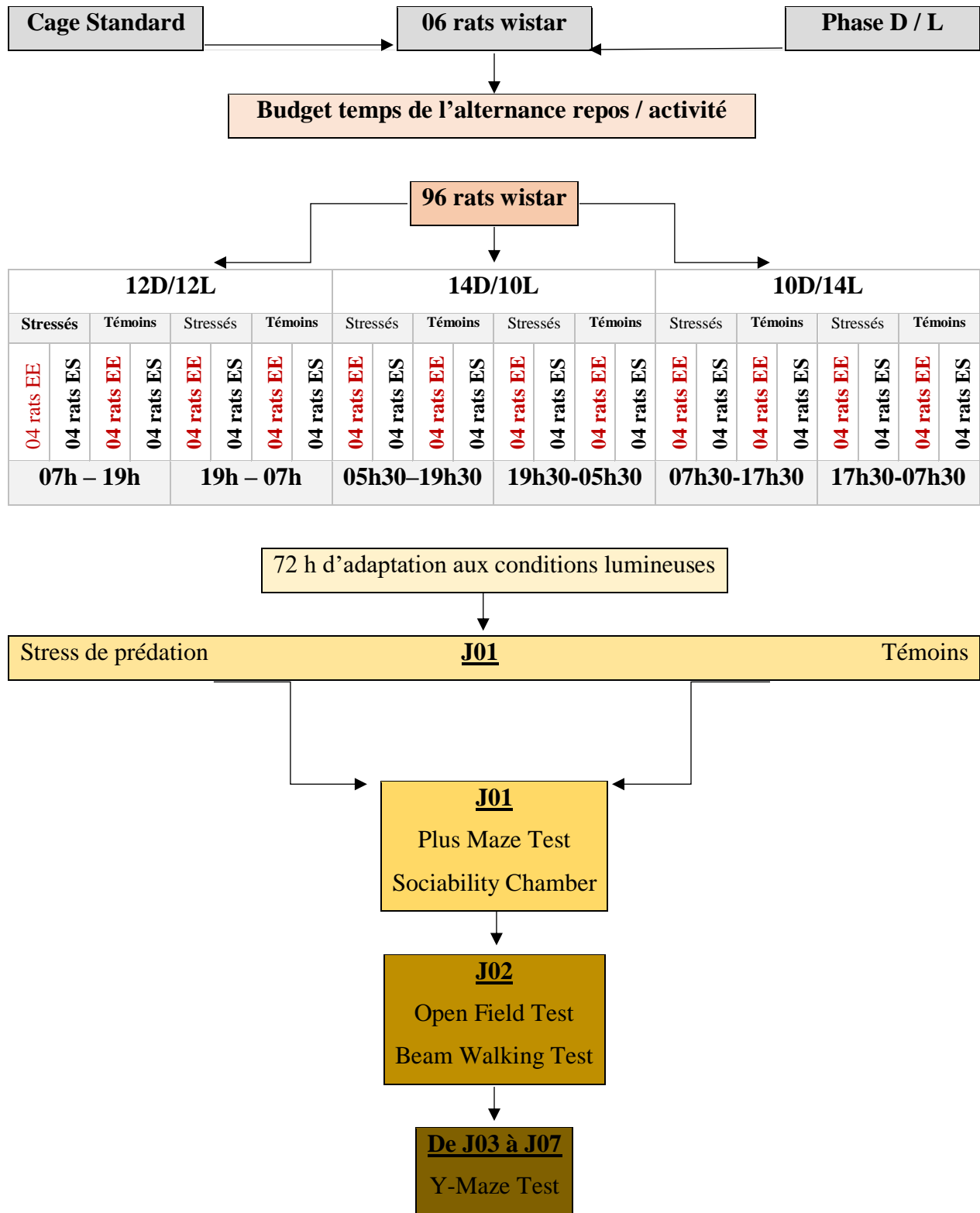


Figure 01 : Protocole Expérimental

Résultats et interprétation

3. Résultats et Interprétations

3.1 Quantification des comportements de sommeil et de locomotion en phase claire et obscure

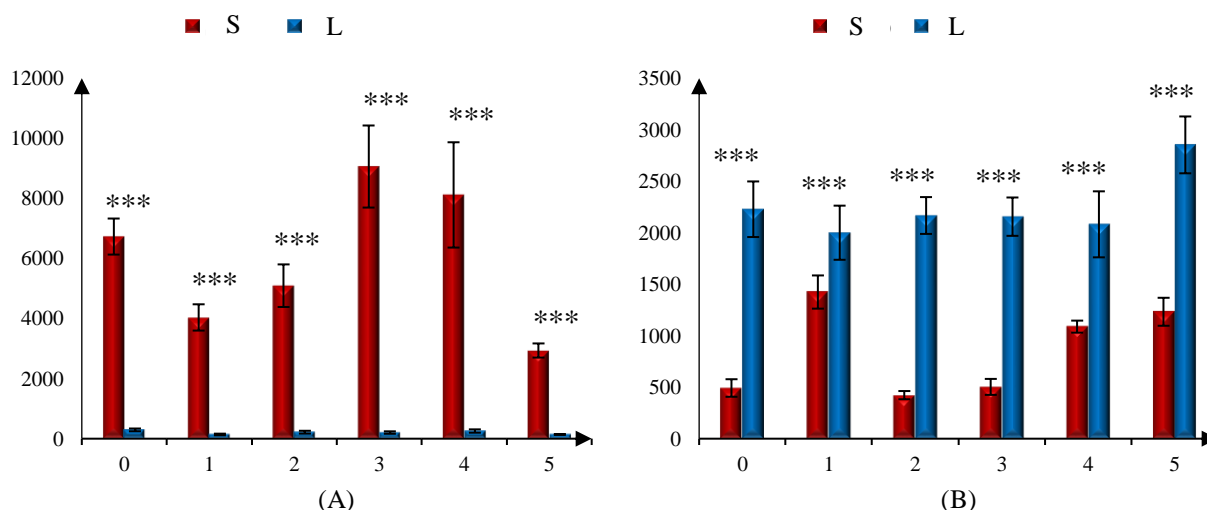


Figure 02 : Représentations en histogrammes du temps en secondes investi dans les comportements de sommeil et de locomotion des rats du lot contrôle (12D/12L) en phase claire et obscure (n=06).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. S : Sommeil, L : Locomotion, A : Phase claire, B : Phase obscure.
 * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

Les variations des temps de sommeil et de locomotion pendant la phase diurne chez les six rats au cours de l'observation de 10 jours indiquent une mise en avant très hautement significative du temps de sommeil comparativement à celui de la locomotion pour l'ensemble du groupe avec des budgets temps variables (A).

Pendant la phase nocturne, les temps investis en comportements de sommeil et de locomotion chez les six rats sur une période d'observation de 10 jours montrent une mise en avant très hautement significative de la locomotion par rapport au sommeil. Or, le rat 1 se distingue en investissant plus de temps en sommeil nocturne que ses congénères (B).

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

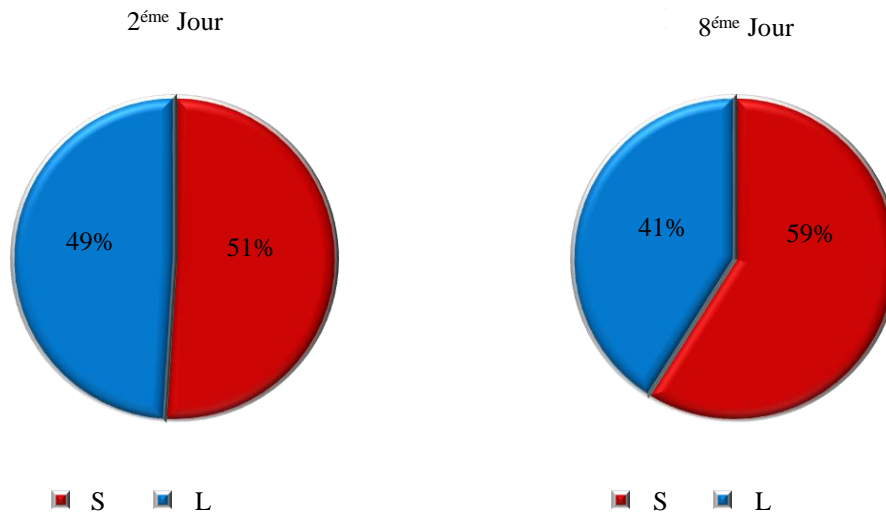


Figure 03 : Représentations en secteurs du temps investi dans les comportements de sommeil et de locomotion du rat 01 du lot contrôle (12D/12L) en phase obscure au deuxième et huitième jour d'observation (n=01).

Exprimés en Pourcentage. S : Sommeil, L : Locomotion.

A partir de la Figure 03 on note que le rat 01 enregistre un temps de sommeil plus important en phase nocturne aux 2^{ème} et 8^{ème} jour d'observation avec des pourcentages de 51% du temps de suivi au jour 2, et 59% au jour 8 face à 49% au jour 2 et 41% au jour 8 en locomotion.

3.2 Evaluation de l'anxiété et de la dépression, Elevated Plus Maze

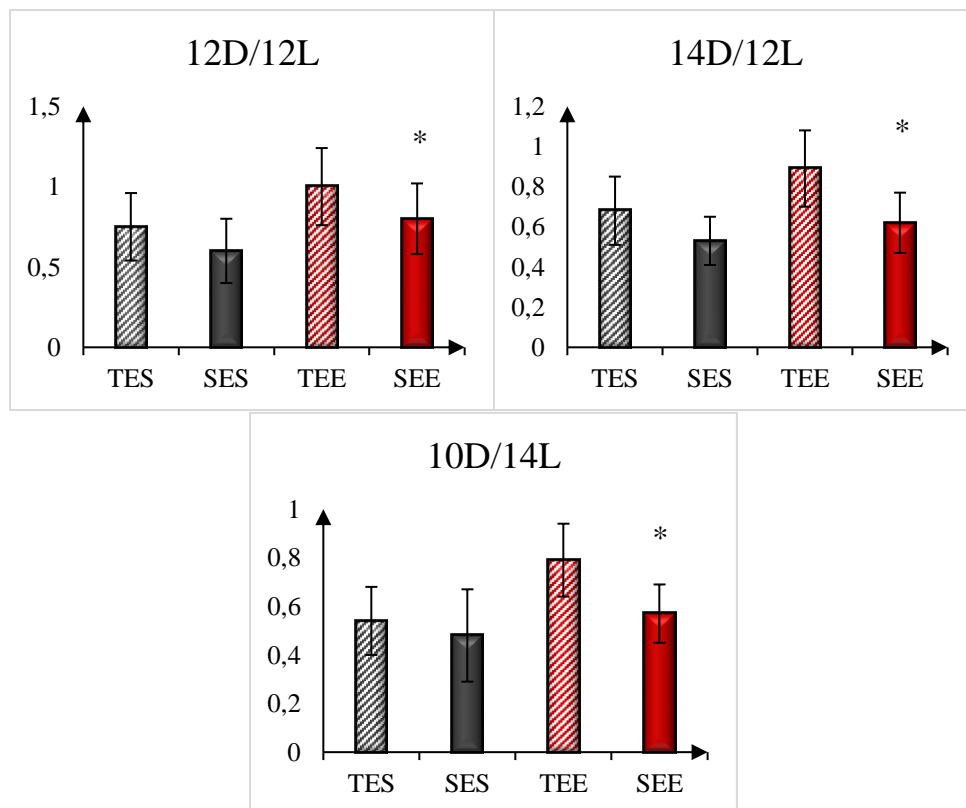


Figure 04 : Représentations en histogrammes du nombre d'entrées dans les bras ouverts au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 04 illustre le nombre d'entrées dans les bras ouverts au test de la croix surélevée des rats des 04 lots (TES, SES, TEE, SEE) en phase claire des 03 conditions de suivi, on y constate que les rats élevés en environnement enrichi, même stressés rapportent les moyennes les plus significativement importantes en 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L comparativement aux rats élevés en environnement standard. Ces dernières tendent à baisser en 14D/10L et 10D/14L par rapport au 12D/12L tant chez les rats hébergés en environnement enrichi que chez ceux élevés en environnement standard.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

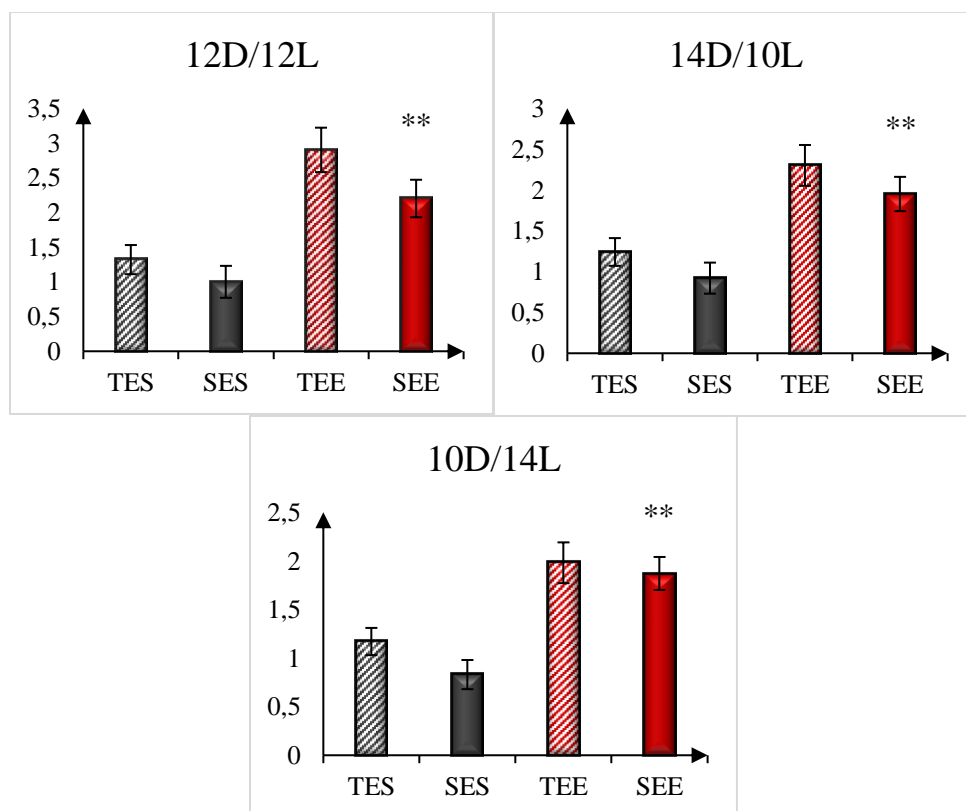


Figure 05 : Représentations en histogrammes du nombre d'entrées dans les bras ouverts au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

A partir de la Figure 05 on observe une augmentation du nombre d'entrées dans les bras ouverts au test de la croix surélevée des rats des 04 lots (TES, SES, TEE, SEE) dans les 03 conditions de suivi (12D/12L, 14D/10L, 10D/14L) en phase obscure comparé à la phase claire avec une mise en avant hautement significative des lots élevés en environnement enrichi par rapport au lots hébergés dans des cages standards.

Cette différence est d'autant plus notable chez les rats stressés que les rats témoins des mêmes conditions d'élevage.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

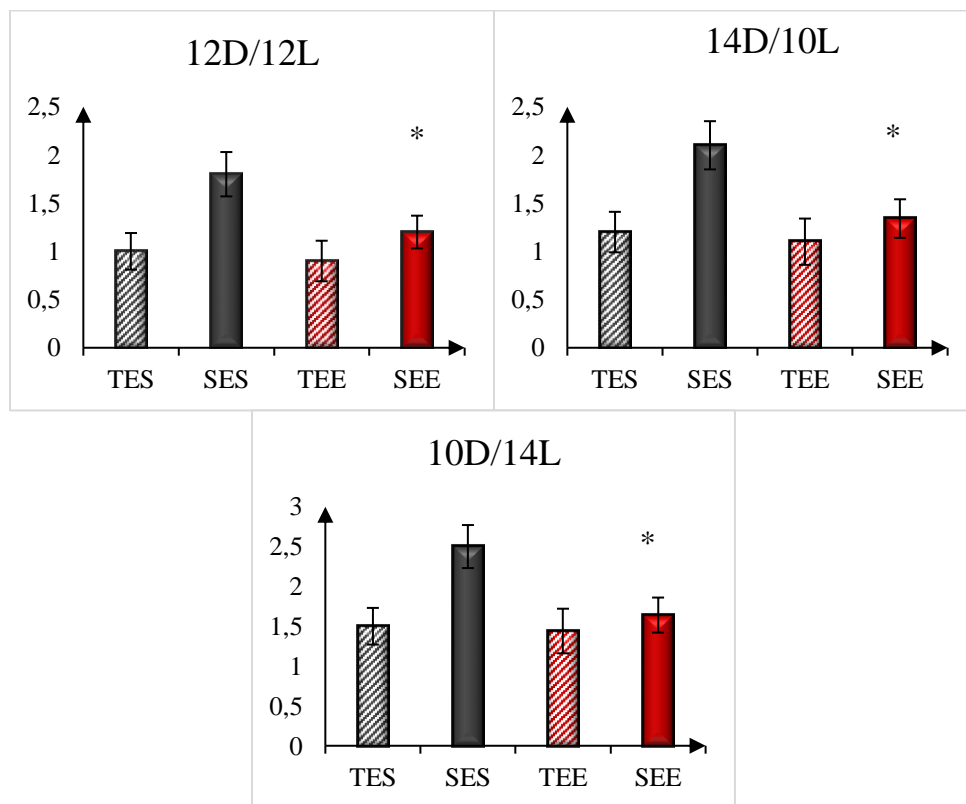


Figure 06 : Représentations en histogrammes du nombre d'entrées dans les bras fermés au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 06 rapporte le nombre d'entrées dans les bras fermés au test de la croix surélevée des rats des 04 lots (TES, SES, TEE, SEE) en phase claire pour les 03 conditions de suivi (12D/12L, 14D/10L, 10D/14L).

Ce chiffre est significativement plus élevé chez les rats hébergés dans des cages standards comparativement à leurs congénères hébergés dans des cages enrichies. Cette différence est aussi notable pour les témoins des mêmes lots et reste plus importante chez rats des milieux standards que les rats des milieux enrichis.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

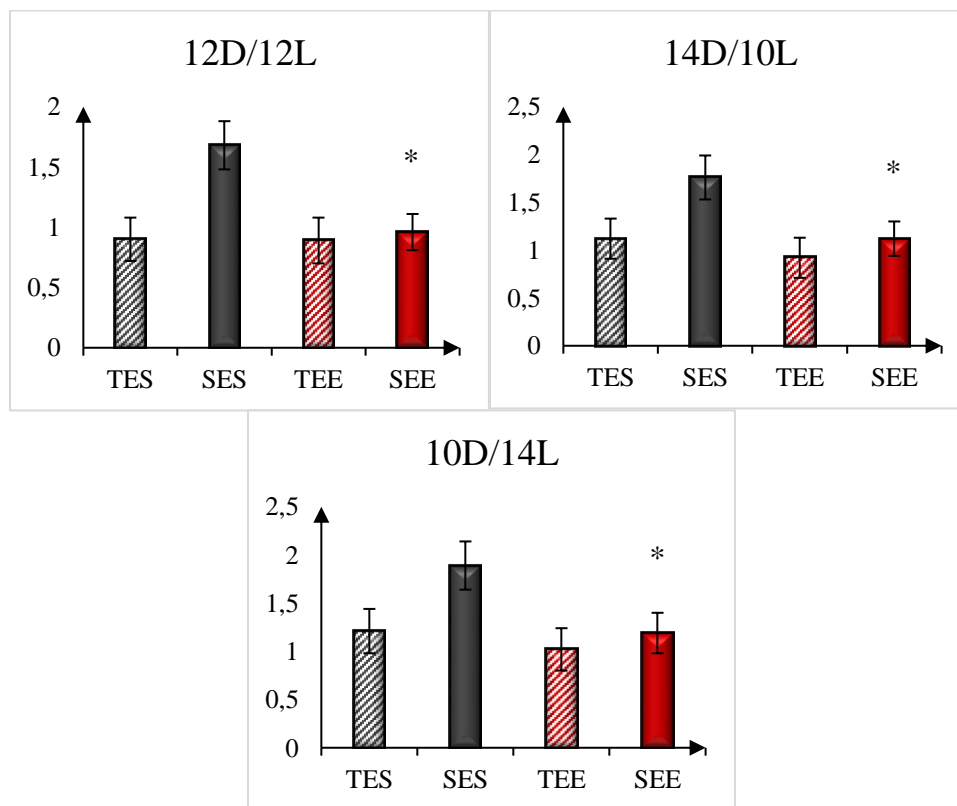


Figure 07 : Représentations en histogrammes du nombre d'entrées dans les bras fermés au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

A partir de la Figure 07 on note un nombre d'entrées dans les bras fermés du test de la croix surélevé plus bas chez les TES, SES, TEE et SEE en phase obscure face au même lots de la phase claire sur les 03 conditions de suivi ; 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L avec des moyennes significativement plus élevées chez les rats de l'environnement standard comparativement à leurs congénères élevés dans des milieux enrichis.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

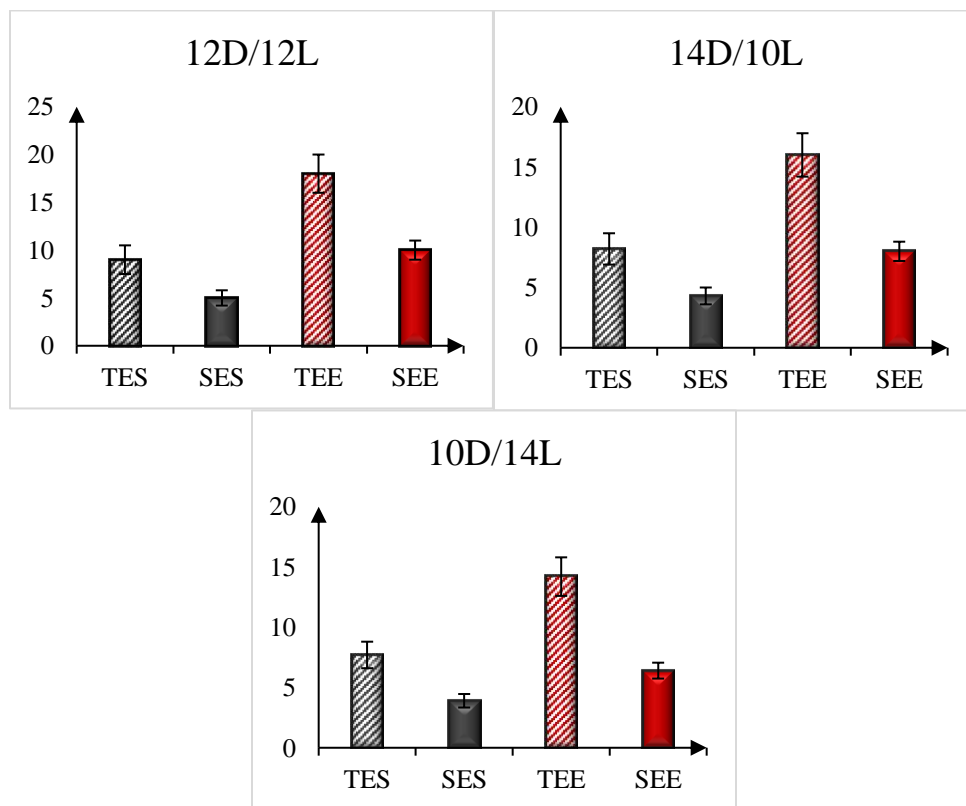


Figure 08 : Représentations en histogrammes du temps passé dans les bras ouverts au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 08 nous témoigne du temps passé dans les bras ouverts de la croix surélevée des rats des 04 lots TES, SES, TEE et SEE dans les 03 conditions de suivi expérimental ; 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L en phase claire.

Ce temps est plus élevé chez les rats hébergés en environnement enrichi que chez ceux logés dans des cages standards tant chez les modèles stressés que témoins dans les 03 conditions lumineuses.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

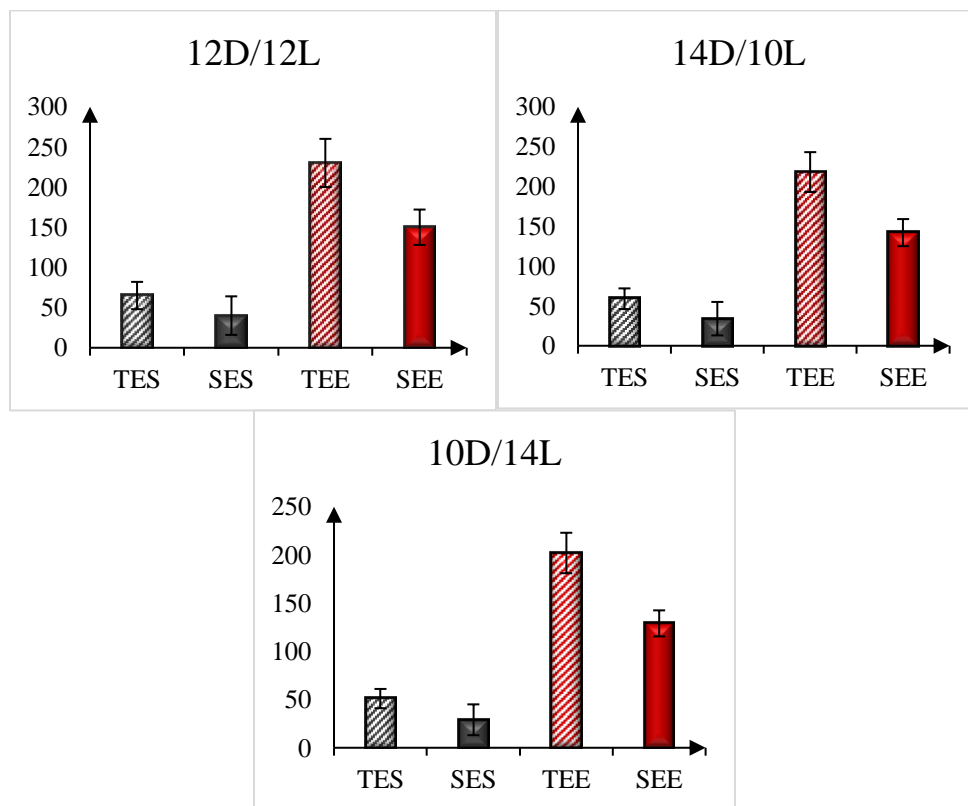


Figure 09 : Représentations en histogrammes du temps passé dans les bras ouverts au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 09 souligne un temps passé dans les bras ouverts de la croix surélevée plus élevé chez les rats hébergés en environnement enrichi que chez les rats hébergés en environnement standard dans les 03 conditions de suivi expérimental 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L en phase obscure.

Ces moyennes sont également plus importantes que les moyennes enregistrées pour le même paramètre et chez les mêmes lots en phase claire. Elles sont également plus élevées chez les lots témoins hébergés en environnement enrichi que chez les mêmes lots mis dans des cages standards.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

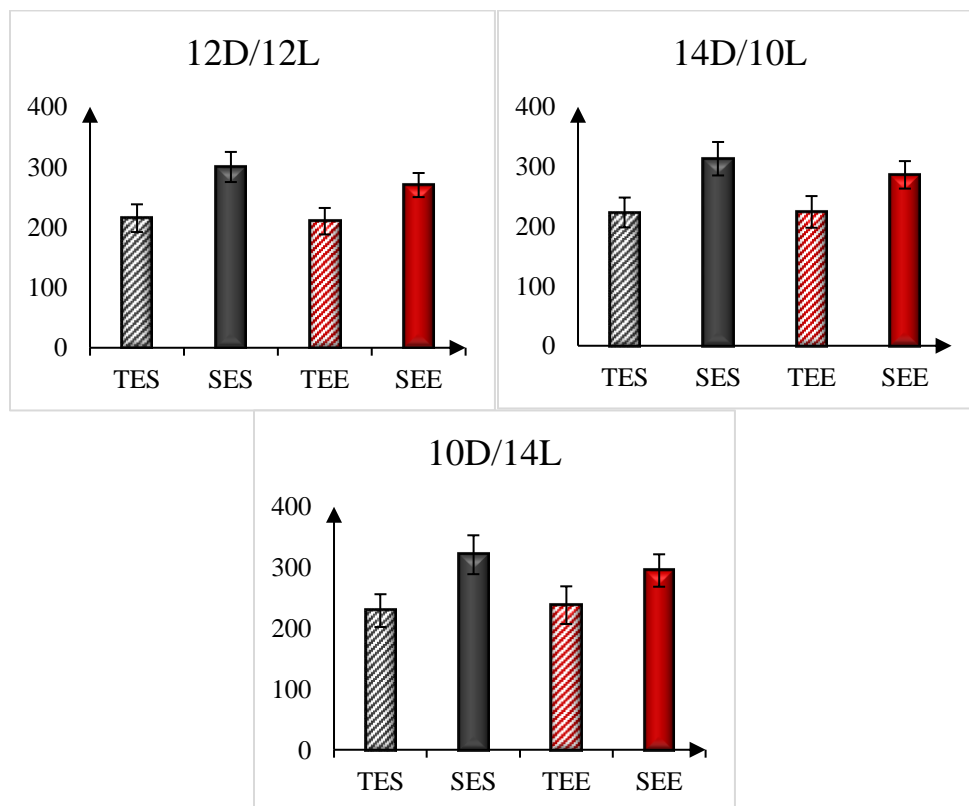


Figure 10 : Représentations en histogrammes du temps passé dans les bras fermés au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 10 représente le temps passé dans les bras fermés de la croix surélevée chez les rats TES, SES, TEE et SEE dans les 03 conditions lumineuses ; 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L en phase claire. Ce paramètre est plus élevé chez les rats hébergés en environnement standard que chez leurs congénères hébergés en environnement enrichi dans les 03 conditions de suivi.

Une mise en avant du lot stressé élevé en milieu standard a pu être répertoriée en condition 10D/14L comparativement au même lot en 14D/10L.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

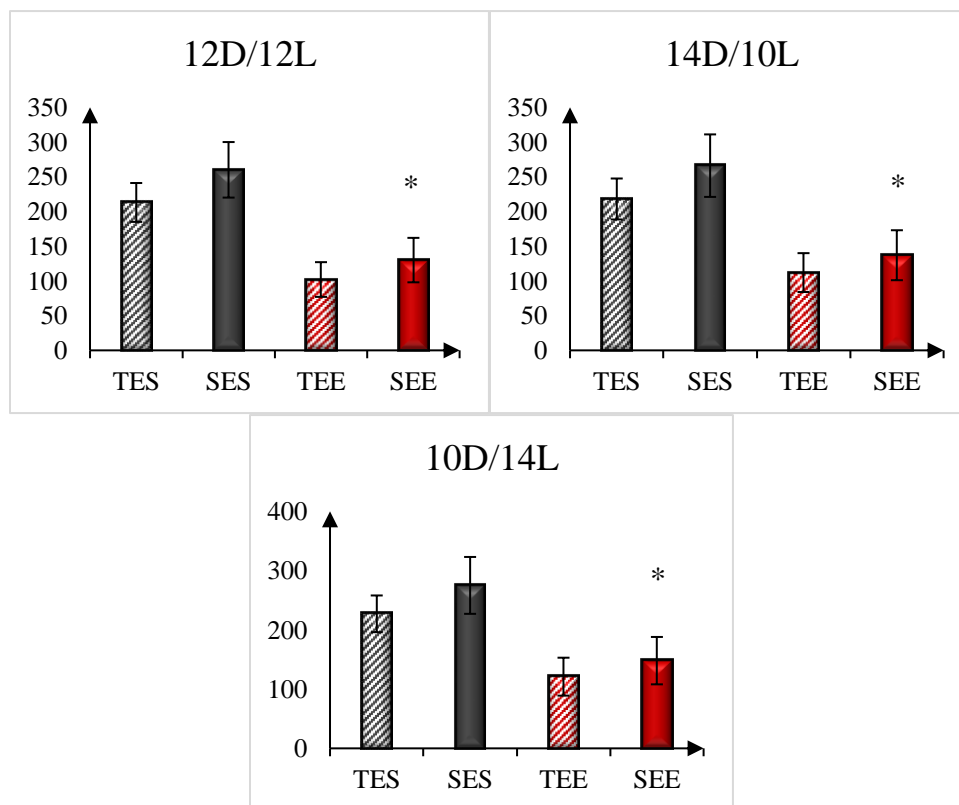


Figure 11 : Représentations en histogrammes du temps passé dans les bras fermés au test du Labyrinthe en Croix Surélevé des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

A partir de la Figure 11 on constate que le temps passé dans les bras fermés de la croix surélevée chez les TES, SES, TEE et SEE en 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L en phase obscure est significativement plus bas qu'en phase claire.

Toutefois ce sont les rats hébergés en environnement standard qui rapportent les chiffres les plus élevés comparativement à leurs congénères hébergés en environnement enrichi tant pour les lots ayant fait face à une situation menaçante que leurs congénères témoins.

3.3 Evaluation de la sociabilité, Sociability Chamber

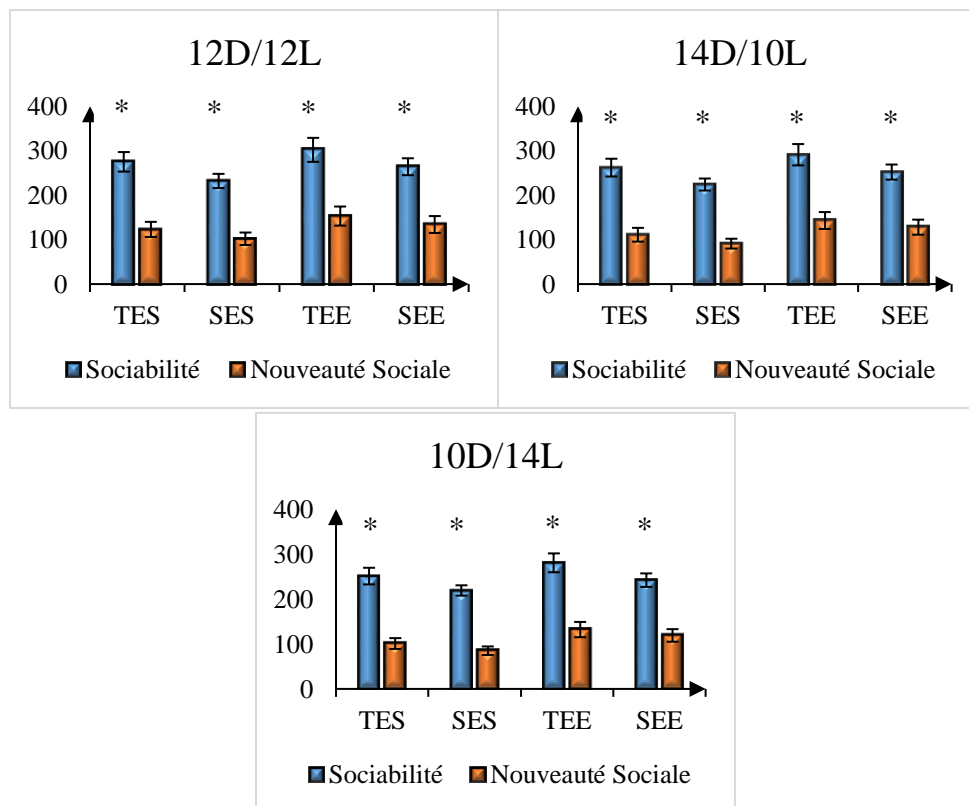


Figure 12 : Représentations en histogrammes du temps passé avec un congénère et du temps passé avec un rat nouveau à la chambre de sociabilité chez les rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne ± SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 12 illustre les paramètres pris en compte à la chambre de sociabilité chez les rats hébergés en milieu enrichi et les rats hébergés en milieu standard, témoins et ayant subi un stress de prédation en phase claire dans les 03 conditions lumineuses 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L.

Ces représentations dévoilent un temps passé avec un congénère significativement plus élevé chez rats hébergés en environnement enrichi que ceux hébergés en environnement standard, ce même lot enregistre en terme de nouveauté social des temps plus élevés que le reste des lots hébergés en environnement appauvri ou standard.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

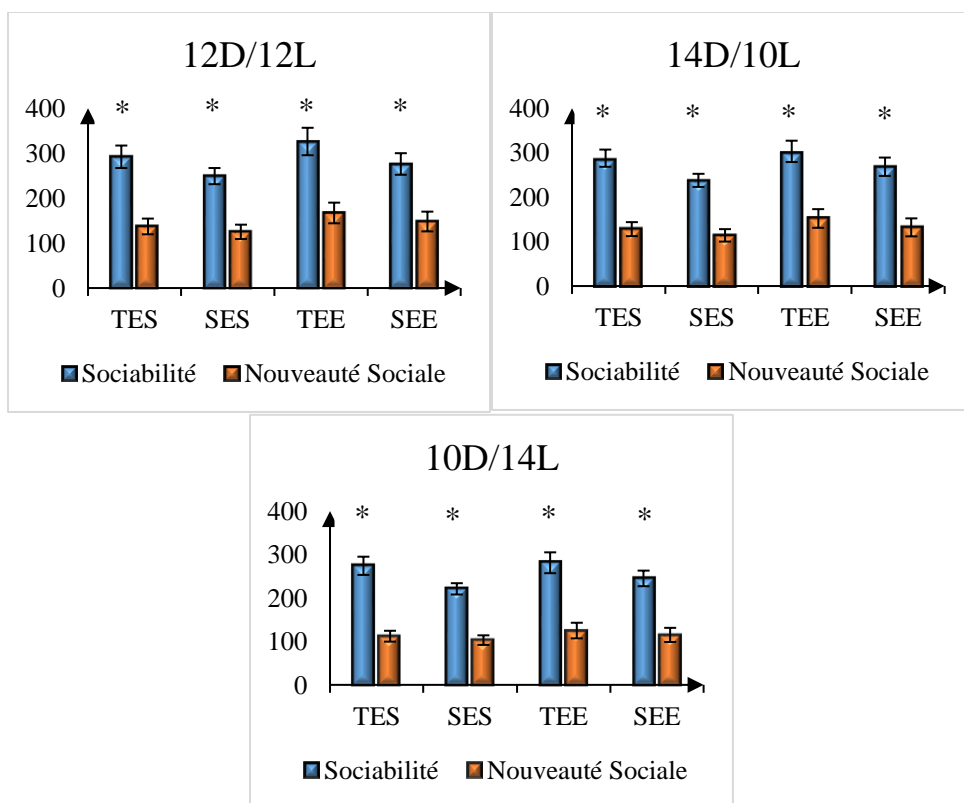


Figure 13 : Représentations en histogrammes du temps passé avec un congénère et du temps passé avec un rat nouveau à la chambre de sociabilité des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

A partir de la Figure 13 on note une différence significative dans les temps passés avec un congénère et les temps passés en interaction sociale nouvelle chez les rats témoins hébergés en environnement standard, les rats stressés hébergés en environnement standards, les rats témoins hébergés en environnement enrichi et les rats stressés hébergés en environnement enrichi en conditions lumineuses 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L en phase obscure comparativement à la phase claire.

Cette différence met au-devant de scène les rats hébergés dans un milieu enrichi par rapport aux rats des milieux non stimulants ou standards.

3.4 Evaluation de l'exploration, Open Field Test

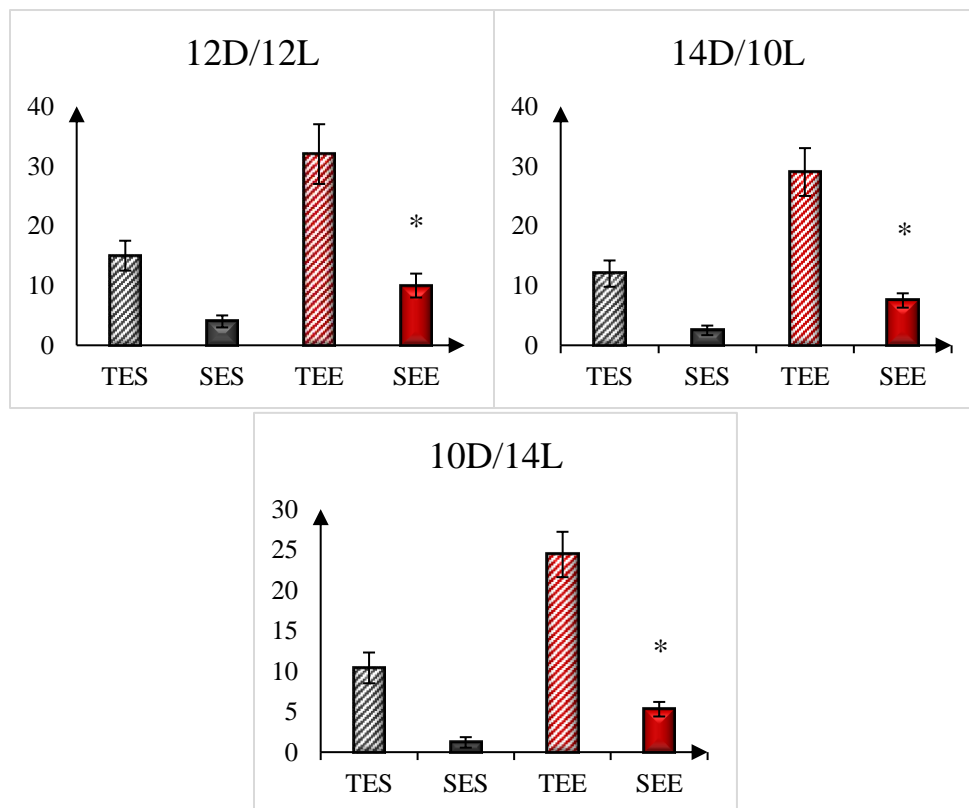


Figure 14 : Représentations en histogrammes du temps passé au centre du Champ Ouvert des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 14 rapporte un temps passé au centre du champ ouvert significativement plus haut chez les rats hébergés en environnement enrichi par rapport à leurs congénères hébergés en environnement standard dans les conditions lumineuses 12D/12L, 14D/10L ainsi que 10D/14L.

Or ce temps suit un mouvement descendant quand on passe de la condition lumineuse de référence à savoir 12D/12L aux conditions lumineuses de contrôles (14D/10L et 10D/14L).

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

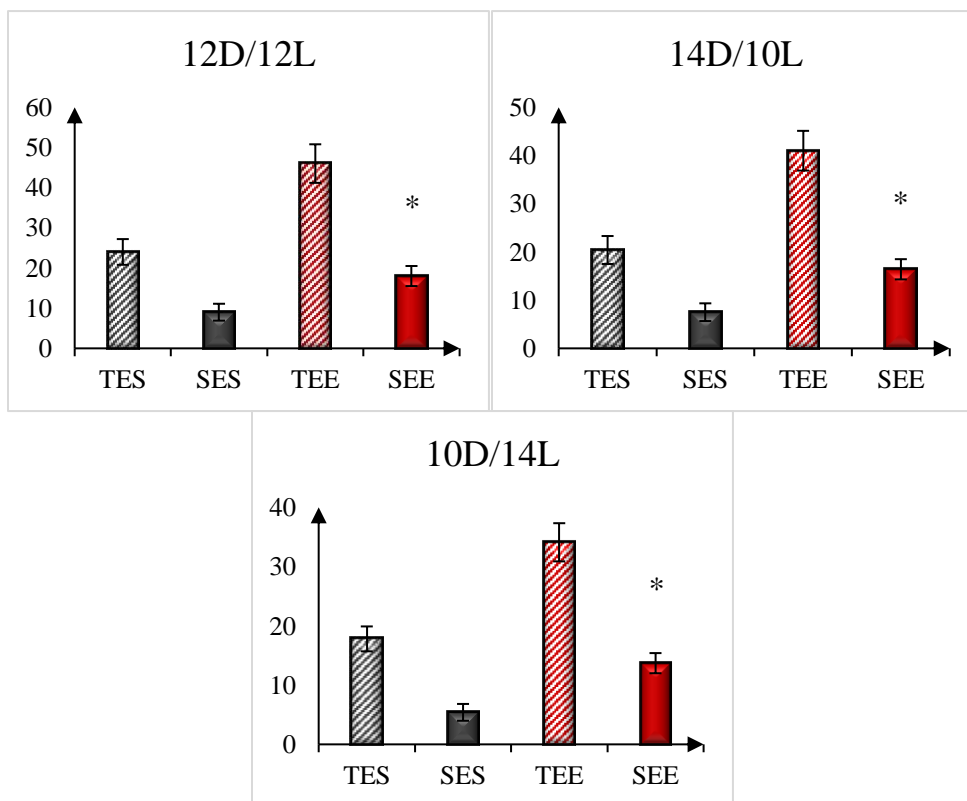


Figure 15 : Représentations en histogrammes du temps passé au centre du Champ Ouvert des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

Le temps passé au centre du champ ouvert en phase obscure représenté par la Figure 15 liste des moyennes significativement plus élevées chez les rats hébergés en milieu enrichi par rapport aux rats du milieu standard tant pour les témoins que pour les rats ayant fait face à une situation menaçante dans l'ensemble des conditions lumineuses suivies ; 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L. Ces chiffres sont plus hauts chez les mêmes lots (TES, SES, TEE et SEE) dans cette phase obscure en comparaison avec la phase claire pré interprétée.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

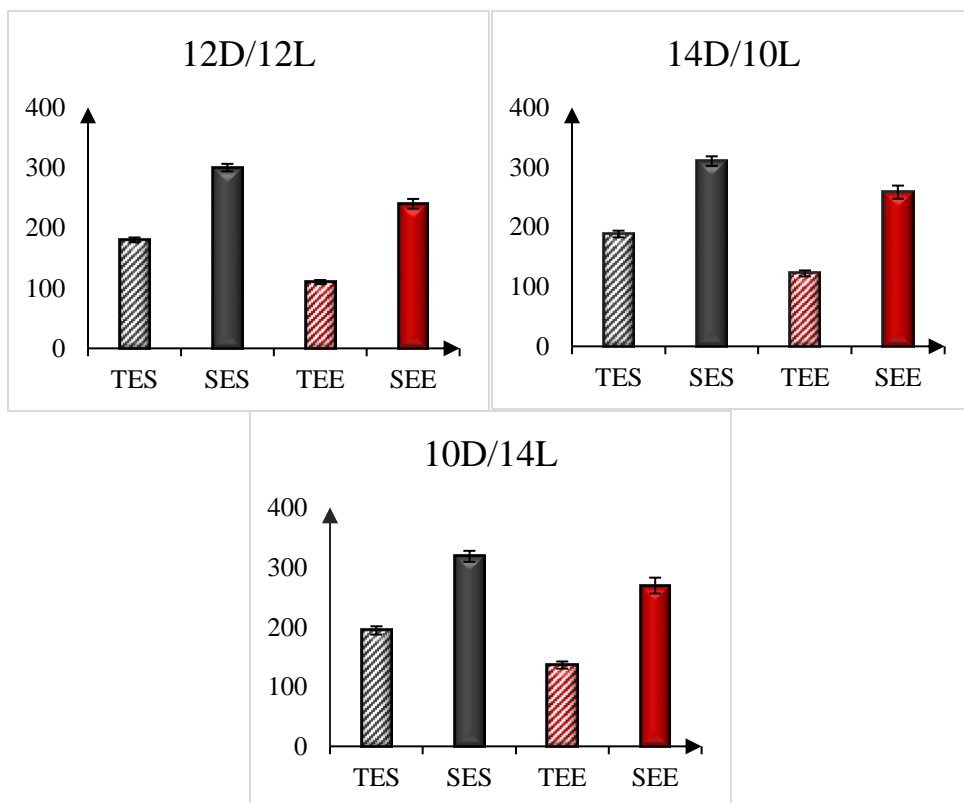


Figure 16 : Représentations en histogrammes du temps passé près des murs du Champ Ouvert des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 16 illustre le temps passé près des murs du champ ouvert des rats TES, SES, TEE et SEE dans les conditions lumineuses de 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L en phase claire.

Ce temps est plus bas chez les rats du milieu enrichi comparativement aux rats du milieu standard dans les trois types d'éclairage et chez les deux lots « témoin et stressé », avec une mise en avant notable de la condition référence à savoir 12L/12D.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

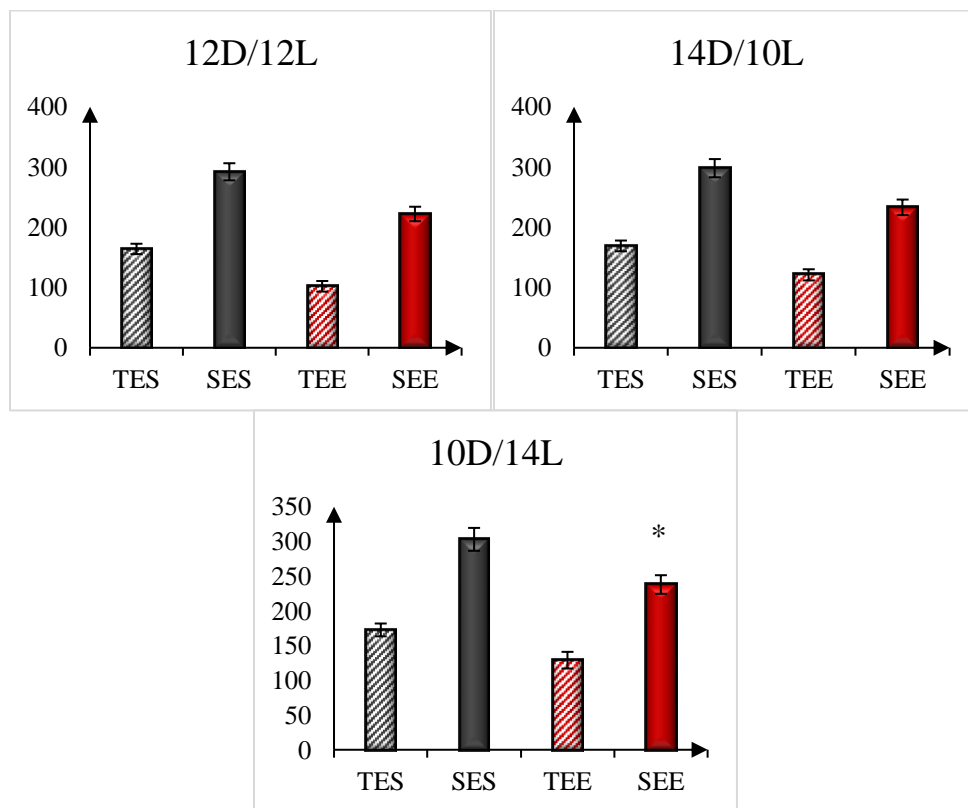


Figure 17 : Représentations en histogrammes du temps passé près des murs du Champ Ouvert des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 17 parle du temps passé près des murs du champ ouvert des rats témoins hébergés en environnement standard, stressés hébergés en environnement standard, témoins hébergés en environnement enrichi et stressés hébergés en environnement enrichi dans les conditions 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L.

Les rats du milieu standard se mettent en avant avec des moyennes plus élevées par rapport aux rats du milieu enrichi, cette élévation est significative en condition 10D/14L. Ces valeurs sont en hausse au fur à mesure que l'on passe d'une condition référence à savoir 12D/12L à une autre 14D/10L et 10D/14L.

3.5 Evaluation des capacités motrices, Beam Walking Test

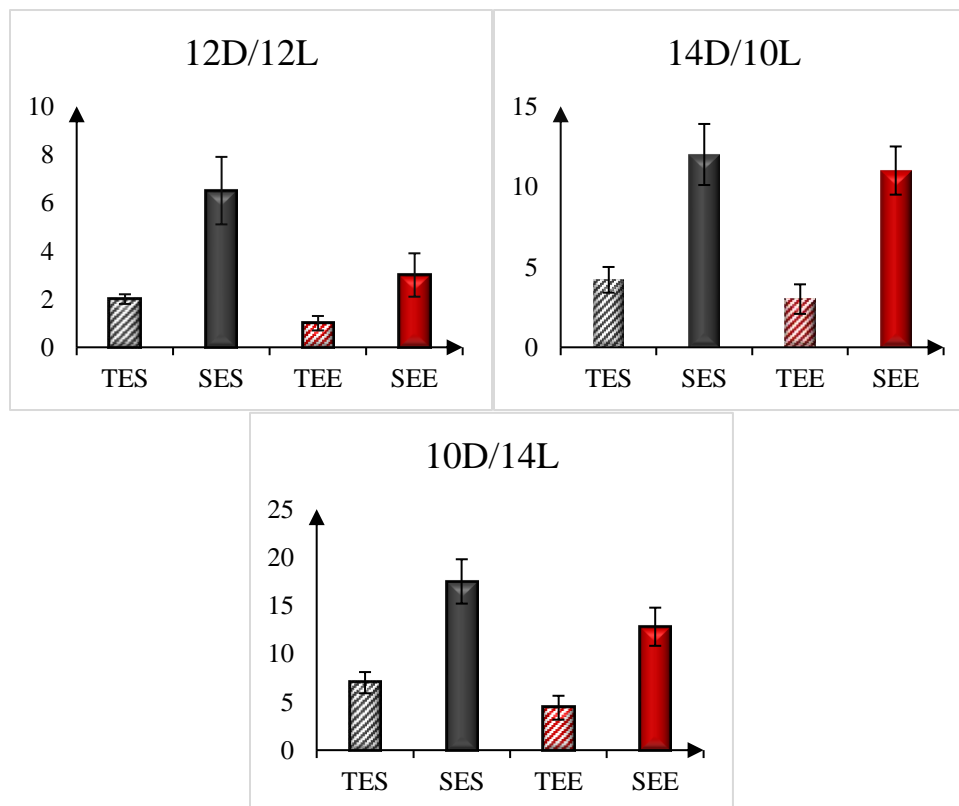


Figure 18 : Représentations en histogrammes de la latence pour marcher sur le faisceau chez les rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 18 rapporte pour la phase claire la latence pour traverser le faisceau au Beam Walking Test des rats des 04 lots ; TES, SES, TEE et SEE dans les 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L de conditions expérimentales.

On en tire une différence remarquable entre le lot du milieu enrichi et le lot du milieu standard en condition 12D/12L. cette différence est d'autant plus notable en condition 14D/10L et 10D/14L.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

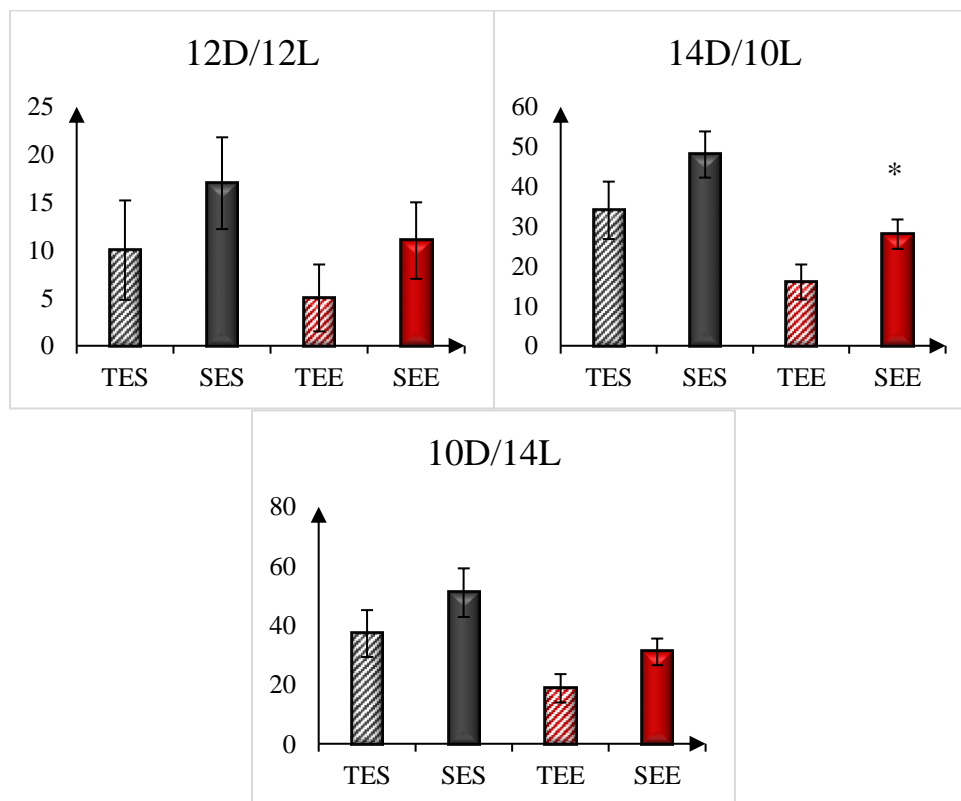


Figure 19 : Représentations en histogrammes de la latence pour marcher sur le faisceau des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48 ; t : Secondes).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 19 parle de latence pour traverser le faisceau du Beam Walking Test chez les rats des 04 lots suivis ; TES, SES, TEE et SEE » dans les conditions de 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L en phase obscure.

Ce temps est plus bas chez les rats hébergés en milieu enrichi que leurs congénères du milieu standard dans les 03 conditions lumineuses avec une mise en avant significative en 14D/10L de ses derniers. Cette tendance à la baisse reste de référence en 12D/12L pour le même lot et tend à cumuler des secondes supplémentaires en 14D/10L et en 10D/14L.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

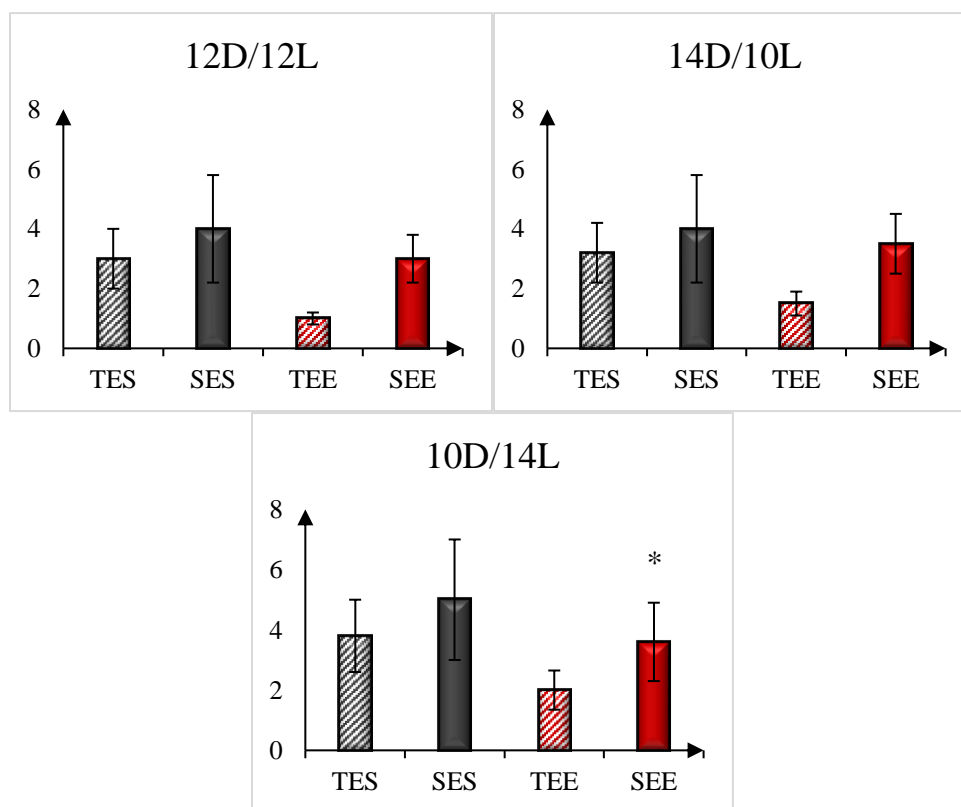


Figure 20 : Représentations en histogrammes du nombre de faux pas (glissement à droite ou à gauche) dans le Beam Walking Test des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase claire (n=48).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 20 souligne le nombre de faux pas ou nombre de glissements du côté droit ou gauche de la patte arrière des rats témoins hébergés en milieu standard et enrichi et stressés hébergés dans les mêmes conditions en phase obscure dans les conditions de 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L.

On note une mise en avant qui tend à s'élever d'une condition lumineuse à une autre avec un ordre respectif de 12D/12L, 14D/10L et significative en 10D/14L chez les rats du milieu standard par rapport à leurs congénères.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

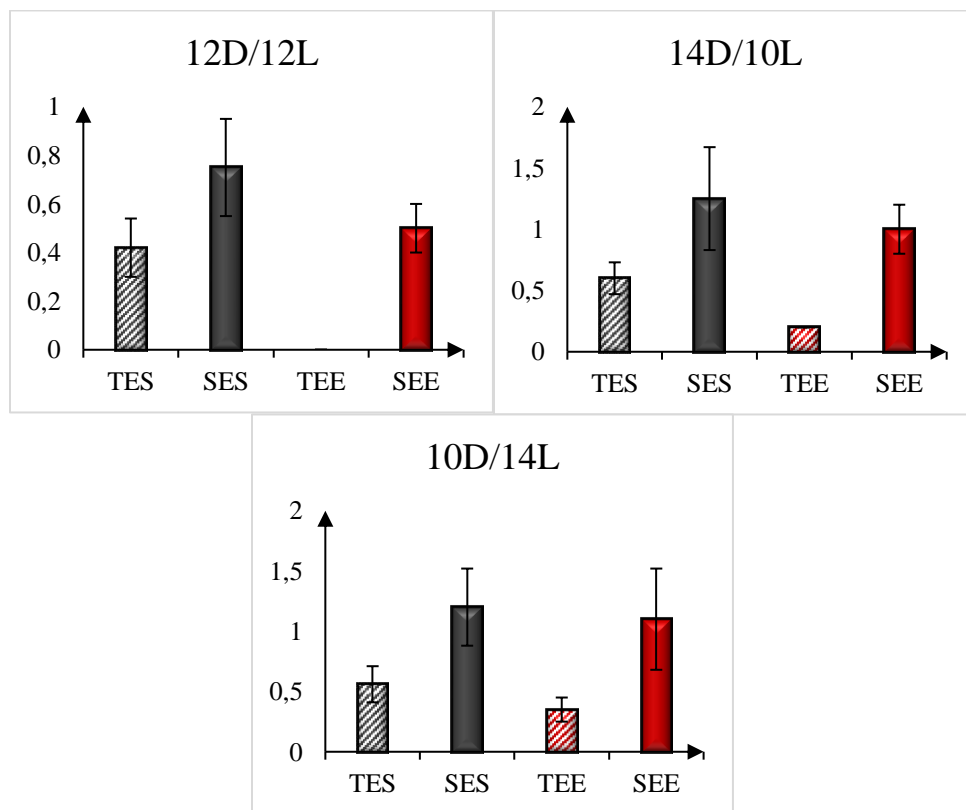


Figure 21 : Représentations en histogrammes du nombre de faux pas (glissement à droite ou à gauche) dans le Beam Walking Test des rats des 12 lots (12D/12L ; 14D/10L ; 10D/14L) en phase obscure (n=48).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 21 illustre le nombre de faux pas enregistrés à l'épreuve de la balance d'équilibre ou Beam Walking Test des rats des 04 lots ; TES, SES, TEE et SEE en phase obscure des conditions lumineuses expérimentées à savoir 12D/12L, 14D/10L et 10D/14L.

Pour ce paramètre et tout comme la phase claire ce sont les rats de l'environnement enrichi qui rapportent les meilleurs scores avec des moyennes inférieures à celles enregistrés chez leurs congénères du milieu standard. Ces chiffres tendent à s'élever pour les deux lots quand on passe de la condition lumineuse référence à savoir 12D/12L aux autres conditions de suivi « 14D/10L et 10D/14L ».

3.6 Evaluation des capacités d'apprentissage et de mémorisation, Y-Maze Test

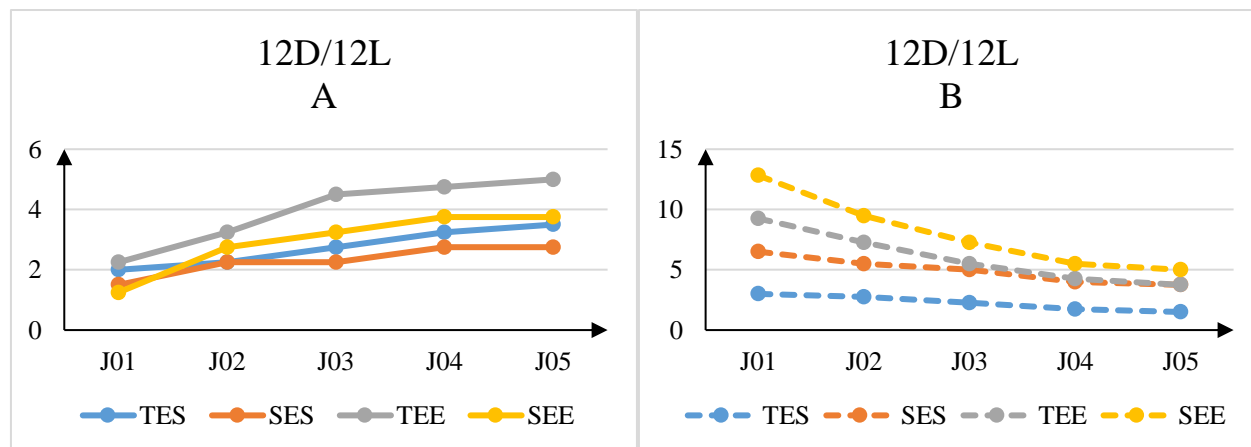


Figure 22 : Représentations linéaire des performances enregistrées à l’Y-Maze Test des rats des 04 lots (12D/12L) en phase claire (n=16).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. A : Nombre d’entrées dans le bras correct, B : Nombre d’entrées dans le bras incorrect. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 22 souligne les performances notées à l’Y-Maze Test des rats des 04 lots expérimentaux en phase claire de la condition de 12D/12L.

On y note un nombre d’entrées dans le bras correct du dispositif plus élevés chez les rats du milieu enrichi par rapport aux rats du milieu standard stressés ou témoins, par conséquent le nombre d’entrées dans le bras incorrect tend à baisser pour les rats des deux milieux avec une amélioration plus rapide chez lots des cages enrichies par rapport à leurs congénères des cages standards.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

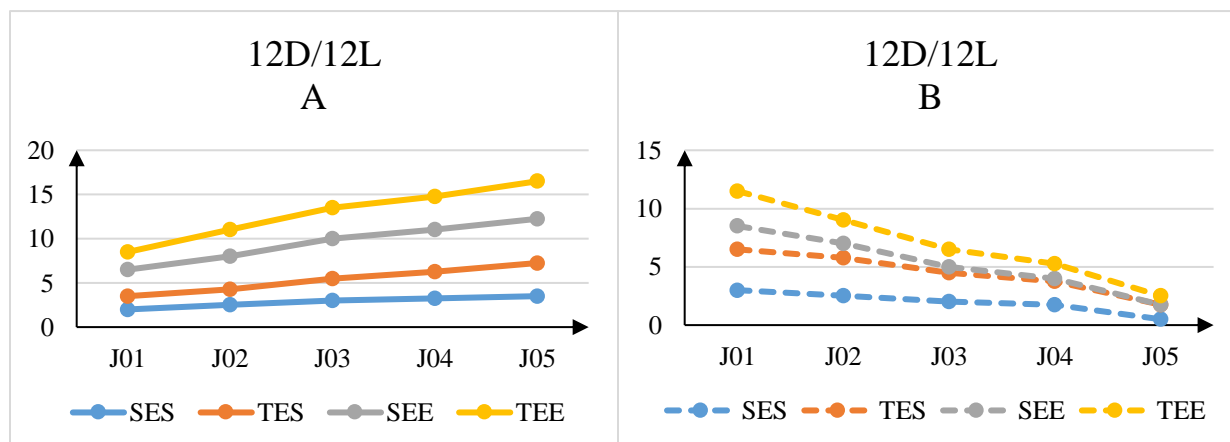


Figure 23 : Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test chez les rats des 04 lots (12D/12L) en phase obscure (n=16).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. A : Nombre d'entrées dans le bras correct, B : Nombre d'entrées dans le bras incorrect. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 23 illustre le nombre d'entrées au bras correcte noté à partir du test de l'Y-Maze chez les rats stressés et témoins hébergés dans les milieux standard et enrichi en phase obscure de la condition lumineuse de référence (12D/12L).

On y note une mise en avant du lot élevé en milieu enrichi, par rapport à ses congénères, celui-ci rapporte une performance meilleure en terme de mémorisation et d'apprentissage exprimée par une moyenne plus élevés et en continuelle hausse du nombre de bon choix ou choix corrects tant pour les rats témoins que pour ceux ayant fait face à une situation menaçante.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

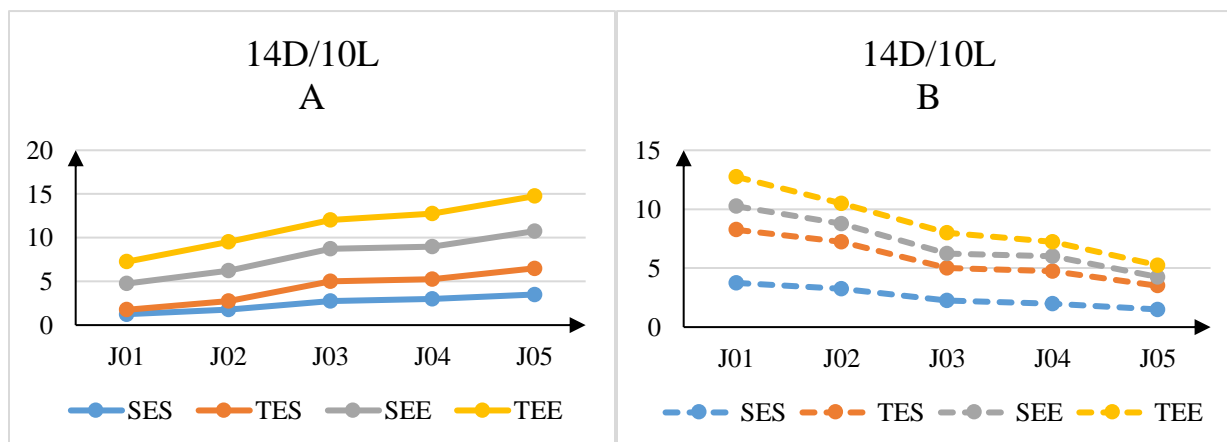


Figure 24 : Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (14D/10L) en phase claire (n=16).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. A : Nombre d'entrées dans le bras correct, B : Nombre d'entrées dans le bras incorrect. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 24 représente les performances notées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots ; TES, SES, TEE et SEE en phase claire de la condition de 10h de lumière et 14h d'obscurité.

On y note une mise en avant des rats hébergés en milieu enrichi en comparaison à leurs congénères élevés en milieu standard en terme de mémorisation et de résolution de problème dont le nombre d'entrées dans le bras correct témoigne tant pour les témoins que les stressés. Par conséquent le nombre de mauvais choix est en baisse plus importante chez les mêmes lots.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

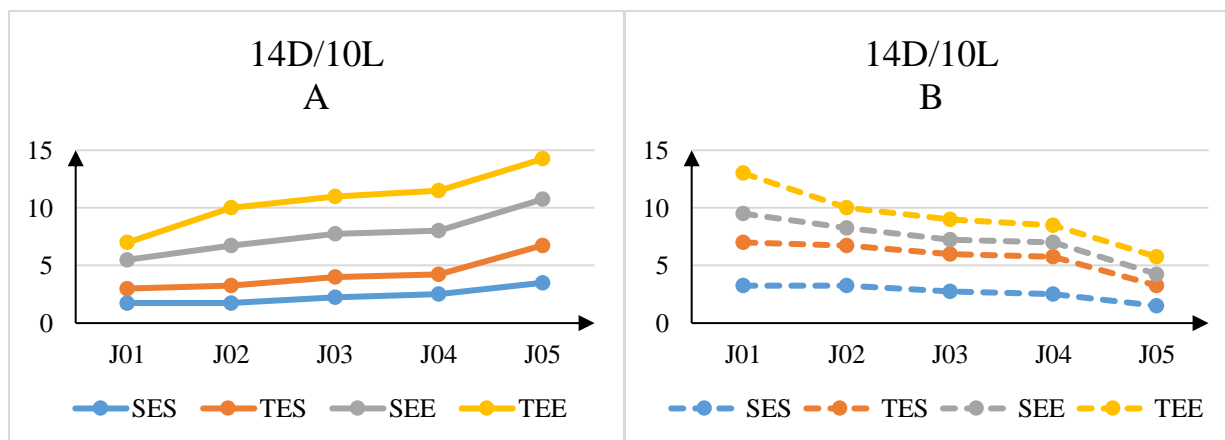


Figure 25 : Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (14D/10L) en phase obscure (n=16).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. A : Nombre d'entrées dans le bras correct, B : Nombre d'entrées dans le bras incorrect. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 25 illustre le nombre d'entrée dans le bras correct à l'Y-Maze test noté en phase obscure chez les rats stressés ou pas hébergés dans deux types d'environnements « standard et enrichi » en condition lumineuse de 14D/10L.

Bien que plus bas que dans la condition de référence, le nombre d'entrée dans le bras correct du dispositif reste plus élevé chez les rats hébergés dans un environnement enrichi que chez ceux qui sont hébergés dans un environnement standard. Le nombre d'entrée dans le bras incorrect lui tend à baisser chez tous les lots avec une mise en avant du lot du milieu enrichi sous ses deux aspect « stressés et témoins » comparativement au lot du milieu standard.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

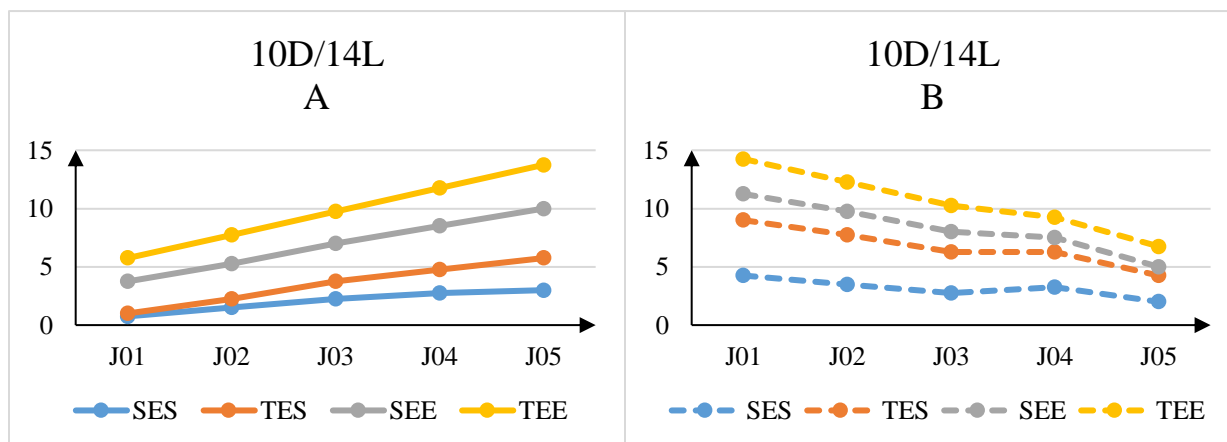


Figure 26 : Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (10D/14L) en phase claire (n=16).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. A : Nombre d'entrées dans le bras correct, B : Nombre d'entrées dans le bras incorrect. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 26 rapporte le nombre de choix justes noté à partir de l'Y-Maze Test chez les rats témoins et stressés hébergés dans deux types d'environnement « standard et enrichi » en phase claire de la condition 10D/14L.

On y note une mise en avant des rats élevés dans un milieu enrichi par rapport à leurs congénères issus d'un milieu standard qu'ils soient témoins ou stressés. Face à ces moyennes, une baisse du nombre d'entrée dans le mauvais bras est notée chez tous les lots suivis avec une moyenne plus élevée et donc de meilleures capacités de mémorisation chez les rats du milieu enrichi dans les deux cas de suivi « témoins ou ayant fait face à une situation menaçante ».

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

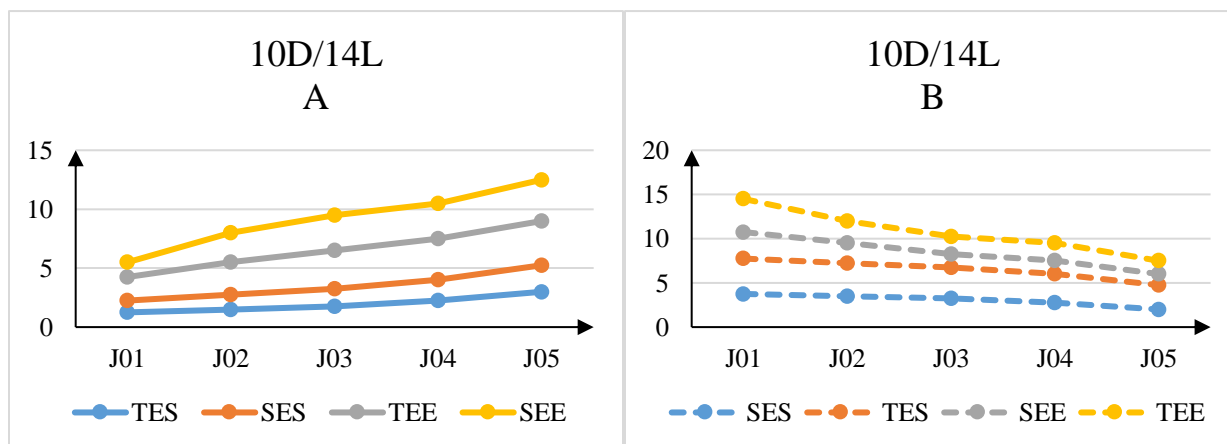


Figure 27 : Représentations linéaire des performances enregistrées à l'Y-Maze Test des rats des 04 lots (10D/14L) en phase obscure (n=16).

Exprimés en Moyenne \pm SEM. A : Nombre d'entrées dans le bras correct, B : Nombre d'entrées dans le bras incorrect. TES : Témoins Environnement Standard, SES : Stressés Environnement Standard, TEE : Témoins Environnement Enrichi, SEE : Stressés Environnement Enrichi. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

La Figure 27 montre, en représentation linéaire, l'évolution du nombre d'entrées dans le bras correct et du nombre d'entrées dans le bras incorrect des rats des 04 lots ; TES, SES ; TEE et SEE en phase obscure de la condition lumineuse de 10D/14L.

On y retrouve une moyenne plus importante en performance de mémorisation chez les rats hébergés en milieu enrichi par rapport à leurs congénères hébergés en milieu standard « témoins et stressés » et bien qu'inférieur aux performances listées en condition lumineuse de 12D/12L, ces chiffres restent meilleurs que ceux de la phase claire de la même condition, à savoir 10D/14L. Face à cela s'ajoute la baisse du nombre d'entrées dans le bras incorrect avec en premier lieu et encore fois, les rats élevés dans des cages enrichies.

Discussion

4. Discussion

L'horloge circadienne est au cœur de la rythmicité d'un ensemble de fonctions physiologiques, biologiques et de leur expression tout au long des 24 heures : succession de l'éveil et du sommeil, sécrétion d'hormones métaboliques, contrôle de la température corporelle, division des cellules, réparation de l'ADN, etc. Cette organisation temporelle sur 24 heures semble indispensable à la vie puisque que tous les êtres vivants étudiés, de la bactérie à l'humain à l'exception de quelques espèces vivant dans des fosses sous-marines, possèdent un système circadien (circa : environ — dies : journée). Ce système est composé d'un réseau d'horloges biologiques circadiennes, articulé autour d'une horloge principale (ou centrale), située dans les noyaux supra chiasmiques de l'hypothalamus et d'une multitude d'horloges périphériques, situées dans presque tous les tissus de l'organisme, tels que la rétine, le foie, le cœur, le poumon, la peau. Ce réseau coordonné d'horloges harmonise le fonctionnement physiologique, psychologique et comportemental de l'organisme et en particulier des rythmes veille-sommeil suivant un rythme d'environ 24 heures, dit rythme circadien (**Leger *et al.*, 2018**). Une première caractéristique fondamentale de l'horloge biologique circadienne est que son activité rythmique est endogène, c'est-à-dire, que ce rythme lui est propre (interne) et non imposé par l'environnement. Par conséquent, les rythmes circadiens continuent de s'exprimer avec un rythme proche de 24 heures, indépendamment des influences extérieures, et même lorsque l'organisme est placé dans un environnement constant où rien ne distingue le jour de la nuit. La manifestation endogène de l'horloge a été initialement observée chez l'homme au milieu du vingtième siècle par les expériences « hors du temps » bien connue de Michel Siffre et de Nathaniel Kleitman.

L'activité circadienne des neurones du noyau supra-chiasmatic est sous-tendue par le fonctionnement cyclique d'une dizaine de gènes dits « de l'horloge », responsables des rythmes d'activité électrique et biochimique des cellules avec une période proche de 24 heures (**Reppert & Weaver, 2008**). La seconde caractéristique fondamentale de l'horloge biologique circadienne est que son activité peut et doit être synchronisée avec le cycle de rotation de la terre autour de son axe qui a une période d'exactly 24 heures. En effet, le rythme endogène de l'horloge endogène est légèrement différent de 24 heures (en moyenne de 24,2 heures chez l'humain (**Czeisler *et al.*, 1999 ; Duffy *et al.*, 2001**), il est compris entre 23,5 et 24,5 heures chez le sujet sain). L'horloge doit donc être remise à l'heure quotidiennement afin que son activité soit

parfaitement synchronisée avec le cycle jour-nuit. Chez les mammifères, c'est la lumière perçue par la rétine de l'œil qui est le plus puissant synchroniseur de l'horloge circadienne.

De très nombreuses fonctions biologiques sont contrôlées par l'horloge circadienne. Leur rythmicité au cours des 24 heures permet d'optimiser leurs rôles physiologiques afin que chaque fonction s'exprime temporellement de manière optimale, et permette, par exemple, un sommeil consolidé (stable) de nuit et une veille de qualité de jour.

Ainsi l'horloge biologique circadienne favorise la vigilance, la performance, la mémoire pendant le jour via l'activation de fonctions liées à l'éveil (température corporelle, sécrétion de cortisol, structures impliquées dans la vigilance et la cognition) et l'inhibition de fonctions liées au sommeil (sécrétion de mélatonine, structures impliquées dans le sommeil). C'est l'opposé qui se produit de nuit, où la libération de mélatonine, la chute de température centrale jusqu'à son minimum entre deux et cinq heures du matin, l'inhibition de la sécrétion de cortisol et des structures impliquées dans l'éveil, vont permettre l'installation et le maintien du sommeil. De ce fait, l'horloge biologique circadienne est souvent comparée à un chef d'orchestre, harmonisant la physiologie interne en la synchronisant avec le temps externe. La biologie moléculaire, qui a permis la découverte des horloges circadiennes périphériques, a montré que c'est entre 8 et 20 % du génome qui est exprimé de manière rythmique selon les différents tissus de l'organisme (**Leger et al., 2018**).

Les horloges périphériques possèdent aussi un rythme endogène propre, elles sont synchronisées entre elles et avec le cycle lumière-obscurité de 24 heures par l'horloge circadienne centrale. C'est grâce à ces horloges circadiennes périphériques que le système circadien est notamment impliqué dans le contrôle du rythme de la division cellulaire, de l'apoptose, de la prolifération des cellules cancéreuses (**Granda et al., 2015 ; Collis et al., 2007**) et de la réparation de l'ADN. Il est maintenant clair que l'intégrité des horloges circadiennes et leur synchronisation adéquate avec le cycle jour-nuit sont absolument cruciales pour la santé humaine, et que la perturbation du système circadien est impliquée dans certaines pathologies, dont le cancer.

Le système circadien est quotidiennement synchronisé avec le cycle jour-nuit de notre environnement, car sa période endogène n'est pas exactement de 24 h et doit être ajustée au rythme calendaire. La première démonstration de l'effet de la lumière sur le système circadien humain date de 1980, grâce à une étude du groupe de Czeisler à Harvard Medical School à

Boston. La même année, l'équipe de Al Lewy montre qu'une exposition à une lumière intense peut inhiber la sécrétion de mélatonine et peu après qu'elle est efficace dans le traitement de la dépression saisonnière (**Lewy et al., 1986**). Les années qui ont suivi ont confirmé que la photothérapie a été efficace dans la synchronisation des rythmes circadiens dans le syndrome de retard de phase et le syndrome hyper nycthéral (**Lewy et al., 1985**).

Depuis les années 80, la synchronisation du système circadien par la lumière a été très étudiée, en laboratoire et dans des protocoles cliniques. Il a été montré que la lumière doit être perçue par la rétine pour influencer l'horloge biologique circadienne, et qu'elle n'implique pas le système visuel. En effet, en plus des cônes et des bâtonnets impliqués dans la formation d'images, le système circadien utilise préférentiellement un second système de cellules photosensibles : les cellules ganglionnaires à mélanopsine (**Berson et al., 2002**). Leur sensibilité à la lumière se trouve à des longueurs d'onde différentes de celles qui sont optimales pour les cônes et les bâtonnets du système visuel. Alors que la vision est particulièrement sensible dans la région jaune/verte du spectre lumineux (550 nm), les cellules à mélanopsine ont une sensibilité maximale dans la région bleue du spectre lumineux (480 nm) et sont relativement insensibles au rouge (**Najjar et al., 2014**). Ces cellules ganglionnaires à mélanopsine projettent directement de la rétine vers le noyau supra-chiasmatique, et ainsi permettent la synchronisation de l'horloge circadienne. Les effets de la lumière sur l'horloge circadienne dépendent de 5 paramètres principaux : l'heure de l'exposition lumineuse (**Khalsa et al., 2003**) ; l'intensité lumineuse (**Zeitzer et al., 2000**) ; la durée de l'exposition à la lumière (**Chang et al., 2012**) ; le spectre de la lumière (**Najjar et al., 2014**) ; l'historique lumineux (**Mure et al., 2009**). L'heure de l'exposition à la lumière va déterminer la direction de l'effet sur l'horloge circadienne (avance ou retard). Ce phénomène est représenté par une courbe dite de réponse de phase. Chez un sujet sain, l'exposition à la lumière entre 17 h et 5 h du matin a pour effet de retarder l'horloge. À l'opposé, une exposition à la lumière entre 5 h du matin et 17 h a pour effet d'avancer l'horloge. Pour les individus ayant une horloge avec une période de plus de 24 heures (environ 75 % de la population (**Duffy, 2011**)), l'exposition à la lumière le matin est très importante pour la synchronisation de leur horloge. En revanche, pour les personnes ayant une période endogène de moins de 24 h, c'est la lumière reçue le soir qui permettra de retarder l'heure de leur horloge interne afin de la synchroniser. Ainsi, c'est l'exposition appropriée à la lumière au cours des 24

heures, en intensité, en spectre, en durée et en timing, qui permet de synchroniser le système circadien, et d'exprimer les rythmes physiologiques de manière optimale, c'est-à-dire, d'assurer un sommeil de qualité la nuit et une vigilance optimale de jour. Une absence d'exposition à la lumière (chez les aveugles ou les personnes ne travaillant pas à la lumière du jour) peut être responsable d'une désynchronisation des rythmes circadiens qui sont alors « en libre cours ». Par ailleurs, un profil d'exposition à la lumière irrégulier ou inadapté aura des conséquences sur l'horloge, qui ne sera plus en phase avec l'environnement (chez le travailleur posté ou de nuit). La capacité de la lumière à synchroniser l'horloge est responsable de l'adaptation au changement d'heure suite à un décalage horaire. C'est à cause de cette caractéristique que l'ajustement du travailleur de nuit qui désire être actif la nuit (pour son poste de travail) et dormir le jour (au retour de son poste) est souvent compromis. En effet, son horloge biologique persiste à s'ajuster en fonction du cycle lumière-obscurité de l'environnement et non au cycle éveil-sommeil que le travailleur cherche à adopter. L'horloge continue donc à favoriser le sommeil pendant la nuit (quand le travailleur est à son poste), et l'éveil pendant la journée (quand il cherche à dormir).

Il existe aussi des facteurs non photiques de la synchronisation de l'horloge biologique. Il a été proposé que l'horaire du sommeil, l'activité physique, l'activation psychophysique, ainsi que l'heure de la prise alimentaire (horaire et composition des repas) (**Danilenko et al., 2003**) pouvaient avoir un effet synchroniseur. Toutefois, non seulement l'effet de ces synchroniseurs potentiels a été suggéré dans quelques rares études, mais il est, dans tous les cas, très faible par rapport à l'effet de la lumière.

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT), également appelé réaction de stress post-traumatique, est un trouble anxieux grave qui se développe après qu'une personne a vécu un événement de stress ou un événement traumatique aigu ou chronique (**Brunet et al., 2007**). Les catastrophes naturelles, telles que les inondations, les incendies et les tremblements de terre, sont des exemples de facteurs de stress. Sont également inclus les événements traumatisants d'origine humaine, tels que les agressions physiques, les accidents de la route, les abus physiques et sexuels et le fait d'être témoin de violence, qui produisent un sentiment de peur ou d'impuissance négatif intense chez l'observateur ou le participant (**PCM, 2011**).

En raison des limites éthiques et pratiques de l'application d'un traumatisme psychologique sur des êtres humains, les modèles animaux revêtent une grande importance pour l'étude des effets

d'un traumatisme psychologique. Au cours des dernières décennies, divers modèles animaux valides ont été proposés pour l'étude du stress et de ses effets (**Cohen et al., 2003**). De nombreux facteurs de stress différents ont été utilisés dans ces études, tels que le stress des prédateurs et la stimulation médicamenteuse (**Cohen et al., 1996**). Le stress des prédateurs est l'un des facteurs de stress les plus largement utilisés. Plusieurs rapports ont montré que les rats et les souris manifestaient des comportements analogues à ceux de l'anxiété et de la dépression à court terme après une exposition au parfum de prédateur ou à un prédateur en soi (**Tsoory et al., 2007**). Tsoory et son équipe ont montré que l'exposition de l'urine de chat chez les jeunes induisait des comportements analogues à ceux de l'anxiété et de la dépression à l'âge adulte. Miura et ses collègues ont toutefois montré que le stress des prédateurs pouvait réduire le niveau d'anxiété à court terme (une semaine) et à long terme (quatre semaines). Ainsi, les effets du stress des prédateurs ne sont toujours pas clairement identifiés.

Les interactions sociales sont une composante fondamentale et adaptative de la biologie de nombreuses espèces. La reconnaissance sociale est essentielle pour la structure et la stabilité des réseaux et des relations qui définissent les sociétés. Pour les animaux, la reconnaissance des congénères peut être importante pour maintenir la hiérarchie sociale et pour le choix du partenaire (**Berry & Bronson, 1992**).

Une variété de troubles neuropsychiatriques sont caractérisés par des perturbations du comportement social et de la reconnaissance sociale, notamment la dépression, les troubles du spectre autistique, les troubles bipolaires, les troubles obsessionnels compulsifs et la schizophrénie. Des études sur des humains et des modèles animaux (par exemple, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*) ont identifié des gènes impliqués dans la régulation du comportement social (**Robinson et al., 2005**). Pour évaluer la sociabilité dans les modèles animaux, plusieurs tests comportementaux ont été développés (**Silverman et al., 2010**). La recherche intégrative utilisant des modèles animaux et des tests appropriés pour le comportement social peut conduire au développement de traitements améliorés pour les psychopathologies sociales.

Dans la littérature, il a été largement rapporté que l'environnement enrichi (EE) peut améliorer la performance des rats dans des tâches d'apprentissage et de mémorisation. Le milieu enrichi offre

aux animaux l'opportunité d'exercer davantage d'activités physiques, sociales et cognitives. Cette augmentation des stimulations cognitives et sensori-motrices est souvent associée aux changements fonctionnels et structuraux dans plusieurs régions du cerveau (**Mohammed *et al.*, 2002**). A l'aide de modèles animaux utilisés pour simuler certaines maladies chez l'Homme, l'impact du milieu enrichi sur le cerveau a été utilisé comme un outil thérapeutique pour contrebalancer des déficits comportementaux et cognitifs induits par des lésions cérébrales ou par la dépendance aux drogues (**Hannan, 2014**).

L'effet du milieu enrichi sur le cerveau a été rapporté pour la première fois par Charles Darwin en 1874 lorsqu'il décrit l'augmentation globale du volume cérébral chez les lapins sauvages en comparaison à celui des lapins domestiques (**Mohammed *et al.*, 2002**). En 1947, Donald Hebb découvre que les rats élevés à proximité des humains, un peu comme s'il s'agissait d'animaux de compagnie, résolvent mieux des problèmes de labyrinthe que les rats élevés au laboratoire en cage individuelle. Donald Hebb a été le premier à développer le concept d'environnement enrichi, notamment en décrivant 'l'environnement libre', une condition dans laquelle les rats peuvent se déplacer librement dans une grande pièce. Il a émis l'idée que l'expérience et l'enrichissement de l'environnement influencent l'organisation neuronale du cerveau (**Hebb, 1949**). Depuis lors, l'idée que le cerveau peut être changé par des stimulations environnementales, et en particulier, par un environnement enrichi est reconnue. Dans les prochains paragraphes, seront discutées les différentes modifications neuronales, neurochimiques, comportementales et cognitives liées à l'influence de l'environnement enrichi.

Au laboratoire, les conditions d'élevage des rats peuvent être très variées en fonction du protocole expérimental utilisé pour la recherche. Les chercheurs, dans les premières expériences explorant l'effet du milieu enrichi sur le cerveau et les capacités cognitives chez le rongeur, avaient utilisé des conditions d'élevage enrichi similaires à celles utilisées aujourd'hui dans la plupart des laboratoires de recherche (**Susser & Wallace, 1982**). D'une manière générale, l'environnement enrichi, utilisé dans différents protocoles expérimentaux, en comparaison aux conditions d'élevage standard, comprend la combinaison de trois composantes, à savoir *i*) un grand espace pour faciliter l'activité physique et sensorimotrice, *ii*) un groupe social pour augmenter les interactions entre les animaux et *iii*) un environnement complexe et changeant

donnant l'opportunité aux rats de découvrir différents objets et différentes configurations d'objets pendant la période d'exposition au milieu. La localisation des sources alimentaires et hydriques varie régulièrement, ce qui constitue un facteur supplémentaire de stimulation. De plus, les animaux peuvent exercer une activité physique volontaire sur des roues d'activité. Les effets de ces conditions d'élevage enrichi sont comparés à ceux d'un élevage standardisé, ce dernier ne présentant que très peu de stimulations environnementales et sociales (rats dans une cage standard sans objets). Certains chercheurs ont également utilisé des conditions d'isolement comme conditions contrôles vis-à-vis de l'impact du milieu enrichi. Néanmoins, très peu d'études ont employé ces deux types de conditions (standard et isolé) comme contrôles des conditions enrichies. Dans une revue récente, Simpson et Kelly (2011) ont indiqué que les conditions d'isolement ont été préférées dans la plupart des laboratoires pour comparer leurs effets à ceux de l'environnement enrichi. D'après leurs données, parmi les nombreuses publications parues entre les années 1962-2009 sur l'effet du milieu enrichi chez le Rat, 45% des chercheurs avaient utilisé la condition d'isolement, alors que 26% ont utilisé la condition standard de 2 à 3 rats par cage, 10% utilisant plus de 3 rats dans la condition standard et 19 % employant ces deux types de conditions (isolé et standard). Ainsi, il existe une grande variabilité dans l'utilisation d'un protocole d'enrichissement du milieu enrichi, mais aussi dans le choix des groupes contrôles. En effet, en ce qui concerne le milieu enrichi, cette variabilité est due à plusieurs facteurs : taille et type de cage d'enrichissement, nombre d'animaux élevés dans la cage, type d'objets utilisés, fréquence de changement des objets, type d'enrichissement physique ou social, période d'exposition à l'environnement enrichi, âge des animaux au moment de l'exposition, et enfin sexe et souche des rats utilisés (Simpson & Kelly, 2011). Cela suggère la nécessité d'une standardisation de l'EE utilisé dans les laboratoires afin de pouvoir comparer les résultats entre eux. Il est à noter aussi que, dans des modèles animaux de lésion cérébrale, l'environnement enrichi peut être appliqué soit avant l'opération, soit après (Jacqmain *et al.*, 2014). Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé un protocole d'EE pré et post-traumatique, parce que nous avons considéré que l'usage combiné de l'environnement enrichi comme procédure thérapeutique avait plus de pertinence.

De multiples effets de l'environnement enrichi sur le poids corporel ou cérébral ont été publiés dans la littérature. Dans les travaux initiaux centrés sur l'effet des stimulations

environnementales chez le Rat, il a été observé une différence du poids du cerveau chez des rats élevés en isolement ou en condition appauvrie par rapport à des rats élevés dans un EE (**Susser & Wallace, 1982**). Il a également été noté que ces différences ne pouvaient être attribuées à des différences du poids corporel entre les animaux élevés dans un environnement enrichi et les rats isolés ou élevés dans un environnement standard. En général, les animaux de la condition enrichie qui présentent un cerveau de poids supérieur sont caractérisés par un poids corporel plus faible que celui des animaux isolés ou standards (**Mohammed *et al.*, 2002 ; Simpson & Kelly, 2011**). En 1982 Susser et Wallace ont rapporté que les ratios, poids cérébral / poids corporel ne différaient pas significativement entre les rats standards et les rats isolés, alors que le poids du cerveau de rats exposés à un milieu enrichi était augmenté indépendamment du poids du corps. Cependant, la diminution du poids corporel après l'exposition au milieu enrichi n'a pas toujours été rapportée dans la littérature. Par exemple, dans un modèle traitant de l'influence de la malnutrition sur le développement du cerveau, Carughi et son équipe (1989) ont étudié l'effet du milieu enrichi néonatal sur la capacité de réhabilitation nutritionnelle chez des rats allaités par des mères malnutries. Le milieu enrichi n'avait pas d'influence sur le poids des rats en cours de réhabilitation nutritionnelle en comparaison avec leurs homologues élevés en condition standard, mais il avait un effet bénéfique sur le développement des dendrites du cortex cérébral chez des rats alimentés avec un régime alimentaire riche en protéines. D'autres études plus récentes ont également montré une influence similaire de l'EE sur le poids corporel. Ainsi, Spangenberg et ses collègues (2005) ont noté une diminution de la prise de poids chez des rats élevés en conditions enrichies pendant seulement 4 semaines en comparaison à des rats isolés, cette diminution n'étant pas reliée à une diminution de la prise alimentaire, mais à l'augmentation des activités physiques favorisées par l'environnement enrichi. Cet effet sur le poids corporel a été démontré chez les rats mâles comme chez les rats femelles élevés dans un environnement enrichi après sevrage (**Peña *et al.*, 2006**). Zaias et son équipe ont étudié l'influence de différentes conditions d'élevage sur la croissance et le développement de rats jeunes adultes. Les auteurs ont indiqué que l'interaction entre l'enrichissement physique et l'enrichissement social entraîne une diminution de poids et de prise alimentaire en comparaison avec les rats bénéficiant seulement d'un enrichissement social ou de rats élevés en condition appauvrie. Cette diminution est corrélée avec le nombre de rats utilisés dans l'environnement enrichi. Les auteurs ont aussi

suggéré que cette diminution de la prise de poids corporel chez les rats enrichis pouvait être due à certains facteurs tels que la compétition pour la nourriture, l'augmentation d'activités physiques, le stress, les maladies, ou encore la modification du métabolisme (**Zaias et al., 2008**). Les études effectuées chez des rats plus âgés montrent des influences similaires sur le poids. Harati et son équipe ont indiqué que l'exposition à un milieu enrichi pendant toute la durée de la vie chez des rats, soit jusqu'à environ 24 mois, a produit une diminution significative du poids (environ 70 g) comparativement aux rats contrôles (groupes en paires). Cet effet ne se retrouve pas chez des rats jeunes enrichi pendant 3 mois ni chez des rats d'âge moyen subi à un élevage enrichi pendant 12 mois. Enfin, Konkle et ses collègues (2010) indiquent que la prise de poids corporel est plus grande chez les rats enrichis Long-Evans que chez les rats enrichis Sprague-Dawley. Ainsi, on constate une variabilité de l'effet du milieu enrichi sur le poids corporel en relation avec l'hétérogénéité des protocoles utilisés, la souche et le sexe des rats, la période d'enrichissement, les manipulations chirurgicales et la présence ou non d'une lésion cérébrale. L'activité locomotrice spontanée peut être utilisée comme un simple indice du traitement de l'information ou de l'apprentissage qui reflète la capacité de l'organisme à s'adapter efficacement à son environnement (**Elliott & Grunberg, 2005**). Il a été démontré que chez les rats élevés dans des conditions d'isolement se développe un type de comportement dit 'syndrome de l'isolement social' associé à certaines perturbations comportementales comprenant une hyperactivité quand les rats sont exposés à un nouvel environnement et une incapacité d'adaptation en comparaison aux rats enrichis (**Brenes et al., 2008**). Les études antérieures suggèrent que les rats EE sont mieux adaptés à un nouvel environnement et à l'exploration du milieu que les rats isolés ou les rats laissés dans des conditions standardisées. Dans le test du champ ouvert (Open Field), comme dans des tests similaires, plusieurs auteurs ont montré que l'EE diminue l'activité locomotrice et entraîne une habitude plus rapide que chez les rats témoins (**Brenes et al., 2008**). Cet effet du milieu enrichi semble être un résultat relativement constant dans différents protocoles utilisés pour évaluer l'activité locomotrice (**Simpson & Kelly, 2011**). Par ailleurs, si l'effet du milieu enrichi sur la réduction de l'activité spontanée évaluée dans le test de l'Open Field est bien rapporté, il apparaît que peu d'études ont décrit l'influence de l'EE sur le comportement de toilettage (grooming) dans ce test (**Brenes et al., 2008**). Ces derniers auteurs indiquent que lors des périodes d'inactivité au cours de l'exploration du champ ouvert, les rats enrichis passent

beaucoup de temps en toilettage à partir des premières minutes du test. L'augmentation rapide de ce comportement, associée à une réduction d'activité locomotrice et exploratrice, suggère que les rats enrichis sont mieux et plus vite adaptés au nouvel environnement de l'Open Field que les rats contrôles (**Brenes et al., 2008**). Dans le test de nage forcé, ces mêmes auteurs ont trouvé une locomotion plus faible chez les rats placés dans des conditions d'isolement en comparaison à celle des rats placés en groupe standard (3 rats par cage) ou enrichi socialement et physiquement. Cet effet pourrait refléter la contribution de l'EE à l'adaptation plus appropriée du comportement à une situation, notamment stressante, tout en réduisant la propension au désespoir comportemental (**Brenes et al., 2008 ; Konkle et al., 2010**). Enfin, l'influence de l'EE sur l'activité locomotrice a été utilisée pour traiter des troubles de l'attention et de la motivation liés à l'hyperactivité (Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) dans des modèles pathologiques de rats hypertendus (**Carvalho et al., 2010**).

De nombreuses études ont constaté que l'EE réduisait l'anxiété dans certains tests tels que le test du labyrinthe en croix surélevé (Plus Maze Test), le test de nage forcée et le test *d'open field* (**Simpson & Kelly, 2011**). Dans le test du labyrinthe en croix surélevé, il a été noté que les rats enrichis passent plus de temps dans les branches ouvertes (et moins de temps dans les branches fermées) que les rats des conditions contrôles (**Hellemans et al., 2004**). Cet effet de l'enrichissement a été observé chez les femelles comme chez les mâles (**Baldini et al., 2013 ; Peña et al., 2006**). De plus, Harati et son équipe (2013) ont rapporté que l'effet anxiolytique du milieu enrichi dépendait de l'âge des rats. Leurs données présentent un effet positif de l'EE sur l'anxiété chez les rats jeunes et d'âge moyen, mais pas chez les rats âgés de 24 mois. Cependant, cet effet de l'EE sur l'anxiété n'est pas un résultat constant. En effet, Saucier et ses collègues (2008) observent qu'en comparaison à un environnement standard chez des rats femelles et mâles Long-Evans, l'élevage pendant 50 jours dans un EE réduit l'anxiété significativement chez les rats femelles seulement. D'autres études n'ont trouvé aucune différence significative du temps passé ou du nombre d'entrées dans les bras ouverts entre les différentes conditions d'élevage : enrichies, standards et isolées (**Brenes et al., 2009**). A l'inverse, dans l'étude de Brenes en 2009, il a été rapporté que les rats enrichis étaient entrés dans les bras fermés plus souvent que les rats des deux groupes contrôles. Plus récemment, Goes et son équipe (2014) ont montré que l'élevage tardif des rats adultes dans un milieu enrichi a réduit le niveau d'anxiété

évalué dans un dispositif d'exploration libre chez des rats classés comme anxieux, tandis que l'EE n'a eu aucune influence sur l'état d'anxiété évalué dans le labyrinthe en croix surélevé. Ainsi, les effets de l'EE sur les paramètres évaluant l'anxiété sont parfois contradictoires, notamment parce qu'ils pourraient dépendre de variables autres que celles liées au milieu enrichi (**Hogg, 1996**). Cependant, dans les autres tests comportementaux anxiogènes comme celui de la nage forcée, l'Open Field ou le conditionnement de peur, l'effet du milieu enrichi permet de réduire l'anxiété et d'améliorer la performance comportementale des animaux (**Brenes et al., 2008, 2009**). Enfin, on peut supposer que la réduction d'anxiété, affectant certains mécanismes comportementaux chez les animaux enrichis, peut s'expliquer par une diminution globale du niveau de stress (**Simpson & Kelly, 2011**). Une autre hypothèse propose que l'environnement enrichi puisse protéger contre des fragilisations liées au stress, en particulier dans les modèles de dépression et d'addiction (**Wright & Conrad, 2008**). Cette hypothèse suggère que le renouvellement constant de l'environnement physique et l'interaction avec des partenaires 'non-agressifs', représentant chez les rats un stress chronique modéré, peuvent renforcer ultérieurement la capacité à s'adapter ou à résister à des facteurs de stress et/ou à la consommation de drogue (**Crofton et al., 2014**). Les effets bénéfiques de l'EE sur plusieurs processus cognitifs ont été rapportés chez des sujets intacts autant que chez des sujets porteurs de lésions cérébrales (**Alwis & Rajan, 2014 ; Simpson & Kelly, 2011**). Dans ce paragraphe, on résumera brièvement ces effets en citant quelques données obtenues chez des sujets intacts. De nombreux résultats relativement cohérents entre eux démontrent que l'EE améliore considérablement l'apprentissage spatial et non spatial, la mémoire du type épisodique, la persistance de la mémoire de reconnaissance, et renforce la consolidation de la mémoire spatiale de référence (**Bonaccorsi et al., 2013**). Leger et ses collègues (2012a) ont également montré chez les souris enrichies une amélioration de la mémoire récente, mais pas de la mémoire ancienne, évaluées toutes deux dans un test d'évitement passif. De plus, il a été rapporté chez des rats femelles âgées de 25 mois que l'EE améliore l'acquisition de la tâche dans une piscine de Morris ainsi que le rappel récent à 24h, mais non le rappel ancien à 25j (**Harati et al., 2013**). Chez des rats plus jeunes, Harati et collaborateurs ont rapporté un effet positif du milieu enrichi sur le rappel à 25 jours. Notons au passage que l'on constate une dégradation du rappel ancien chez tous les rats des groupes standards, chez qui les performances sont proches du niveau du hasard.

Peu d'études ont montré une diminution globale des performances dans la réaction de peur chez des rats adultes (**Harati et al., 2013**). L'EE a également amélioré les performances sensori-motrices dans un test de franchissement d'une barre étroite (Beam Walking) (**Christie & Dalrymple-alford, 1995**). Dans certains tests de labyrinthe comme celui de Hebb et Williams, celui du labyrinthe en Y ou encore celui du labyrinthe radial, tests dans lesquels les rats utilisent souvent des indices allocentriques pour résoudre la tâche, les effets bénéfiques du milieu enrichi sur l'apprentissage et sur les processus de mémoire spatiale et de mémoire de travail sont plus affirmés (**Peña et al., 2009**). L'ensemble des effets de l'EE sur les fonctions comportementales, et en particulier, celles qui impliquent l'intégration d'informations cognitives dans différentes régions cérébrales, nous amène à nous demander si l'élevage dans des conditions enrichies post-opératoires peut avoir des influences chez les sujets ayant subi une lésion cérébrale. Autrement dit, ces effets bénéfiques peuvent-ils favoriser une restauration fonctionnelle des déficits dans l'apprentissage et les processus mnésiques liés à cette lésion ?.

Il a été montré que les effets bénéfiques de l'environnement enrichi sur le comportement et la mémoire sont souvent accompagnés par diverses réponses de plasticité neuronale dans le cerveau adulte : neurogenèse, nombre et forme des épines dendritiques, volume cortical, expression immédiate des protéines et expression de facteurs neurotrophiques (**Mohammed et al., 2002**). En effet, le concept de l'influence de la stimulation environnementale sur le cerveau adulte a été établi en 1949 par Donald Hebb, qui a postulé que lorsqu'une cellule excite une autre cellule de façon répétitive, un changement aura lieu dans l'une ou les deux cellules pour que la deuxième cellule devienne plus efficace en réponse à la stimulation de la première cellule (**Hebb, 1949**). Les hypothèses de Donald Hebb sur les effets de l'enrichissement permettent d'envisager l'idée selon laquelle les effets de cet enrichissement passent par des modifications cellulaires (**Lamprecht & LeDoux, 2004**). En effet, chez des sujets intacts, et indépendamment des conditions d'élevage enrichi, il apparaît que le seul entraînement pour réaliser la tâche peut être suffisant pour provoquer une plasticité cérébrale détectable à l'échelle cellulaire et biochimique (**Rosenzweig & Bennett, 1996**). Ainsi, l'entraînement des rats dans un environnement complexe peut provoquer une augmentation de la densité des épines dendritiques des cellules pyramidales de l'aire CA1 hippocampique (**Moser et al., 1994**). Or, il a été rapporté que cette plasticité neuronale, reflétée dans la densité des épines dendritiques et l'expression de facteurs

neurotrophiques (ex : BDNF), peut être impliquée dans la formation et la consolidation de la mémoire à long terme (**Restivo et al., 2009**). Yang et ses collaborateurs (2009) ont expliqué aussi que la formation et le maintien des souvenirs après une nouvelle expérience sont fortement liés à la plasticité postsynaptique du cortex, incluant la formation, la survie et l'élimination des épines dendritiques. D'autres travaux ont également souligné le recrutement des neurones hippocampiques nouvellement formés dans l'apprentissage et la mémoire spatiale, et plus spécifiquement, dans la mémoire ancienne (**Trouche et al., 2009**). Ces auteurs ont trouvé, chez des souris entraînées pour trouver la plateforme cachée en piscine de Morris, comme chez des souris qui nagent en l'absence de plateforme, un recrutement de néo-neurones dans le gyrus denté 24h après le test d'entraînement en comparaison aux souris qui restaient dans leurs cages d'élevage. Selon ces auteurs, l'activation de ces neurones recrutés est spécifique et interviendrait lorsque la souris doit convoquer un souvenir ancien (30j post-acquisition) en comparaison avec des souris qui n'ont fait que nager ou encore des témoins sortis de leur cage. De plus, plusieurs études basées sur l'inhibition de la neurogenèse adulte ont montré l'importance de ce type de plasticité neuronale dans les fonctions mnésiques cérébrales (**Konefal et al., 2013**). Les études d'inhibition de la neurogenèse ont été réalisées, en grande partie, chez les rats et chez les souris, en utilisant principalement l'irradiation, les agents antimitotiques ou la modification génétique. Ces dernières études confirment l'idée de l'influence de la neurogenèse adulte dans la mémoire spatiale à court et à long terme (**Deng et al., 2010**).

Ainsi, l'ensemble de ces données sont en faveur de l'implication de la plasticité neuronale chez les animaux intacts et standards dans les différents processus cognitifs. Elles ont mené les chercheurs à se demander comment les changements comportementaux induits par l'EE, et plus particulièrement en rapport avec l'apprentissage et la mémorisation, peuvent être liés à des changements spécifiques dans la fonctionnalité neuronale chez les animaux intacts ou chez les animaux porteurs d'une lésion cérébrale. Le débat concernant l'influence de l'EE sur la production de nouveaux neurones dans le cerveau adulte a commencé dès les années 60. Altman et Das, en 1964 (Altman est le premier à avoir décrit la neurogenèse adulte dans l'hippocampe) ont examiné si l'enrichissement environnemental pouvait affecter la production de neurones. Ces auteurs ont rapporté seulement une amélioration de la gliogénèse, et non de la neurogenèse. Dans cette étude, l'analyse était focalisée sur le cortex plutôt que sur l'hippocampe, ce qui pourrait

expliquer que la neurogenèse induite par l'EE n'ait pas été mise en évidence. Depuis cette étude, la prolifération, la survie et l'intégration fonctionnelle de nouveaux neurones dans le gyrus denté ont été rapportées à de nombreuses reprises à la suite de l'exposition à un EE, sous la forme d'une augmentation des niveaux de 5'-bromo-2'-désoxyuridine (BrdU), un marqueur spécifique pour les cellules nouvellement formées (**Tashiro *et al.*, 2007**). De plus, il a été démontré que l'inhibition pharmacologique de la prolifération cellulaire au cours de l'enrichissement empêche la neurogenèse hippocampique, ainsi qu'une amélioration dans les tâches mnésiques hippocampo-dépendantes, et plus précisément, dans l'expression de la mémoire spatiale à long terme. La diminution de la neurogenèse adulte a également été liée au déclin cognitif (**Drapeau & Abrous, 2008**), et la restauration de la prolifération et de la survie des neurones néo-générés induite par l'EE a entraîné une amélioration des processus cognitifs (**Pang & Hannan, 2013**). A titre d'exemple, l'EE a restauré la neurogenèse hippocampique chez des rats âgés, et ceci en corrélation avec une amélioration de la stratégie d'acquisition d'une tâche en piscine de Morris (**Speisman *et al.*, 2013**). Zhong et ses collaborateurs (2009) ont montré que l'activation de la calmoduline est essentielle pour la neurogenèse hippocampique induite par l'EE, ainsi que pour l'amélioration des performances de mémoire spatiale. L'inhibition complète de la neurogenèse hippocampique avec administration d'un antagoniste de la calmoduline (Trifluopérazine) a gommé tous les effets bénéfiques observés chez les animaux enrichis non-traités (**Zhong *et al.*, 2009**). Ainsi, l'enrichissement, comme l'exercice physique, augmentent tous deux le nombre de nouveaux neurones dans le gyrus denté (**Will *et al.*, 2004**). Cependant, les mécanismes par lesquels ces néo-neurones peuvent être générés sont différents entre ces deux conditions. Par exemple, l'élevage en conditions enrichies améliore la survie des neurones nouvellement formés sans affecter leur prolifération. En revanche, l'exercice physique augmente la division et la survie neuronales (**Van Praag, 2008**). L'augmentation de la synaptogenèse a également été rapportée chez les animaux enrichis (**Van Praag *et al.*, 2000**). À la suite de trois semaines d'élevage en conditions enrichies, une augmentation des branchements dendritiques et de la densité des épines dendritiques a été observée dans toutes les couches du cortex somato-sensoriel chez les rats intacts, mais aussi dans les couches superficielles contralatérales chez les rats ayant subi une lésion corticale (**Johansson & Belichenko, 2002**). De plus, une densité élevée d'épines dendritiques des neurones du cortex pariétal induit par l'EE a été associée avec un meilleur

apprentissage dans un labyrinthe radial à 8 branches ou dans une tâche de mémoire spatiale de référence en piscine de Morris (**Leggio et al., 2005**). Or, il a été très tôt rapporté que l'exposition à un environnement enrichi induit des changements morphologiques nets comme l'augmentation globale du poids du cerveau, en particulier dans les zones corticales et hippocampiques (**Susser & Wallace, 1982**). Les facteurs expliquant ces changements morphologiques sont d'une part une augmentation de la densité neuronale, de la neurogenèse, et des branchements dendritiques, d'autre part, une augmentation de la densité des épines dendritiques des cellules pyramidales et étoilées (**Jung & Herms, 2014**). Il est probable que les modifications de la morphologie dendritique induites par l'EE pourraient influencer la dynamique fonctionnelle des synapses, ainsi que les circuits neuronaux (**Jung & Herms, 2014**). Enfin, au vu de cette plasticité cérébrale induite par l'EE, et qui a des effets bénéfiques sur le comportement et les processus cognitifs chez le sujet intact, il n'est pas surprenant que l'EE soit considéré comme un facteur très puissant dans des modèles animaux pathologiques et/ou lésionnels tels que ceux montrant les déficits observés dans la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, d'Huntington, l'ischémie cérébrale ou les accidents vasculaires cérébraux (**Alwis & Rajan, 2014 ; Hannan, 2014**). En dehors des dernières modifications morphologiques et structurales engendrées par l'EE, certaines modifications de synthèse protéique peuvent également avoir lieu au niveau synaptique et cellulaire. L'induction rapide de l'expression de certains gènes, nommés gènes précoces ou immédiats-early genes (IEGs), pourrait refléter l'activité neuronale à la suite d'une stimulation (**Mohammed et al., 2002**). En général, les gènes précoces sont classés en deux types fonctionnels d'après Guzowski et ses collaborateurs (2001), à savoir :

- Les régulateurs de transcription comme c-Fos et Zif 268, aussi appelé NGFI-A (nerve growth factor-induced protein A) ou Egr-1 (Early growth response protein 1). L'expression de gènes de cette classe est rapide et transitoire après stimulation des cellules, et ne nécessite pas la synthèse de nouvelles protéines. L'expression de ces gènes est cruciale pour réguler l'expression d'autres gènes tardifs liés à des modifications neuronales stables et durables (**Hughes & Dragunow, 1995**).
- Les effecteurs, comme la protéine Arc régulant l'activité cytosquelettique, et qui influencent directement les fonctions cellulaires.

Cependant, certains chercheurs ont souligné que Zif 268 et Arc sont des marqueurs moins fiables pour mesurer l'activité neuronale que le marqueur c-Fos (**Pinaud *et al.*, 2002**).

En effet, il a été postulé que l'expression des gènes précoces joue un rôle essentiel dans les mécanismes de plasticité neuronale requis pour la mise en place du processus de consolidation de la mémoire (**Okuno, 2011**). Conformément à cette hypothèse, la suppression ou l'inhibition de la synthèse des protéines exprimées par les gènes précoces tels que c-Fos (**Lamprecht & Dudai, 1996**), Arc (**Zhang *et al.*, 2011**) et Zif 268 (**Katche *et al.*, 2012**) altère la consolidation de la mémoire à long terme sans affecter l'acquisition ou la mémoire à court terme. De plus, des études chez des souris transgéniques confirment aussi le rôle très important de l'expression des protéines Zif 268 (**Penke *et al.*, 2014**) et c-Fos (**Fleischmann *et al.*, 2003**) dans la stabilisation de la mémoire à long terme. Toutes ces données suggèrent que l'environnement enrichi peut induire des modifications comportementales et cognitives majeures, sous-tendues par l'induction d'une plasticité neuronale, ainsi que par la synthèse de nouvelles protéines. Les précédentes études ont montré que l'exposition à l'EE augmente l'expression de (NGFI-A) dans le cerveau de rats intacts placés en conditions enrichies en comparaison de rats élevés en conditions isolées ou standards (**Mohammed *et al.*, 2002 ; Pinaud *et al.*, 2002**), et améliore ainsi leur performance de mémoire spatiale (**Ickes *et al.*, 2000**). Chez des rats confrontés à un conditionnement aversif, Nikolaev et ses collègues (2002) ont également montré des différences d'expression de c-Fos dans les noyaux amygdaloïdes en fonction des milieux d'élevage. L'expression augmentée de c-Fos dans l'amygdale a été observée chez des rats isolés comparativement aux rats enrichis, ceci du fait que les rats isolés mettent plus de temps que les rats enrichis à récupérer après une expérience stressante (**Nikolaev *et al.*, 2002**). Il a également été noté que l'exploration comportementale répétée d'un environnement provoque la transcription de la protéine Arc dans la même population discrète de cellules pyramidales de l'hippocampe, tandis que l'exposition à deux environnements très différents active une autre population neuronale dans une nouvelle région hippocampique (**Guzowski *et al.*, 1999**). Plus récemment, avec l'utilisation du double marquage de gènes précoces (c-Fos ou Zif 268) comme marqueurs d'activité neuronale et de BrdU comme marqueur de neurogenèse, Tashiro et collaborateurs (2007) ont montré que l'exposition antérieure à un environnement enrichi augmentait le nombre total de nouveaux neurones et surtout que ces derniers répondaient spécifiquement à la

réexposition au même environnement, mais pas à une expérience différente, ce qui suggère la présence d'une période critique pour la mise en place du recrutement de nouveaux neurones survivant à l'exposition à une nouvelle expérience comme l'apprentissage d'une information spatiale (**Tashiro et al., 2007**).

Les changements de l'expression des gènes précoces induits par le milieu enrichi ont également été rapportés dans des modèles animaux de restauration fonctionnelle après atteinte cérébrale. A titre d'exemple, en réponse à une tâche d'apprentissage spatial en piscine de Morris, une augmentation du c-Fos a été notée dans la couche des cellules granulaires du gyrus denté chez les rats ischémiques placés en environnement enrichi comparativement à des rats ischémiques en conditions standards (**Puurunen, 2001**). Cependant, dans cette étude, l'enrichissement lui-même ne produisait aucun changement notable dans le niveau basal de c-Fos chez des animaux restés dans leur milieu enrichi sans être soumis à une tâche comportementale, suggérant que l'activation par un entraînement explicite était nécessaire pour mettre en route des effets positifs de l'EE au sein du gyrus denté. Dans une étude plus récente (2013), Dupire et collaborateurs ont étudié l'effet du milieu enrichi chez des rats porteurs d'une lésion du noyau thalamique antérieur, en évaluant l'expression de c-Fos dans plusieurs régions cérébrales, et en particulier dans l'hippocampe et l'amygdale; deux régions impliquées dans la régulation de la cognition liée à l'affect. Chez les rats lésés standards, ces deux structures présentaient une hypofonction en lien avec une altération dans l'acquisition de la tâche de conditionnement de peur au contexte. Par contre, le milieu enrichi a amélioré leurs performances dans ce test, mais sans avoir une restauration de l'activité neuronale dans les structures affectées par la lésion.

Il est intéressant de noter que l'expression de BDNF (un facteur neurotrophique) a été largement associée à des modifications neuronales provoquées par l'EE (**Mohammed et al., 2002**). Par exemple, chez la souris transgénique dont le BDNF ne peut être exprimé, la production de nouveaux neurones hippocampiques induite par l'EE chez des sujets normaux a été négativement affectée par la suppression génétique de cette protéine (**Rossi et al., 2006**). Dans un article paru en 2015, Novkovic et collaborateurs rapportent que l'EE entraîne une amélioration de la potentialisation à long terme hippocampique chez les souris transgéniques du gène-BDNF, ainsi qu'une restauration des capacités mnésiques dans un test de reconnaissance à long terme (7j) par rapport à des souris standards. Chez les souris sauvages, l'EE a amélioré le rappel récent (24h)

en augmentant les niveaux de BDNF (**Novkovic et al., 2015**). Enfin, les effets bénéfiques du milieu enrichi sur les fonctions cérébrales associées à des modifications de l'expression de BDNF ont aussi été observés dans certains modèles lésionnels et pathologiques (**Pang & Hannan, 2013**). Ainsi, le blocage pharmacologique de BDNF chez les rats ischémiques a inhibé les effets bénéfiques de l'EE sur la réhabilitation des capacités motrices (**Ploughman et al., 2009**), suggérant un rôle-clé de l'expression de BDNF dans la restauration des fonctions motrices après un accident vasculaire cérébral.

Nombre de neurotransmetteurs, de facteurs de croissance neuronale (BDNF, NGF), de protéines associées à des gènes précoces (c-Fos, Arc) et d'hormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) ont été révélés grâce à leurs rôles dans les mécanismes induits par l'environnement enrichi sur la plasticité cérébrale et les fonctions comportementales. Dans ce paragraphe on rapportera quelques exemples de l'implication de certains effets neurochimiques dans les changements neuronaux et comportementaux dus à l'EE, et en particulier, de quelques neurotransmetteurs et hormones de l'axe HPA participant à la réponse au stress (comme, par exemple, la corticostérone et l'adrénocorticotrophine (ACTH)).

Les principaux neurotransmetteurs étudiés sont la dopamine (DA), la noradrénaline (NA), l'acétylcholine (ACh), les opioïdes, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et le glutamate (**Simpson & Kelly, 2011**). Les neurotransmetteurs tels que la sérotonine (5HT), DA et NA sont associés à la régulation des émotions et souvent corrélés à des tests comportementaux évaluant l'anxiété ou la dépression (**Lanni et al., 2009**). Il a été rapporté chez les rats élevés en environnement enrichi une augmentation des niveaux de 5HT à la fois dans l'hippocampe et dans le cortex frontal (**Brenes et al., 2008**) comparativement à des rats standards ou isolés. En effet, dans le test de nage forcée, Brenes et collaborateurs (2008, 2009) ont rapporté à la fois une corrélation positive entre la libération de sérotonine et la durée de nage dans la piscine, et une corrélation négative entre cette libération et le temps d'immobilité des animaux élevés en milieu enrichi par rapport aux animaux contrôles. Ceci suggère un effet bénéfique, antidépresseur, de l'exposition au milieu enrichi. Del Arco et collègues (2007a) n'ont constaté aucun effet significatif sur les niveaux de base de DA dans le cortex préfrontal (PFC) chez des rats enrichis pendant 12 mois comparativement à des rats isolés ou standards, mais ces auteurs ont aussi montré que l'élevage enrichi pendant 12 semaines réduit la densité des récepteurs D1 dans le

PFC par rapport aux rats isolés (**Del Arco et al., 2007b**). Plus récemment, Garrido et collaborateurs (2013) ont étudié l'impact du milieu enrichi sur les facteurs neurochimiques et hormonaux, y compris la dopamine, en réponse au stress. L'EE permet de diminuer la concentration de dopamine dans le PFC après l'exposition à un stress aigu pendant 20 minutes, et d'améliorer la performance dans certains tests à composante stressante dans lequel le PFC est sollicité, tels que l'habituation à un nouvel environnement, la mémoire spatiale de travail et l'évitement passif. Ces auteurs concluent de leurs études que les rats élevés en milieu enrichi présentent une meilleure adaptation face à des situations de stress (**Garrido et al., 2013**). Les niveaux d'autres neurotransmetteurs associés à la plasticité synaptique, tels que la noradrénaline, augmentent également dans l'hippocampe (**Brenes et al., 2009**) et dans le cortex frontal (**Brenes et al., 2008**) après l'EE. Dans l'étude de Garrido et collègues (2013), l'EE n'a pas d'effet sur la concentration basale d'acétylcholine, mais les rats enrichis présentent une réduction de la libération de ce neurotransmetteur après exposition au stress en comparaison aux rats isolés. D'autres modifications de taux hormonaux de l'axe HPA en lien avec le stress, comme la corticostérone et l'ACTH, ont également été rapportées chez des animaux élevés dans des conditions d'élevage différentes, mais ces données sont controversées (**Simpson & Kelly, 2011**). Les concentrations basales de corticostérone et d'ACTH semblent diminuer dans le plasma de rats Sprague–Dawley mâles et femelles placés en EE après une période d'isolement. De plus, après un stress modéré (injection i.p), les deux groupes de rats enrichis ont diminué leurs concentrations d'ACTH en comparaison aux rats isolés, cependant par rapport au niveau basal, seules les femelles enrichies présentaient une diminution significative de l'ACTH (**Belz et al., 2003**). Dans une autre étude réalisée chez des rats mâles de la souche Wistar, la corticostérone basale a augmenté à la suite de 40 jours d'EE par rapport aux rats contrôles (**Moncek et al., 2004**). Dans cette dernière étude, Moncek et collaborateurs ont montré que l'EE permet de diminuer le taux de corticostérone plasmiq ue chez des rats en réponse au stress (manipulations répétées). Cela suggère donc que les animaux EE ont une plus faible réactivité de l'axe HPA en réponse aux situations stressantes que les rats témoins. Cette influence de l'EE sur l'atténuation du niveau des hormones du stress semble indépendante du sexe. Peña et collègues (2009) ont montré, chez des rats placés par paires pendant 44 semaines après avoir été exposés à l'EE pendant 12 semaines, que tous les groupes enrichis, mâles ou femelles, présentent une

diminution de la corticostérone induite par la nouveauté dans le test de la planche à trous en comparaison aux rats standards. Cependant, les niveaux de base de corticostérone et d'ACTH étaient plus élevés chez les rats femelles que chez les rats mâles. Ces différences de fonctions de l'axe HPA en réponse au stress, observées chez les sujets mâles ou femelles, peuvent être dues à des interactions entre hormones du stress et hormones sexuelles (**Kudielka & Kirschbaum, 2005**). L'ensemble des données obtenues chez les animaux soumis à des conditions d'élevage enrichi montrent des modifications comportementales, structurales, neuronales et neurobiochimiques, et supposent ainsi que l'EE peut induire à certains bénéfices thérapeutiques pour restaurer certaines fonctions atteintes par diverses actions pathologiques et lésionnelles. Dans les paragraphes suivants, les capacités de l'EE à récupérer certaines fonctions, post-lésionnelles vont être résumées, axe parmi lesquels cette thèse s'intéresse.

Les modèles animaux jouent un rôle crucial dans l'évaluation et la compréhension des processus neurophysiologiques, comportementaux, ainsi que les modifications histopathologiques associés à certaines maladies. En effet, les stimulations physiques, comportementales et cognitives induites par l'EE ont été utilisées pour traiter certains déficits dans divers modèles animaux de lésion ou de maladies neurodégénératives (**Hannan, 2014**). On trouve dans la littérature une large gamme de protocoles d'EE utilisés comme traitement curatif (post-lésionnel) ou comme traitement préventif (pré-lésionnel). Ainsi, il a été démontré que l'exposition au milieu enrichi entraîne des effets bénéfiques sur la récupération des fonctions après atteintes cérébrales de type traumatique, et ce aussi bien lorsque l'EE est appliqué après l'atteinte (**Kovesdi et al., 2011**) que lorsqu'il l'est avant (**Johnson et al., 2013**). Jacquain et collaborateurs (2014) rapportent un effet préventif de l'EE chez des rats qui vont subir une lésion du mPFC. Par ailleurs, les auteurs ont trouvé que les rats d'abord élevés en EE mais placés dans un environnement standard après la lésion ont obtenu de meilleurs résultats dans le test de la piscine de Morris par rapport aux rats replacés en EE après la lésion. Ces données suggèrent un effet bénéfique de l'EE quand celui-ci est appliqué avant la lésion. Cependant les mécanismes par lesquels l'exposition au milieu enrichi pré- ou post-traumatique entraînent des effets bénéfiques peuvent être différents (**Alwis & Rajan, 2014**). Par ailleurs, l'EE est proposé comme outil protecteur dans le stress chronique, notamment par rapport à certaines psychoses associées au stress (**Fox et al., 2006**). À titre d'exemple, soulignons que Wright et Conrad (2008) ont démontré, chez le rat, que l'EE peut

prévenir l'influence négative du stress chronique sur l'apprentissage, la mémoire spatiale et la mémoire de reconnaissance évalués dans les tests de la piscine de Morris et le labyrinthe en Y. En général, l'influence protectrice d'un environnement enrichi contre le développement ultérieur de certains déficits psychiatriques tels que la dépression et l'addiction a été rapportée dans une revue récente (Crofton *et al.*, 2014). Cet effet préventif du milieu enrichi a également été souligné dans des modèles animaux mimant certaines maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, d'Huntington ou de Parkinson (Hannan, 2014), mais aussi la schizophrénie et le déclin cognitif associé à l'âge (Pang & Hannan, 2013). Ainsi, Fares et collaborateurs en (2013) ont étudié, chez les rats, l'effet protecteur de l'EE dans un modèle d'épilepsie induite par administration de *lithium-pilocarpine* au jour du sevrage. Ces auteurs montrent que l'élevage en milieu enrichi, dès le lendemain du sevrage et ce pendant 13 semaines, réduit le nombre de rats épileptiques présentant des crises spontanées récurrentes et intenses, et empêche l'installation du déclin cognitif (évalué en piscine de Morris) qu'on observe chez les rats épileptiques élevés en conditions standards. Cet effet à long terme (13 semaines) de l'EE chez les rats épileptiques peut être expliqué par la préservation partielle de la plasticité neuronale, en particulier de la potentialisation à long terme (LTP) hippocampique, de même que par l'activation continue de l'hippocampe pendant deux semaines d'élevage en condition enrichies. Chez des rats intacts, l'EE pourrait induire des influences bénéfiques à très long terme : Peña et collègues (2009), par exemple, ont hébergé des rats (mâles et femelles) en EE pendant 12 semaines après sevrage, suivi par un élevage en environnement standard (2 rats par cage) pendant 60 semaines (c.à.d. 15 mois). Pour un certain nombre de mesures comportementales, ces auteurs rapportent des effets durables de l'EE dans la qualité de l'apprentissage, la diminution de l'anxiété et le comportement exploratoire d'un nouvel environnement comparativement aux rats restés en conditions standards. Ainsi, l'expérience précoce de l'EE a des conséquences bénéfiques et durables sur le comportement de ces animaux, évalué à l'âge adulte, même lorsque les conditions standards ont précédé le test comportemental (Simpson & Kelly, 2011).

De tels effets bénéfiques longitudinaux de l'EE ont également été observés dans de nombreux modèles lésionnels. Ainsi, dans un modèle d'amnésie diencéphalique induit par lésion du thalamus antérieur chez le rat, Loukavenko et collaborateurs (2007) ont étudié l'effet thérapeutique de l'EE post-opératoire, débutant soit 5 jours soit 40 jours après la chirurgie. Les

deux protocoles d'élevage en EE ont réduit le déficit de mémoire spatiale de travail chez ces rats lésés enrichis comparativement à des rats lésés standards. Cet effet bénéfique était durable et persistait jusqu'à deux mois après la fin de l'enrichissement du milieu. Différents protocoles de milieu enrichi peuvent être appliqués en tant que facteur bénéfique (protecteur ou thérapeutique) pour récupérer tout ou partie de fonctions comportementales perturbées. Cependant, les mécanismes par lesquels les effets de l'EE agissent peuvent être différents en fonction du type d'EE post- ou préopératoire utilisé. Enfin, dans les modèles de lésions cérébrales, l'EE post-opératoire semble plus pertinent pour mimer certains cas cliniques humains que l'EE préopératoire (**Will et al., 2004**). Dans le cadre de ce travail de thèse, un protocole d'enrichissement préopératoire est employé pour vérifier l'effet du milieu enrichi sur la récupération des capacités de mémorisation après exposition à un événement traumatique chez le Rat.

Dans les modèles de lésions cérébrales induites par un traumatisme ou un accident vasculaire cérébral (AVC), notamment lorsque la lésion touche le cortex sensorimoteur, il a été supposé que l'un des principaux mécanismes sous-tendant la restauration fonctionnelle spontanée relève de la plasticité neuronale (**Nudo, 2013**), et, dans la plupart des cas, cette restauration spontanée peut être due à une compensation comportementale adaptative (**Nudo, 2013**). Dans les modèles expérimentaux de lésions cérébrales provoquées par un traumatisme ou par un AVC, certains travaux montrent clairement que l'EE post-opératoire produit à la fois une restauration des fonctions motrices, et une atténuation de déficits d'apprentissage et de mémoire spatiale (**Kovesdi et al., 2011**). Dans ces deux études, les chercheurs rapportent également des modifications de certains indices de plasticité neuronale pouvant expliquer cette restauration fonctionnelle. En effet, le moment d'action de l'EE, ainsi que la réhabilitation potentielle après la lésion, tant dans l'AVC que dans le traumatisme cérébral, semble critique pour induire une restauration des fonctions ou une atténuation des déficits (**Alwis & Rajan, 2014**). Un certain nombre de changements neurophysiologiques sont également associés à l'exposition à un EE dans le modèle de l'AVC, tels que la diminution du volume de l'infarctus (**Buchhold et al., 2007**), l'augmentation de la synaptogenèse et de la croissance dendritique (**Briones et al., 2006**), l'augmentation de la densité des épines dendritiques (**Johansson & Belichenko, 2002**) et enfin l'augmentation de l'activité neurotrophique telle que celle du BDNF (**Pereira et al., 2009**), du

NGF-A et du NGF-B (**Dahlqvist et al., 2003**). De même, l'enrichissement après lésion cérébrale traumatique provoque des effets bénéfiques sur le cerveau, comme par exemple la réduction de la taille de la lésion, l'augmentation de la survie neuronale hippocampique (**Monaco et al., 2013**) et l'augmentation du niveau d'expression de BDNF (**Chen et al., 2005**). Par ailleurs, dans un modèle de lésion cérébrale périnatale, Kolb & Gibb (2010) ont montré, chez des rats âgés de 2 à 4 jours porteurs d'une vaste atteinte du cortex frontal et pariétal, que des stimulations tactiles post-natales effectuées 3 fois 15 minutes par jour durant deux semaines facilitent la récupération à long terme de fonctions sensori-motrices et cognitives évaluées à l'âge adulte, et ce en augmentant la longueur et la densité des épines dendritiques dans les cortex adjacents aux cortex pariétal et frontal, respectivement. Cependant, dans les deux modèles pathologiques cités précédemment (le traumatisme et l'AVC), cette restauration fonctionnelle par l'EE reste encore à confirmer, et des recherches plus approfondies devraient permettre de comprendre les mécanismes neurobiologiques sous-jacents (**Alwis & Rajan, 2014**). De façon générale, dans de nombreux modèles de lésion cérébrale induisant des déficits cognitifs, l'effet bénéfique de l'EE sur la récupération fonctionnelle, et notamment sur la capacité de rappel d'un souvenir, a été largement démontré dans la littérature (**Pang & Hannan, 2013**). Ainsi, les effets bénéfiques dus aux conditions d'élevages enrichies post-opératoires sur les capacités d'apprentissage et de mémoire ont été soulignés en utilisant différentes tâches comportementales, notamment celles qui relèvent de la mémoire spatiale, que cette dernière soit évaluée dans le test du labyrinthe en T, du labyrinthe radial (**Loukavenko et al., 2007**) ou de la piscine de Morris (**Fréchette et al., 2009**). Bindu et collaborateurs (2005) ont montré chez des rats porteurs d'une lésion du subiculum ventral et élevés en conditions enrichies, une récupération de fonction mnésique dans le test du labyrinthe radial à 8 branches, mais non dans le test de la piscine de Morris. Ces résultats soulignent que l'efficacité de l'EE sur la récupération fonctionnelle dépend étroitement à la fois de la localisation de la lésion, mais aussi de la tâche utilisée, comme du protocole d'enrichissement du milieu. Bien que l'effet positif de l'EE post-lésionnel sur la récupération mnésique ait été largement démontré, et ce dans de nombreux modèles animaux, il est surprenant que très peu d'études se soient intéressées à l'effet de l'EE sur la correction d'un déficit de consolidation de la mémoire au niveau systémique après atteinte des régions cérébrales impliquées dans ce processus. Si la première qui vient à l'esprit est évidemment le cortex

préfrontal médian, il ne faut pas oublier pour autant l'intervention des noyaux réunis et rhomboïde.

Les résultats rapportés au travers des l'évaluations comportementales ciblés, relie l'environnement d'hébergement, photopériodisme et phase d'activité nyctémérale du vivant à la réponse adoptée par ce dernier, face à une situation de stress gravant un souvenir traumatique. Ce cas de figure souligne l'importance de la maîtrise ainsi que le contrôle de ces paramètres (photopériode de référence et milieu d'élevage) au cours d'une étude expérimentale afin de mener à bien le protocole et de valider, par la suite, sa généralisation.

Conclusion et Perspectives

5. Conclusion et Perspectives

Par la présente étude nous avons abordé la manière dont la perception de l'environnement influe la réponse comportementale et adaptative au stress. L'enrichissement environnemental ainsi que l'intensité et la durée de la luminosité sont des facteurs qui impactent la réaction défensive à un stress aigu. Le but est donc de comprendre le mode d'action des conditions d'hébergement et l'influence de l'éclairage car la lumière impacte la complexité de la perception du stress et le milieu d'élevage, la capacité à y faire face. Cette réaction physiologique de notre organisme est tout à fait naturelle, elle permet de mobiliser nos ressources face à une tâche à accomplir, un danger à affronter. Normalement ponctuel, le stress est devenu de plus en plus présent dans nos sociétés. Un stress important devient alors néfaste, et se traduit par des symptômes tels que des difficultés de concentration, irritabilité... à terme, il peut entraîner des troubles psychiques et physiques importants.

De nombreuses études font part de l'influence des saisons sur la fréquence des hospitalisations psychiatriques laissant supposer qu'il existe une corrélation entre les saisons et l'incidence des troubles de l'humeur, du stress et de la dépression. Les facteurs socioculturels chez l'humain tels que les périodes de vacances ne semblent pas influencer ses variations saisonnières, alors que la photopériode et l'ensoleillement interviennent de manière plus significative. Un sur-éclairage peut provoquer beaucoup d'autres problèmes qu'un mal de tête quotidien. Notre corps traite le sur-éclairage de la même manière que l'obscurité totale. Il affecte notre horloge interne. Les problèmes de santé qui en découlent peuvent inclure un niveau particulièrement élevé de fatigue, de stress, d'hypertension artérielle voir un risque accru de certains carcinomes. Les résultats listés lors de l'observation de l'alternance activité/repos des rongeurs nocturnes à travers le nycthémère et en dehors de toute source de stress appuient ces conclusions et défend davantage les altérations causées par les rythmes imposés.

Chez les animaux de laboratoire, vivre dans un environnement enrichi fournit des conditions optimales pour la stimulation du comportement exploratoire, des fonctions cognitives, de l'interaction sociale ainsi que de l'activité physique. Il a été prouvé au travers de cette étude que les effets comportementaux de l'enrichissement environnemental allient l'amélioration des performances cognitives, affectives, motrices et de la mémorisation. En condition lumineuses de

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

référence ce type d'hébergement diminue également l'état anxieux et augmente la plasticité cérébrale.

Ces effets bénéfiques chez le rongeur le sont aussi chez l'homme. En ce qui concerne l'être humain, nous savons que prendre soin de notre corps affecte aussi notre esprit et vice versa. Pour ce fait un ensemble non exhaustif d'activités que l'on peut réaliser pour aller mieux peuvent être citées ; respect des rythmes biologiques, activités sociales, cognitives...etc

Il serait intéressant de compléter cette étude par un suivi en simultané de l'activité physiologique cérébrale lors d'une situation stressante en prenant en compte ; condition lumineuses et environnement d'hébergement.

Evaluer l'impact d'autres types d'enrichissement sur la riposte au stress est également une approche à mettre en œuvre. De plus, manipuler les rats lors de leur phase d'activité et les laisser se reposer quand ils ont en besoin mettra à disposition, dans un avenir proche ou lointain, de meilleurs données psychiques ou physiologiques à extrapoler à la vivacité diurne de l'homme. Une approche intéressante dans le sens où le comportement s'impose fortement en science, faisant même preuve de modification génétique dont l'expression se fait plus vite qu'une habituelle mutation multigénérationnelle.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

Adamec R, Head D, Blundell J, Burton P, Berton O., 2006a. Lasting anxiogenic effects of feline predator stress in mice: sex differences in vulnerability to stress and predicting severity of anxiogenic response from the stress experience. *Physiology & Behavior*. 88: 12-29.

Adamec R, Walling S, Burton P., 2004. Long-lasting, selective, anxiogenic effects of feline predator stress in mice. *Physiology & Behavior*. 83: 401-410.

Adamec RE, Blundell J, Burton P., 2006b. Relationship of the predatory attack experience to neural plasticity, pCREB expression and neuroendocrine response. *Neuroscience Biobehavioral Review*. 30 : 356-375.

Albrechet-Souza L, Gilpin NW., 2019. The predator odor avoidance model of post-traumatic stress disorder in rats. *Behavioural pharmacology*. 30 (2) : 105.

Altman, J. and Das GD., 1964. Autoradiographic Examination of the Effects of Enriched Environment on the Rate of Glial Multiplication in the Adult Rat Brain. *Nature*. 204 : 1161-1163.

Alwis DS, Rajan R., 2014. Environmental enrichment and the sensory brain: the role of enrichment in remediating brain injury. *Frontiers in systems neuroscience*. 8 : 1-20.

Alwis DS, Rajan R., 2014. Environmental enrichment and the sensory brain: the role of enrichment in remediating brain injury. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 8: 156.

and cellular aspects. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 66 : 2985-3008.

Apfelbach R, Blanchard CD, Blanchard RJ, Hayes RA, McGregor IS., 2005. The effects of predator odors in mammalian prey species: A review of field and laboratory studies. *Neuroscience Biobehavioral Review*. 29: 1123-1144.

Badowska DM, Brzózka MM, Chowdhury A, Malzahn D, Rossner MJ., 2015. L'étalonnage et la réduction des données permettent de visualiser les profils comportementaux des influences psychosociales chez la souris vers les domaines cliniques. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 265 (6): 483-496.

Baldini S, Restani L, Baroncelli L, Coltelli M, Franco R, Cenni MC, Maffei L, Berardi N., 2013. Enriched early life experiences reduce adult anxiety-like behavior in rats: a role for insulin-like growth factor 1. *The Journal of Neuroscience*. 33 : 11715-11723.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Barbason H., 2016.** La perte de la régulation nyctémérale de l'activité proliférative et fonctionnelle du foie de rat provoque la transformation maligne des cellules précancéreuses. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège.* 85 : 21-24.
- Barnett SA., 1963.** A study in behaviour: principles of ethology and behavioural physiology, displayed mainly in the rat (No. Sirsi) a424071).
- Baumans V, Van Loo PL., 2013.** How to improve housing conditions of laboratory animals: The refinement. *The Veterinary Journal.* 195(1): 24-32.
- Belz EE, Kennell JS, Czambel RK, Rubin RT, Rhodes ME., 2003.** Environmental enrichment lowers stress-responsive hormones in singly housed male and female rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 76 : 481-486.
- Berry RJ, Bronson FH., 1992.** Life history and bioeconomy of the house mouse. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society.* 67 : 519-550.
- Berson DM, Dunn FA, Takao M., 2002.** Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 295 : 1070-1073.
- Bindu B, Rekha J, Kutty BM., 2005.** Post insult enriched housing improves the 8-arm radial maze performance but not the Morris water maze task in ventral subicular lesioned rats. *Brain Research.* 1063 : 121-131.
- Bonaccorsi J, Cintoli S, Mastrogiacomo R, Baldanzi S, Braschi C, Pizzorusso T, Cenni MC, Berardi N., 2013.** System consolidation of spatial memories in mice: effects of enriched environment. *Neural Plasticity.* 2013 : 956312.
- Brenes JC, Padilla M, Fornaguera J., 2009.** A detailed analysis of open-field habituation and behavioral and neurochemical antidepressant-like effects in postweaning enriched rats. *Behavioural Brain Research.* 197 : 125-137.
- Brenes JC, Rodríguez O, Fornaguera J., 2008.** Differential effect of environment enrichment and social isolation on depressive-like behavior, spontaneous activity and serotonin and norepinephrine concentration in prefrontal cortex and ventral striatum. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 89 : 85-93.
- Briones TL, Suh E, Jozsa L, Woods J., 2006.** Behaviorally induced synaptogenesis and dendritic growth in the hippocampal region following transient global cerebral ischemia are accompanied by improvement in spatial learning. *Experimental Neurology.* 198 : 530-538.
- Brunet A, Akerib V, Birmes P, Merskey H, Piper A., 2007.** Ne jetez pas le bébé avec l'eau du bain (le PTSD n'est pas sur-diagnostiqué). *Canadian Journal of Psychiatry.* 52 (8) : 501-503.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Buchhold B, Mogoanta L, Suofu Y, Hamm A, Walker L, Kessler C, Popa-Wagner A., 2007.** Environmental enrichment improves functional and neuropathological indices following stroke in young and aged rats. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 25 : 467-484.
- Burguière E, Arabo A, Jarlier F, De Zeeuw CI, Rondi-Reig L., 2010.** Role of the cerebellar cortex in conditioned goal-directed behavior. *Journal of Neuroscience*. 30(40): 13265-13271.
- Carter RJ, Morton J, Dunnett SB., 2001.** Motor coordination and balance in rodents. *Current protocols in neuroscience*. 15(1): 8-12.
- Carughi A, Carpenter KJ, Diamond MC., 1989.** Effect of Environmental Enrichment during Nutritional Rehabilitation on Body Growth, Blood Parameters and Cerebral Cortical Development of Rats. *The Journal of Nutrition*. 7 : 2005-2016.
- Carvalho-Netto EF, Martinez RCR, Baldo MVC, Canteras NS., 2010.** Evidence for the thalamic targets of the medial hypothalamic defensive system mediating emotional memory to predatory threats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 93 : 479-486.
- Chang AM, Santhi N, St Hilaire M, Gronfier C, Bradstreet DS, Duffy JF, Lockley SW, Kronauer RE, Czeisler CA., 2012.** Human responses to bright light of different durations. *The Journal of Physiology*. 590 : 3103-3112.
- Chen X, Li Y, Kline AE, Dixon CE, Zafonte RD, Wagner AK., 2005.** Gender and environmental effects on regional brain-derived neurotrophic factor expression after experimental traumatic brain injury. *Neuroscience*. 135 : 11-17.
- Christie MA, Dalrymple-alford JC., 1995.** Behavioural consequences of frontal cortex grafts and enriched environments after sensorimotor cortex lesions. *Journal of Neural Transplantation and Plasticity*. 5 : 199-210.
- Cohen H, Liu T, Kozlovsky N, Kaplan Z, Zohar J, Mathé AA., 2012.** The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 37: 350-363.
- Cohen H, Zohar J, Matar M., 2003.** La pertinence de la réponse différentielle au traumatisme dans un modèle animal de trouble de stress post-traumatique. *Psychiatrie biologique*. 53 (6): 463-473.
- Cohen H, Friedberg S, Michael M, Kotler M, Zeev K., 1996.** Interaction de l'anxiété induite par la CCK-4 et de l'anxiété après exposition au chat chez le rat. *Dépression et anxiété*. 4 : 144-145.
- Collis J, Spencer S, Boulton J., 2007.** Emerging links between the biological clock and the DNA damage response. *Chromosoma*. 116 : 331-339.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Crawley JN., 2004.** Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behaviors. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Reserach Revue.* 10(4) : 248-258.
- Crofton EJ, Zhang Y, Green TA., 2014.** Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 49 : 19–31.
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell XJF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE., 1999.** Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science.* 284 : 2177-2181.
- Czeisler CA, Weitzman ED, Moore-Ede MC, Zimmerman JC, Knauer RS., 1980.** Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science.* 210(4475) : 1264-1267.
- Dahlqvist P, Rönnbäck A, Risedal A, Nergårdh R, Johansson I-M, Seckl JR, Johansson BB, Olsson T., 2003.** Effects of postischemic environment on transcription factor and serotonin receptor expression after permanent focal cortical ischemia in rats. *Neuroscience.* 119 : 643-652.
- Danilenko KV, Cajochen C, Wirz-Justice A., 2003.** Is sleep per Se a zeitgeber in humans? *Journal of Biological Rhythms.* 18 : 170-178.
- Deacon RMJ, Rawlins NP., 2006.** T-Maze alternation in the rodent. *Nature Protocols.* 1: 7-12.
- Deacon RMJ., 2013.** Shallow water (paddling) variants of water maze tests in mice. *Journal of Visualized Experiments.* 76: e2608.
- Del Arco A, Segovia G, Canales JJ, Garrido P, de Blas M, García-Verdugo JM, Mora F., 2007.** Environmental enrichment reduces the function of D1 dopamine receptors in the prefrontal cortex of the rat. *Journal of Neural Transmission.* 114 : 43-48.
- Del Arco A, Segovia G, Garrido P, de Blas M, Mora F., 2007.** Stress, prefrontal cortex and environmental enrichment: studies on dopamine and acetylcholine release and working memory performance in rats. *Behavioural Brain Research.* 176 : 267-273.
- Dember WN, Fowler H., 1959.** Spontaneous alternation after free and forced trials. *Canadian Journal of Experimental Psychology.* 13: 151-154.
- Deng W, Saxe MD, Gallina IS, Gage FH., 2010.** Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain. *Journal of Neuroscience.* 29 : 13532-13542.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Deslauriers J, Toth M, Der-Avakian A, Risbrough VB., 2017.** Current status of animal models of posttraumatic stress disorder: behavioral and biological phenotypes, and future challenges in improving translation. *Biological Psychiatry*. 83 : 895-907.
- Drapeau E, Abrous DN., 2008.** Stem cell review series: role of neurogenesis in age-related memory disorders. *Aging Cell*. 7 : 569-589.
- Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA., 2001.** Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness. Usual wake time, and circadian phase. *Behavioral Neuroscience*. 115 : 895-899.
- Duffy TS., 2011.** Earth science: probing the core's light elements. *Nature*. 479(7374) : 480-481.
- Dupire A, Kant P, Mons N, Marchand AR, Coutureau E, Dalrymple-Alford J, Wolff M., 2013.** A role for anterior thalamic nuclei in affective cognition: interaction with environmental conditions. *Hippocampus*. 23(5) : 392-404.
- Elliott BM, Grunberg NE., 2005.** Effects of social and physical enrichment on open field activity differ in male and female Sprague-Dawley rats. *Behavioural Brain Research*. 165 : 187-196.
- Fares RP, Belmeguenai A, Sanchez PE, Kouchi HY, Bodennec J, Morales A, Georges B, Bonnet C, Bouvard S, Sloviter RS, Bezin L., 2013.** Standardized environmental enrichment supports enhanced brain plasticity in healthy rats and prevents cognitive impairment in epileptic rats. *PLOS One*. 8 : 1-20.
- Festing MFW., 1979.** Suitability of the rat for different investigations. *Inbred and genetically defined strains of laboratory animals*. Part 1 : 237-238.
- Fleischmann A, Hvalby O, Jensen V, Strekalova T, Zacher C, Layer LE, Kvello A, Reschke M, Spanagel R, Gass P., 2003.** Impaired long-term memory and NR2A-type NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in mice lacking c-Fos in the CNS. *The Journal of Neuroscience*. 23 : 9116-9122.
- Fox C, Merali Z, Harrison C., 2006.** Therapeutic and protective effect of environmental enrichment against psychogenic and neurogenic stress. *Behavioural Brain Research*. 175 : 1-8.
- Fréchette M, Rennie K, Pappas BA., 2009.** Developmental forebrain cholinergic lesion and environmental enrichment: behaviour, CA1 cytoarchitecture and neurogenesis. *Brain Research*. 1252 : 172-182.
- Garrido P, De Blas M, Ronzoni G, Cordero I, Antón M, Giné E, Santos A, Del-Arco A,**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Segovia G, Mora F., 2013.** Differential effects of environmental enrichment and isolation housing on the hormonal and neurochemical responses to stress in the prefrontal cortex of the adult rat: relationship to working and emotional memories. *Journal of Neural Transmission*. 120 : 829-843.
- Goes TC, Antunes FD, Teixeira-Silva F., 2014.** Environmental enrichment for adult rats: Effects on trait and state anxiety. *Neuroscience Letters*. 584C : 93-96.
- Granda TG, Liu XH, Smaaland R, Cermakian N, Filipski E, Sasson-Corsi P, Lévi F., 2015.** Circadian regulation of cell cycle and apoptosis proteins in mouse bone marrow and tumor. *FASEB Journal*. 19 : 304-306.
- Guzowski JF, Setlow B, Wagner EK, McGaugh JL., 2001.** Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: a comparison of the immediate-early genes Arc, c-fos, and zif268. *The Journal of Neuroscience*. 21 : 5089-5098.
- Guzowski JF, McNaughton BL, Barnes CA, Worley PF., 1999.** Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. *Nature*. 2 : 1120-1124.
- Hall CS, Ballachey EL., 1932.** "A study of the rat's behavior in a field: a contribution to method in comparative psychology." *University of California Publications in Psychology*. 6 : 1-12.
- Hall CS., 1934a.** Drive and emotionality: Factors associated with adjustment in the rat. *Journal of Comparative Psychology*. 17: 89-108.
- Hall CS., 1934b.** Emotional behavior in the rat: I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*. 18(3): 385-403.
- Hall CS., 1936.** Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity. *Journal of Comparative Psychology*. 22(3) : 345-352.
- Hall CS., 1938.** The inheritance of emotionality. *Sigma Xi Quarterly*. 26(1) : 17-37.
- Handley SL, Mithani S., 1984.** Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behavior. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1 : 1-5.
- Hannan AJ., 2014.** Environmental enrichment and brain repair: harnessing the therapeutic effects of cognitive stimulation and physical activity to enhance experience-dependent plasticity. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 40(1) : 13-25.
- Harati H, Barbelivien A, Herbeaux K, Muller MA, Engeln M, Kelche C, Cassel JC, Majchrzak M., 2013.** Lifelong environmental enrichment in rats: impact on emotional

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

behavior, spatial memory vividness, and cholinergic neurons over the lifespan. *Age*. 35 : 1027-1043.

Hebb D., 1947. The effects of early experience on problem-solving at maturity. *American Psychologist*. 2 : 306-307.

Hellemans KGC, Bengel LC, Olmstead MC., 2004. Adolescent enrichment partially reverses the social isolation syndrome. *Developmental Brain Research*. 150 : 103-115.

Hogg S., 1996. A Review of the Validity and Variability of the Elevated Plus-Maze as an Animal Model of Anxiety. 54 : 21-30.

Hughes P, Dragunow M., 1995. Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene-expression within the nervous-system. *Pharmacological Reviews*. 47 : 133-178.

Ickes BR, Pham TM, Sanders LA, Albeck DS, Mohammed AH, Granholm AC., 2000. Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. *Experimental Neurology*. 164 : 45-52.

Jacqmain J, Nudi ET, Fluharty S, Smith JS., 2014. Pre and post-injury environmental enrichment effects functional recovery following medial frontal cortical contusion injury in rats. *Behavioural brain research*. 275 : 201-211.

Johansson BB, Belichenko PV., 2002. Neuronal Plasticity and Dendritic Spines : Effect of Environmental Enrichment on Intact and Postischemic Rat Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 22 : 89-96.

Johnson EM, Traver KL, Hoffman SW, Harrison CR, Herman JP., 2013. Environmental enrichment protects against functional deficits caused by traumatic brain injury. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 7 : 1-7.

Jung CKE, Herms J., 2014. Structural dynamics of dendritic spines are influenced by an environmental enrichment: an in vivo imaging study. *Cerebral Cortex*. 24 : 377-384.

Katze C, Goldin A, Gonzalez C, Bekinschtein P, Medina JH., 2012. Maintenance of long-term memory storage is dependent on late posttraining Egr-1 expression. *Neurobiology of Learning and Memory*. 98 : 220-227.

Khalsa SBSR, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA., 2003. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *The Journal of Physiology*. 549 : 945-952.

Kleitman N., 1963. Sleep and wakefulness. [Disponible sur : <http://www.press.uchicago.edu/ucp/books/book/chicago/S/bo3638082.html>].

Kolb B, Gibb R., 2010. Tactile stimulation after frontal or parietal cortical injury in infant rats

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

facilitates functional recovery and produces synaptic changes in adjacent cortex. *Behavioural Brain Research*. 214 : 115-120.

Komada M, Takao K, Miyakawa T., 2008. Elevated plus maze for mice. *Journal of Visualized Experiments*. 22 : e1088.

Konefal S, Elliot M, Crespi B., 2013. The adaptive significance of adult neurogenesis: an integrative approach. *Frontiers in Neuroanatomy*. 7 : 1-21.

Konkle ATM, Kentner AC, Baker SL, Stewart A, Bielajew C., 2010. Environmental-enrichment-related variations in behavioral, biochemical, and physiologic responses of Sprague-Dawley and Long Evans rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 49 : 427-436.

Kovesdi E, Gyorgy AB, Kwon SKC, Wingo DL, Kamnaksh A, Long JB, Kasper CE, Agoston DV., 2011. The effect of enriched environment on the outcome of traumatic brain injury; a behavioral, proteomics, and histological study. *Frontiers in Neuroscience*. 5 : 1-12.

Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M, Zohar J, Cohen H., 2007a. The immediate early gene Arc is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 18 : 107-116.

Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M, Zohar J, Cohen H., 2007b. Long-term down-regulation of BDNF mRNA in rat hippocampal CA1 subregion correlates with PTSD-like behavioural stress response. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 10 : 741-758.

Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Zohar J, Cohen H., 2009. A distinct pattern of intracellular glucocorticoid-related responses is associated with extreme behavioral response to stress in an animal model of post-traumatic stress disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 19 : 759-771.

Krech D, Rosenzweig MR, Bennett EL., 1962. Relations between brain chemistry and problem-solving among rats raised in enriched and impoverished environments. *Journal of comparative and physiological psychology*. 55(5) : 801.

Kudielka BM, Kirschbaum C., 2005. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*. 69 : 113-132.

Kültz D., 2020. Defining biological stress and stress responses based on principles of physics. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology*.

Lamprecht R, Dudai Y., 1996. Transient expression of c-Fos in rat amygdala during training is required for encoding conditioned taste aversion memory. *Learning and Memory*. 3 : 31-41.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Lamprecht R, LeDoux J., 2004.** Structural plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*. 5 : 45-54.
- Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boselli C., 2009.** Depression and antidepressants: molecular
- Leger D, Metlaine A, Gronfier C., 2018.** Physiologie de l'horloge biologique. *La Presse Médicale*. 47(11-12) : 964-968.
- Leger M, Bouet V, Freret T, Darmaillacq AS, Dachet M, Dauphin F, Boulouard M, Schumann-Bard P., 2012a.** Environmental enrichment improves recent but not remote memory in association with a modified brain metabolic activation profile in adult mice. *Behavioural Brain Research*. 228 : 22-29.
- Leggio MG, Mandolesi L, Federico F, Spirito F, Ricci B, Gelfo F, Petrosini L., 2005.** Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behavioural Brain Research*. 163 : 78-90.
- Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM, Singer CM, Samples JR, Krauss JL., 1986.** The use of plasma melatonin levels and light in the assessment and treatment of chronobiologic sleep and mood disorders. *Journal of Neural Transmission Supplementa*. 21 : 311-322.
- Lewy AJ, Sack RL, Singer CM., 1985.** Treating phase typed chronobiologic sleep and mood disorders using appropriately timed bright artificial light. *Psychopharmacology Bulletin*. 21 : 368-372.
- Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP., 1980.** Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*. 210 : 1267-1269.
- Loukavenko EA, Ottley MC, Moran JP, Wolff M, Dalrymple-Alford JC., 2007.** Towards therapy to relieve memory impairment after anterior thalamic lesions: improved spatial working memory after immediate and delayed postoperative enrichment. *The European Journal of Neuroscience*. 26 : 3267-3276.
- Mackenzie L, Nalivaiko E, Beig MI, Day TA, Walker FR., 2010.** Ability of predator odour exposure to elicit conditioned versus sensitized post traumatic stress disorder-like behaviours, and forebrain deltaFosB expression, in rats. *Neuroscience*. 169 : 733-742.
- McEwen BS, Karatsoreos IN., 2020.** What Is Stress?. *Stress challenges and immunity in space*. 19-42.
- Miura H, Ando Y, Noda Y, Isobe K et Ozaki N., 2011.** Effets durables du stress inévitable causé par les prédateurs sur le métabolisme cérébral du tryptophane et le comportement des souris juvéniles. *Le stress*. 14 (3) : 262-272.
- Mohammed AH, Zhu S, Darmopil S, Hjerling-Leffler J, Ernfors P, Winblad B, Diamond**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

MC, Eriksson PS, Bogdanovic N., 2002. Environmental enrichment and the brain. *Progress in Brain Research*. 138 : 109-133.

Monaco CM, Mattioli VV, Folweiler KA, Tay JK, Yelleswarapu NK, Curatolo LM, Matter AM, Cheng JP, Kline AE., 2013. Environmental enrichment promotes robust functional and histological benefits in female rats after controlled cortical impact injury. *Experimental Neurology*. 247 : 410-418.

Moncek F, Duncko R, Jezova D, Johansson BB., 2004. Effect of environmental enrichment on stress related systems in rats. *Journal of Neuroendocrinology*. 16 : 423-431.

Montgomery KC., 1955. La relation entre la peur induite par une nouvelle stimulation et le comportement exploratoire. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 48 : 254-260.

Mormède P, Boisseau-Sowinski L, Chiron J, Diederich C, Eddison J, Guichet JL, Le Neindre P, Meunier-Salaün MC., 2018. Bien-être animal: contexte, définition, évaluation. *INRA Productions Animales*. 31(2) : 145-162.

Moser MB, Trommald M, Andersen P., 1994. An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 91 : 12673-12675.

Moy SS, Nadler JJ, Perez A, Barbaro RP, Johns JM, Magnuson TR, Piven J, Crawley JN., 2004. Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice. *Genes Brain and Behavior*. 3(5) : 287-302.

Mure LS, Cornut PL, Rieux C, Drouyer E, Denis P, Gronfier C, Cooper HM., 2009. Melanopsin bistability: a fly's eye technology in the human retina. *PLOS one*. 4 : e5991.

Najjar RP, Wolf L, Taillard J, Schlangen LJM, Salam A, Cajochen C, Gronfier C., 2014. Chronic artificial blue-enriched white light is an effective countermeasure to delayed circadian phase and neurobehavioral decrements. *PLOS one*. 9 : e102827.

Nanda SA, Qi C, Roseboom PH, Kalin NH., 2008. Predator stress induces behavioral inhibition and amygdala somatostatin receptor 2 gene expression. *Genes Brain and Behavior*. 7 : 639-648.

Navara K J, Nelson RJ., 2007. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *Journal of pineal research*. 43(3) : 215-224.

Nikolaev E, Kaczmarek L, Wei S, Winblad B, Mohammed AH., 2002. Environmental manipulation differentially alters c-Fos expression in amygdaloid nuclei following aversive

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

conditioning. 957 : 91-98

Novkovic T, Mittmann T, Manahan-Vaughan D., 2015. BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental enrichment. *Hippocampus*. 25 : 1-15.

Nudo RJ., 2013. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Frontiers in Human Neuroscience*. 7 : 1-14.

Okuno H., 2011. Regulation and function of immediate-early genes in the brain: beyond neuronal activity markers. *Neuroscience Research*. 69 : 175-186.

Øyane NM, Pallesen S, Moen BE, Åkerstedt T, Bjorvatn B., 2013. Associations between night work and anxiety, depression, insomnia, sleepiness and fatigue in a sample of Norwegian nurses. *PloS one*. 8(8) : e70228.

Pang TYC, Hannan AJ., 2013. Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity. *Neuropharmacology*. 64 : 515-528.

Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M., 1985. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*. 14(3) : 149-167.

Peña Y, Prunell M, Dimitsantos V, Nadal R, Escorihuela RM., 2006. Environmental enrichment effects in social investigation in rats are gender dependent. *Behavioural Brain Research*. 174 : 181-187.

Peña Y, Prunell M, Rotllant D, Armario A, Escorihuela RM., 2009. Enduring effects of environmental enrichment from weaning to adulthood on pituitary-adrenal function, pre-pulse inhibition and learning in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 34 : 1390-1404.

Penke Z, Morice E, Veyrac A, Gros A, Chagneau C, Leblanc P, Samson N, Mansuy IM, Davis S, Laroche S., 2014. Zif268 / Egr1 gain of function facilitates hippocampal synaptic plasticity and long-term spatial recognition memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 369 : 1-9.

Pereira LO, Nabinger PM, Strapasson ACP, Nardin P, Gonçalves CAS, Siqueira IR, Netto CA., 2009. Long-term effects of environmental stimulation following hypoxia-ischemia on the oxidative state and BDNF levels in rat hippocampus and frontal cortex. *Brain Research*. 1247 : 188-195.

Personnel de la clinique Mayo PCM., 2011. État de stress post-traumatique (SSPT) Fondation Mayo pour la formation et la recherche en médecine.

Pinaud R, Tremere LA, Penner MR, Hess FF, Robertson HA, Currie RW., 2002.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Complexity of sensory environment drives the expression of candidate-plasticity gene, nerve growth factor induced-A. *Neuroscience*. 112 : 573-582.

Ploughman M, Windle V, MacLellan CL, White N, Doré JJ, Corbett D., 2009. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke. Journal of Cerebral Circulation*. 40 : 1490-1495.

Puurunen K., 2001. Enriched-environment housing increases neuronal Fos-staining in the dentate gyrus after a water maze spatial learning task. *Neuropharmacology*. 40 : 440-447.

Qi C, Roseboom PH, Nanda SA, Lane JC, Speers JM, Kalin NH., 2010. Anxiety-related behavioral inhibition in rats: a model to examine mechanisms underlying the risk to develop stress-related psychopathology. *Genes Brain and Behavior*. 9 : 974-984.

Reinberg A, Ashkenazi I., 2008. Internal desynchronization of circadian rhythms and tolerance to shift work. *Chronobiology international*. 25(4) : 625-643.

Reinberg A, Riedel M, Brousse E, Floc'h NL, Clarisse R, Mauvieux B, Touitou Y, Smolensky MH, Marlot M, Berrez S, Mechkouri M., 2013. Circadian time organization of professional firemen: desynchronization—tau differing from 24.0 hours—documented by longitudinal self-assessment of 16 variables. *Chronobiology international*. 30(8) : 1050-1065.

Reppert SM, Weaver DR., 2002. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 418 : 935-941.

Restivo L, Vetere G, Bontempi B, Ammassari-Teule M., 2009. The formation of recent and remote memory is associated with time-dependent formation of dendritic spines in the hippocampus and anterior cingulate cortex. *The Journal of Neuroscience*. 29 : 8206-8214.

Robinson GE, Grozinger CM, Whitfield CW., 2005. Sociogenomics: social life in molecular terms. *Nature reviews*. 6 : 257–270.

Rosenzweig MR, Bennett EL., 1996. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research*. 78 : 57–65.

Rossi C, Angelucci A, Costantin L, Braschi C, Mazzantini M, Babbini F, Fabbri ME, Tessarollo L, Maffei L, Berardi N, Caleo M., 2006. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *The European Journal of Neuroscience*. 24 : 1850-1856.

Saucier DM, Shultz SR, Keller AJ, Cook CM, Binsted G., 2008. Sex differences in object location memory and spatial navigation in Long-Evans rats. *Animal Cognition*. 11 : 129-137.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Selmaoui B, Touitou Y., 2003.** Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life sciences*. 73(26) : 3339-3349.
- Siffre M., 1965.** Dans les abîmes de la terre. Paris, France: Flammarion.
- Silverman JL, Yang M, Lord C, Crawley JN., 2010.** Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism. *Nature Reviews Neuroscience*. 11 : 490-502.
- Simpson J, Kelly JP., 2011.** The impact of environmental enrichment in laboratory rats--behavioural and neurochemical aspects. *Behavioural Brain Research*. 222 : 246-264.
- Spangenberg EMF, Augustsson H, Dahlborn K, Essén-Gustavsson B, Cvek K., 2005.** Housing-related activity in rats: effects on body weight, urinary corticosterone levels, muscle properties and performance. *Laboratory Animals*. 39 : 45-57.
- Speisman RB, Kumar A, Rani A, Pastoriza JM, Severance EJ, Foster TC, Ormerod BK., 2013.** Environmental enrichment restores neurogenesis and rapid acquisition in aged rats. *Neurobiology Aging*. 34 : 263-274.
- SPSS., 2017.** IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Stephan M, Volkman P, Rossner MJ., 2019.** Assessing behavior and cognition in rodents, nonhuman primates, and humans: where are the limits of translation?. *Dialogues in clinical neuroscience*. 21(3) : 249.
- Susser ER, Wallace RB., 1982.** The effects of environmental complexity on the hippocampal formation of the adult rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 42 : 203–207.
- Tashiro A, Makino H, Gage FH., 2007.** Experience-specific functional modification of the dentate gyrus through adult neurogenesis: a critical period during an immature stage. *The Journal of Neuroscience*. 27 : 3252-3259.
- Tolman, EC., 1932.** Purposive behavior in animals and men. *University of California Press*.
- Touitou Y, Mauvieux B, Reinberg A, Dispersyn G., 2016.** Disruption of the circadian period of body temperature by the anesthetic propofol. *Chronobiology International*. 33(9): 1247-1254.
- Trouche S, Bontempi B, Roulet P, Rampon C., 2009.** Recruitment of adult-generated neurons into functional hippocampal networks contributes to updating and strengthening of spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106 : 5919-5924.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Tsoory M, Cohen H, Richter-Levin G., 2007.** Le stress juvénile induit une prédisposition à l'anxiété ou à des symptômes de type dépressif à la suite d'un stress à l'âge adulte. *Neuropsychopharmacology européenne*. 17 (4) : 245-256.
- Van-Praag H, Kempermann G, Gage FH., 2000.** Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews. Neuroscience*. 1 : 191-198.
- Van-Praag Henriette., 2008.** Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Medicine*. 10 : 128-140.
- Vorhees CV, Morford LR, Graham DL, Skelton MR, Williams MT., 2011.** Effects of periadolescent fluoxetine and paroxetine on elevated plus-maze, acoustic startle, and swimming immobility in rats while on and off-drug. *Behavioral and Brain Functions*. 7.
- Wahl G., 2019.** Le béhaviorisme. Une science des comportements. *Les Grands Dossiers des Sciences Humaine*. (3): 11-11.
- Walf AA, Frye CA., 2007.** The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*. 2 : 322-328.
- Will B, Galani R, Kelche C, Rosenzweig MR., 2004.** Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990-2002). *Progress in Neurobiology*. 72 : 167-182.
- Wirtz A, Nachreiner F., 2010.** The effects of extended working hours on health and social well-being—a comparative analysis of four independent samples. *Chronobiology International*. 27(5) : 1124-1134.
- Wright RL, Conrad CD., 2008.** Enriched environment prevents chronic stress-induced spatial learning and memory deficits. *Behavioural Brain Research*. 187 : 41-47.
- Zaias J, Queeney TJ, Kelley JB, Zakharova ES, Izenwasser S., 2008.** Social and Physical Environmental Enrichment Differentially Affect Growth and Activity of Preadolescent and Adolescent Male Rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 47 : 30-34.
- Zeitler JM, Dijk DJ, Kronauer RE, Brown EN, Czeisler CA., 2000.** Sensitivity of the human circa-dian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *The Journal of Physiology*. 526 : 695-702.
- Zhang Y, Fukushima H, Kida S., 2011.** Induction and requirement of gene expression in the anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex for the consolidation of inhibitory avoidance memory. *Molecular Brain*. 4 : 1-11.
- Zhong L, Yan C, Lu C, Xu J, Huang H., 2009.** Calmodulin activation is required for the

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *Neurological Research*. 31 : 707-714.

Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM., 2008. Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress*. 11 : 259-281.

Zoladz PR, Fleshner M, Diamond DM., 2013. Differential effectiveness of tianeptine, clonidine and amitriptyline in blocking traumatic memory expression, anxiety and hypertension in an animal model of PTSD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 44 : 1-16.

Annexes

Publication Internationale



The Environmental Enrichment can Mitigated the Muscular and Memory Adversities Following Stress in Rats

AMIRA BAKECHE*, AMINA DJOUINI, AMIR MANSEUR, MOUNA NOUACER, ABDELMADJID BAIRI, ABDELKRIM TAHRAOUI

Applied Neuroendocrinology Laboratory, Department of Biology, Faculty of Sciences, University Badji Mokhtar, Annaba, Algeria.

Abstract | The standard environments commonly used in laboratories obscure the multifaceted parameters of the rodent environment. Thus they can influence their motor skills and their learning. This work proposes to simulate an enriched environment and to study the response to a predation stress according to the nycthemere. We have 32 Wistar rats separated into 08 batches of 04 rats each and placed in two types of accommodation: standard and enriched. At day 01 we have exposed for 5min these rats to a predator. At D02, we evaluated its motor coordination by the BWT and between D03 and D07 its cognitive abilities by the Y Maze Test in condition of (16D / 08L as well as 12D / 12L). The results indicate a reduction in stress reactivity within (12D / 12L) (0.4 ± 0.81) wrong step in SE against (3 ± 0.81) in EE during dark period, the clear phase is marked by (0.75 ± 0.5) SE and (0.5 ± 0.57) EE. In (16D / 08L) the same parameter is (1.5 ± 0.19) in SE and (2 ± 0.81) in EE in clear time, (1.25 ± 0.5) in SE and (1 ± 0.81) in EE in dark periods. In terms of apprenticeship, EE rats respond better with the correct arm entries in the period (12D / 12L) a change from 1.25 to J03 to 3.75 to J07 in EE vs. 1.5 to J03 to 2.75 to J07 in light time SE. In the dark phase it increases from 1.5 to J03 to 3.75 to J07 in SE and from 2 to J03 to 4.25 to J07 in EE. In (16D / 08L) rats were in a clear period from 0.5 to J03 to 3 to J07 in SE and from 2.5 to J03 to 4 to J07 in EE compared to 1.2 to J03 to 3.25 to J07 in SE and 1.5 to J03 to 3.5 to J07 in dark period. As a result, the breeding environment has an interest in the defensive reaction and can impact the behavioural response, even independently of the period of activity.

Keywords | Environment, Photoperiod, Stress, Motor skills, Learning

Received | October 09, 2019; **Accepted** | November 14, 2019; **Published** | December 26, 2019

***Correspondence** | Bakeche Amira, Applied Neuroendocrinology Laboratory, Department of Biology, Faculty of Sciences, University Badji Mokhtar, Annaba, Algeria; **Email:** BakecheAmira@outlook.fr

Citation | Bakeche A, Djouini A, Manseur A, Nouacer M, Bairi A, Tahraoui A (2020). The environmental enrichment can mitigated the muscular and memory adversities following stress in rats. *Adv. Anim. Vet. Sci.* 8(1): 61-66.

DOI | <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.1.61.66>

ISSN (Online) | 2307-8316; **ISSN (Print)** | 2309-3331

Copyright © 2020 Bakeche *et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCTION

The results of clinical and pre-clinical studies have shown that early exposure to environmental and social stressors plays a central role in the development of psychiatric disorders such as depression (Lupien *et al.*, 2009; Pechtel and Pizzagalli, 2011). Many studies focus on physiological approaches to stress management, and the effects of stress management. (Arvin *et al.*, 2017) show that both CB1R and CB2R are involved in promoting antidepressant effects in the SIS mouse model. The antidepressant effects of tropisetron (5 mg/kg) in socially isolated mice are associated with its ability to mitigate the negative effects of iNOS derived NO on mitochondrial

function and redox status in cortical areas of the brain (Arya *et al.*, 2016). Lithium plays a protective role against the convulsive pro-effect mainly mediated by nNOS in the SIS HIPPO (Shayan *et al.*, 2016). Other studies address the environmental aspect and how it can alleviate many of the problems of stress reporting the influence of seasons on the frequency of psychiatric hospitalization, suggesting a correlation between seasons and the incidence of mood, stress and depression disorders. such as holiday periods do not seem to influence its seasonal variations, while photoperiod and sunshine intervene more significantly. Improving the confinement conditions of laboratory animals compared to those housed in standard ways refers to environmental enrichment. These conditions

include larger cages containing objects and different spaces to facilitate exercise, play and exploration while allowing animals to better control their environment (Baumans and Van Loo, 2013). Environmental enrichment can enhance learning and information processing (Woodcock and Richardson, 2000). In rodents, predation stress, which is inspired by innate behaviour in the feline repertoire, is one of the most widely used stressors. The aim of this work is to evaluate the impact of environmental enrichment and photoperiod (day = night / day short, long night) on the response to acute phase predation stress in Wistar rats through evaluation of sensor motor functions and memorization.

MATERIAL AND METHODS

BIOLOGICAL MATERIAL AND BREEDING CONDITIONS

In the following study, we have prepared 32 white rats under the following species *Rattus rattus* strain Wistar from the Pasteur Institute of Algiers Algeria. At the beginning of the experiment, the rats were young adults, having 70 ± 5 days and weighing on average 135g. The rats are separated into 08 batches of 4 rats each, following 2 of the 3Rs of the foundation of the ethical approach in animal experimentation: to reduce, refine and replace (Russell and Burch, 1959), from severage to adulthood the rats are subjected to two types of breeding conditions and are all followed during the day and night time:

02 batches control or standard equinox environment (12 hours day/ 12 hours night)

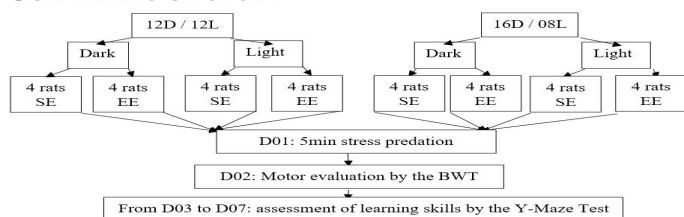
02 batches controls or standard environment in winter solstice (08 hours day/ 16 hours night)

02 batches housed in enriched environment, in equinox (12 hours day/ 12 hours night)

02 batches housed in enriched environment, in winter solstice (08 hours day/ 16 hours night)

The standard cages are polyethylene, lined with a litter made of wood chips. The enriched cages are screened, lined with cotton and wood chips. These cages were enough large allowing the rats to move freely and facilitates the social interactions between the different congeners physically thanks to the objects at their disposal (plastic toys, wheels, tunnels). Food, in the form of rods based on corn, barley and vitamin supplements and water were both provided ad libitum.

SCHEMATIC OF STUDY



INDUCTION OF STRESS

After numbering the rats, the predation stress is carried out on day 01. Each session of stress lasts 5 minutes, then the rat is caught in a metal trap inside of a glass arena (60cm×60cm), with a wooden lid, which encloses a healthy cat. The device allows rats to receive feline stimuli with physical prohibition between predator / prey.

ASSESSMENT OF MOTOR ABILITIES

At the day J02 since the beginning of the experiment, the rats are subjected to the Beam Walking Test. During the BWT, the rats are placed at the end of a bar which measures 1m long, 48mm wide, and placed 60cm above the ground. The video allows the evaluation of the latency to cross the spindle, number of missteps; foot hind leg slides to left or right and number of falls as well (Feeney et al., 1982; Metz et al., 2000).

EVALUATION OF MEMORY CAPACITIES

From day 03 to day 07 since the beginning of the experiment, the learning abilities of the rats have been quantified by the Y-Maze test. The device features three 50cm long arms, 10cm wide and 30cm high with an angle of 120 degrees that separates them. It involves observing the subject's ability to remember the arm already visited and the idea that rodents tend to use an optimal search strategy to find a familiar environment in a brand-new situation. Each test does not last for more than 2 minutes and the procedure is repeated for each of the rats 10 times a day for 05 days. The test begins with the deposition at the end of the arms opposite to the starting arms of the bedding of the nest (congener cage). The subject is allowed to choose one of the two arms and stay there for 30 seconds. On the next test, the litter of the previously visited arm is replaced by clean bedding and the unvisited arm becomes the right choice. If it makes the right choice, the subject is allowed to stay 30 seconds and if it chooses the wrong arm, then it is allowed to see that the litter is clean and then it is removed from the labyrinth. The data obtained consists of the number of correct arm entries and the number of incorrect arm entries (Tolman, 1932).

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis of the data was carried out using SPSS version 25.0 (SPSS, 2017). The results were represented in the form of mean \pm standard deviation of mean (M \pm SEM) and compared by a test of student in significance threshold Alpha = 0.05.

RESULTS AND INTERPRETATIONS

In EE rats the latency before starting the test in 12L/ 12D condition is (3 \pm 1.41) S in light phase and (30 \pm 15) S in dark phase. This time is not significantly different from that of SE rats: (6.5 \pm 2.79) S in light phase and (49.75 \pm

13.13) S in dark phase. In condition 08L / 16D the latency before starting the test is not significantly higher in EE rats: (24.25 ± 10.81) S in light phase and (18.5 ± 5.51) S in dark phase vs. only in SE rats: (16 ± 7.48) S in light phase and (11.25 ± 3.06) S in dark phase (Figure 1).

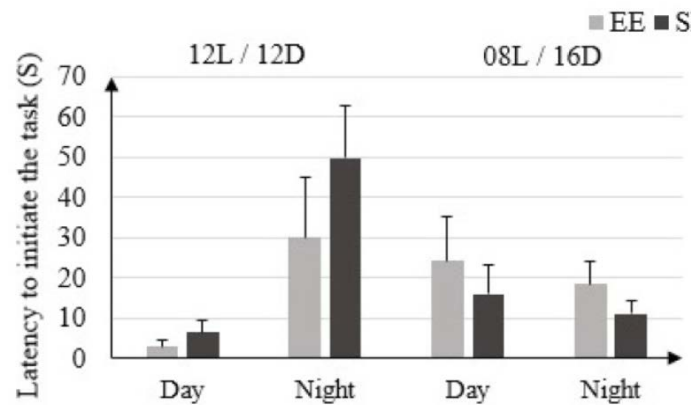


Figure 1: Latency to initiate the task (Seconds) in rats housed in enriched environment (EE) and rats housed in standard environment (SE) under 12L / 12D and 08L / 16D conditions in the Beam Walking Test.

In the 12L/ 12D condition, the EE and SE rats reported a significantly higher false step (right and left) in light phase with respectively (3 ± 0.81) and (4 ± 0.81) than in dark phase (0.5 ± 0.57) and (0.75 ± 0.5). In 08L / 16D this same parameter shows no significant difference between EE and SE rats in both phases: (2 ± 0.81) EE light, (1.5 ± 0.19) SE light and (1 ± 0.81) EE dark, (1.25 ± 0.5) SE dark. The number of falls during the trial is 0 in both types of environments, during both phases in 12L / 12D condition. In condition 08L / 16D the numbers of falls during the trial is 0 in EE rats during both phases and (0, 5 ± 0.57) in SE rats in light phase and (0.25 ± 0.5) in dark phase (Figure 2).

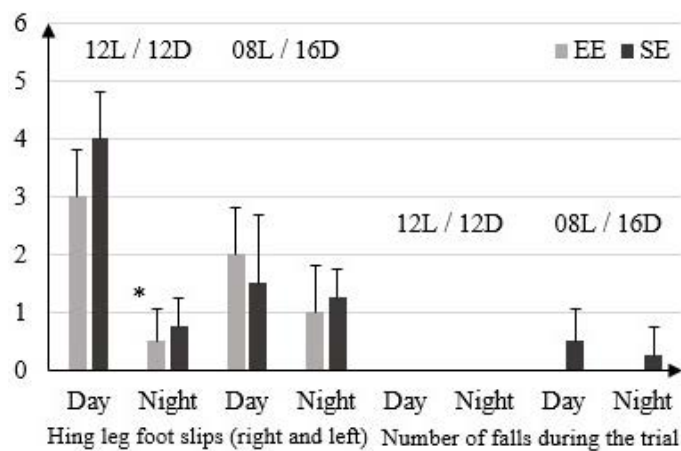


Figure 2: Number of false step (right and left) and number of falls during the trial in rats housed in enriched environment (EE) and rats housed in standard environment (SE) in 12L / 12D and 08L / 16D in Beam Walking Test.

In 12L / 12D, there is no significant difference in the light phase between the number of correct arm entries in the rats housed in EE and those in the SE, which increases from 1.25 to D1 to 3.75 to D5 for the EE rats and from 1.5 to D1 to 2.75 to D5 for the rats of the SE (Figure 3).

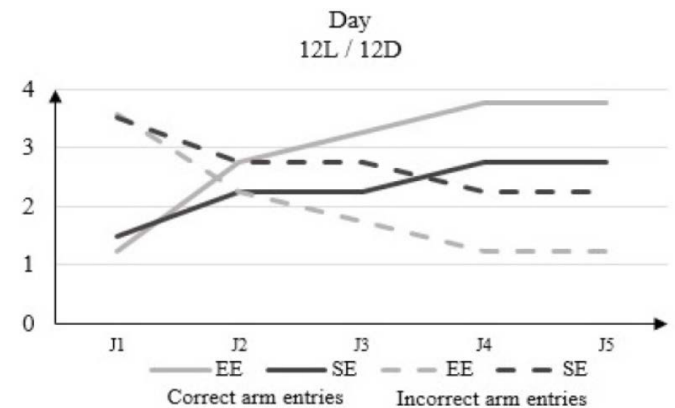


Figure 3: Correct arm entries and incorrect arm entries numbers in rats housed in enriched environment (EE) and rats housed in standard environment (SE) in clear phase (12L / 12D) in the Y-Maze Test.

In light phase conditions of 08L / 16D there is a significant difference in the number of correct arm entries between EE rats that range from 2.5 to D1 to 4 to D5 and those of the SE of 0.5 to D1 to 3 to D5 (Figure 4).

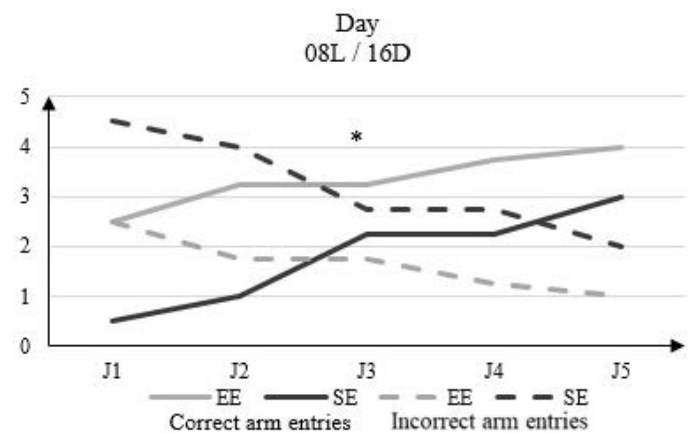


Figure 4: Correct arm entries and incorrect arm entries numbers in rats housed in enriched environment (EE) and rats housed in standard environment (SE) in clear phase (08L / 16D) in the Y-Maze Test.

In the dark phase of 12L / 12D, the correct arm entries number changes from 2 to D1 to 4.25 to D5 in the rats housed in EE and from 1.5 to D1 to 3.75 to D5 in rats housed in SE (Figure 5).

In the dark phase of the 08L / 16D, the correct arm entries number in the rats housed in EE increased from 1.5 to D1 from the beginning of the test to 3.5 to D5. In rats housed in SE this number goes from 1.2 to D1 from the beginning

of the test to 3.25 to D5 (Figure 6).

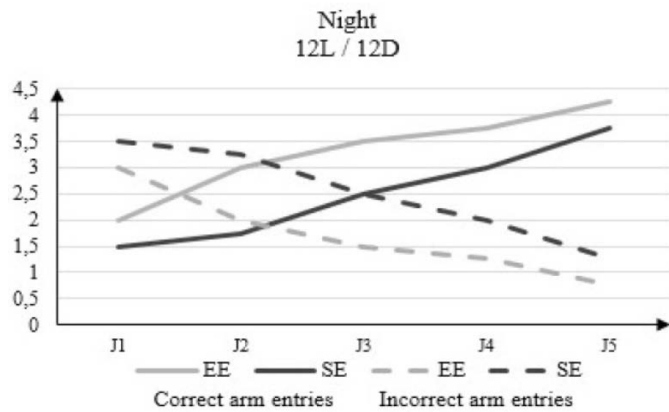


Figure 5: Correct arm entries and incorrect arm entries numbers in rats housed in an enriched environment (EE) and rats housed in a standard environment (SE) in the dark phase (12L / 12D) in the Y-Maze Test.

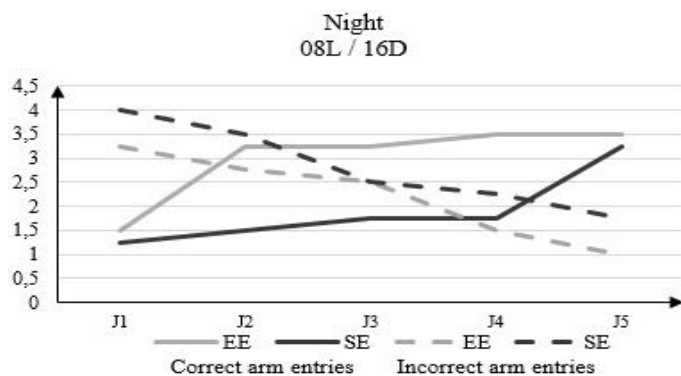


Figure 6: Correct arm entries and incorrect arm entries numbers in rats housed in an enriched environment (EE) and rats housed in standard environment (SE) in the dark phase (08L / 16D) in the Y-Maze Test.

DISCUSSION

In an acute condition, stress modulates the behavioural response so that it is adapted to the situation. Thus, it allows to modulate different higher functions such as learning and memorisation (Schwabe et al., 2010a) In fact this even explain that the stress could indeed shape the memory, they give details to these remarks by demonstrating that the stress plays a major role in the quantity and quality of memory. Regarding the quantitative aspect, it depends on both the context and the emotional state of the subject. Some authors report stress-facilitating effects on the acquisition, consolidation and recall of new information (Nater et al., 2007; Schwabe et al., 2008) others on the other hand on disruptive effects (Lupien et al., 1997). Amy and Arnsten, 2009, Schwabe and Wolf, 2010). There are several factors to consider such as the emotional context in which the learning is done, the complexity of the task and the intensity of the stimulus. Overall, the observed

performances depend on these factors, and thus vary with the intensity of stress (Diamond et al., 1992; Diamond et al., 2007).

Concerning the qualitative aspect, the stress will modulate the behavioural response increasing by this way the establishment of the stimulus-response associations, depending on the striatum, or of stimulus-stimulus (spatial) type of associations, depending on the Hippocampus (Schwabe et al., 2010b). Stress therefore forces the subject to employ simple, fast and erect strategies to the detriment of flexible cognitive strategies that are adaptable to new situations.

In 1947, Donald Hebb discovered that rats raised near humans, much like pets, solved labyrinth problems better than those raised in the individual cage laboratory. Hebb was the first to develop the concept of enriched environment, in particular by describing the free environment, a condition in which rats can move freely in a large room. He argued that experience and enrichment of the environment would influence the neuronal organization of the brain (Hebb, 1949).

Our results support the above references and show that in the Y-Maze test, the post-traumatic cognitive performances of the rats housed in enriched medium are all more significant comparing to those of the depleted or standard medium during the two phases of the nycthemere. During the period (12D/ 12L) there was a change in terms of correct arm entries from 1.25 to D03 to 3.75 to D07 in EE compared to 1.5 to D03 to 2.75 to D07 in SE in clear time. In the dark phase it increases from 1.5 to D03 to 3.75 to D07 in SE and from 2 to D03 to 4.25 to D07 in EE. In (16D / 08L) rats were in a clear period from 0.5 to D03 to 3 to D07 in SE and from 2.5 to D03 to 4 to D07 in EE compared to 1.2 to D03 to 3.25 to D07 in SE and 1.5 to D03 to 3.5 D07 in dark period. Environmental enrichment maintains both a high learning and enhance memorization skills in aversive conditions even outside the activity phase.

Spontaneous locomotors activity can be used as a simple index of information processing or learning that reflects the body's ability to adapt effectively to its environment (Elliott and Grunberg, 2005).

Rats housed in an enriched environment adapt and explore the new environment better than those left under standardized conditions. At BWT, for example, the latency time before starting the (12D/12L) stain is (6.5±2.79) S in SE and (3±1.41) S in EE in clear time versus (49.75±13.13) in SE and (30±15) S in obscure time seal. Environmental enrichment has improved sensor motor performance in the Beam Walking Test (Christie and Dalrymple-Alford, 1995).

The beneficial effects of environmental enrichment on motor coordination from the Beam Walking Test in our study are asserted. Rats housed in this type of environment perform more tactile tasks. with (12D/ 12L) (04 ± 0.81) wrong step in SE against (3 ± 0.81) in EE in dark period, the clear phase is marked by (0.75 ± 0.5) in SE and (0.5 ± 0.57) in EE. In (16D / 08L) the same parameter is (1.5 ± 0.19) in SE and (2 ± 0.81) in EE in clear time, (1.25 ± 0.5) in SE, and (1 ± 0.81) in EE in dark time. Environmental enrichment appears to exacerbate the motor faculties regardless of the photoperiod.

CONCLUSION

This work demonstrates how environmental enrichment impacts the adaptive response to aversive stress regardless of sunshine. This type of environment has the ability to synchronize the activity as a function of the day by damping the physiological imbalance and improving its defensive response.

AUTHORS CONTRIBUTION

All authors contributed equally.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- Amy F, Arnsten AF (2009). Stress signaling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 10(6): 410 - 422. <https://doi.org/10.1038/nrn2648>
- Arvin HM, Hossein AK, Arya H, Shayan A, Maria G, Mazyar Z, Hamed S, Ahmad RD (2017). Activation of cannabinoid receptors elicits antidepressant-like effects in a mouse model of social isolation stress. *Brain. Res. Bull.* 130: 200 – 210. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.01.018>
- Arya HM, Shayan A, Hossein AK, Maryam RB, Nastaran K, Carl OO, Mojgan R, Parvaneh N, Hassan M, Ahmad R, Mir-Jamal H, Elika S, Shahram EM (2016). Attenuation of oxidative and nitrosative stress in cortical area associates with antidepressant-like effects of tropisetron in male mice following social isolation stress. *Brain. Res. Bull.* 124: 150 - 163. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.018>
- Baumans V, Van Loo PL (2013). How to improve housing conditions of laboratory animals: the possibilities of environmental refinement. *Vet. J.* 195(1): 24 - 32. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.09.023>
- Christie MA, Dalrymplealford JC (1995). Behavioral consequences of frontal cortex grafts and enriched environments after sensorimotor cortex lesions. *J. Neural. Transp. Plast.* 5(4): 199-210. <https://doi.org/10.1155/NP.1994.199>
- Cohen H, Kozlovsky N, Alona C, Matar MA, Joseph Z (2012). Animal model for PTSD: from clinical concept to

- translational research. *Neuropharmacology*, 62(2): 715 -724. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.023>
- Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, Rose GM (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus.* 2(4): 421- 430. <https://doi.org/10.1002/hipo.450020409>
- Diamond DM, Campbell AM, Park CR, Halonen J, Zoladz PR (2007). The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashback and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural. Plast.* 2007: 60803. <https://doi.org/10.1155/2007/60803>
- Elliott BM, Grunberg NE (2005). Effects of social and physical enrichment on open field activity differ in male and female Sprague-Dawley rats. *Behav. Brain. Res.* 165(2): 187 - 196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.06.025>
- Feeny DM, Gonzalez A, Law WA (1982). Amphetamine, haloperidol, and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science.* 217(4562) : 855 – 857. <https://doi.org/10.1126/science.7100929>
- Hebb D (1949). The organization of behavior. In: A neuropsychological theory, New York, Wiley, 6: 307-307.
- Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM, Maheu F, Sharma S, Nair NP, Hauger RL, McEwen BS, Meaney MJ (1997). Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *J. Clin. Endocr. Metab.* 82(7): 2070-2075. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4075>
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 10 (6): 434 - 445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Metz GA, Merkler D, Dietz V, Schwab ME, Fouad K (2000). Efficient testing of motor function in spinal cord injured rats. *Brain. Res.* 883(2): 165 - 177. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02778-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02778-5)
- Nater UM, Moor C, Okere U, Stallkamp R, Martin M, Ehlert U, Kliegel M (2007). Performance on a declarative memory task is better in high than low cortisol responders to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrino.* 32(6): 758 - 763. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.05.006>
- Pechtel P, Pizzagalli DA (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214 (1): 55-70. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2009-2>
- Russell WMS, Burch RL (1959). *The Principles of Humane Experimental Technique.* London, UK: Methuen, xiv +: 238.
- Schwabe L, Bohringer A, Chatterjee M, Schachinger H (2008). Effects of pre-learning stress on memory for neutral, positive and negative words: Different roles of cortisol and autonomic arousal. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90(1): 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.02.002>
- Schwabe L, Schachinger H, de Kloet ER, Oitzl MS (2010b). Stress impairs spatial but not early stimulus-response learning. *Behav. Brain. Res.* 213(1): 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.04.029>
- Schwabe L, Wolf OT (2010). Stress impairs the reconsolidation of autobiographical memories. *Neurobiol. Learn. Mem.* 94(2): 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.05.001>
- Schwabe L, Wolf OT, Oitzl MS (2010a). Memory formation under stress: quantity and quality. *Neurosci. Biobehav. R.* 34(4): 584-591. [January 2020 | Volume 8 | Issue 1 | Page 65](https://doi.org/10.1016/j.

</div>
<div data-bbox=)

- Shayan A, Arya HM, Hossein Ak, Armin S, Maryam RB, Ali R, HB, Mojgan R, Nastaran K, Arvin HM, Shahram EM, Ahmad RD (2016). Lithium attenuates the proconvulsant effect of adolescent social isolation stress via involvement of the nitregeric syste. Brain. Res. Bull. 61: 613. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.035>
- SPSS (2017). IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows,

- Tolman EC (1932). Purposive behavior in animals and men. New York: Appleton-Century.
- Woodcock EA, Richardson R (2000). Effects of multisensory environmental stimulation on contextual conditioning in the developing rat. Neurobiol. Learn. Mem. 74(2): 89-104. <https://doi.org/10.1006/nlme.1999.3949>

Communications Internationales

Association Tunisienne
de Biotechnologie et
Valorisation des Bio-Ressources
Tunisian Association
of Biotechnology
and Bio-Resources Valorization

ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le Président de l'AT-BVBR, atteste que

BAKECHE AMIRA

a présenté au VI^{ème} congrès international de Biotechnologie et Valorisation des Bio-Ressources,
organisé par l'AT-BVBR du 20 au 23 Mars 2018 à Tabarka - Tunisie, une communication orale intitulée

G. ORALE N°:40.

APPROCHE QUANTITATIVE DES COMPORTEMENTS NOCTURNES CHEZ LE RAT WISTAR

BAKECHE A, DJOUNIA, BOUTEFNOUCHET I, AMRIN, MANSEUR A, BAIRIA, TAHRAOUI A



Président de l'AT-BVBR
Prof. Mohamed Lamjed MARZOUK

Association Tunisienne
de Biotechnologie et
Valorisation des Bio-Ressources

Tunisian Association
of Biotechnology
and Bio-Ressources Valorization

ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le Président de l'AT-BVBR, atteste que

AMIRA BAKECHE


a présenté au VI^{ème} congrès international de Biotechnologie et Valorisation des Bio-Ressources,
organisé par l'AT-BVBR du 20 au 23 Mars 2019 à Tabarka - Tunisie, une communication
orale intitulée:

**DISTRIBUTION NYCTHEMERALE DU CYCLE SOMMEIL ACTIVITE CHEZ UN MODEL NOCTURNE, RAT
WISTAR.**

Bakeche Amira, Djouini Amina, Nouacer Mouna, Manseur Amir, Bairi Abdelmadjid, Tahraoui Abdelkrim



Président de l'AT-BVBR
Prof. Mohamed Lamej MARZOUKI

Association Tunisienne des Sciences Biologiques	الجمعية التونسية للعلوم البيولوجية	Tunisian Association of Biological Sciences
<ul style="list-style-type: none"> • Membre de l'IUBMB • Membre de la FASBMB • Membre de l'USB • Membre de la FEBS 		<ul style="list-style-type: none"> • Member of the IUBMB • Member of the FASBMB • Member of the USB • Member of the FEBS

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

Name : **BAKECHE**

Surname : **Amira**

Participated and presented the communication:

Entitled : **Impact de l'environnement et budget temps sur les comportements de sommeil et d'activité chez les rongeurs nocturnes de souche wistar**

Authors : **Bakeche Amira, Djouini Amina, Mansour Amir, Nouacer Mouna, Ghaoui Selma, Gharbi Nadia, Baini Abdelmadjid, Tahraoui Abdelkrim**

Type : **Oral**

at the 30th international congress of the Tunisian Society of Biological Sciences (ATSB) held in Sousse, Tunisia on 25-28 march 2019.

ATSB Congress Organization Board
 The secretary general
Dr. Manel Ben Mhamed
Association Tunisienne des Sciences Biologiques
 الجمعية التونسية للعلوم البيولوجية

Communications Nationales

Ministère de l'Enseignement Supérieur & de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ ABDELHAMID IBN BADIS DE MOSTAGANEM
Faculté des Sciences de la Nature & de la Vie (SNV)

Attestation de Participation

Le Comité d'Organisation des VIII^{èmes} Journées Nationales des Sciences de la Nature & de la Vie qui se ont déroulées les 9 et 10 mai 2018 à Mostaganem, atteste que Mme, Mlle, M. **Bakeche A** a participé aux JNSNV 2018 avec une Communication Affichée intitulée : **Activités Nycthemérales et Investissement Temps chez les Rongeurs Nocturnes Rat Wistar**, avec comme co-auteurs : **Djouini A, Manseur A, Amri N, Bairi A et Tahraoui A.**

Pr. Dina Lila SOUALILI
Doyenne de la Faculté



Pr. Mohamed GHAEFOUR
Président du Comité d'Organisation





1^{ER} SÉMINAIRE NATIONAL DE TOXICOLOGIE
"PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : Risques et Impact sur la Santé"
Annaba les 18 et 19 Septembre 2019



ATTESTATION
De Communication
AFFICHÉE

Le président du séminaire atteste que :

Mme BAKECHE AMIRA

Université BADJI MOKHTAR, Annaba

A affiché le poster N° **101**, intitulé :

« **Activité/sommeil, crénom horaire et influence de l'environnement
chez rongeurs nocturne de souche Wistar** »

Co-auteurs : *DJOUINI A., NOUACER M., MANSEUR A., BAIRI A/M., TAHRAOUI A/K.*

Le Président



الأستاذ الدكتور
رشيد جعفر

Résumé

« La détection d'une menace par le cerveau » un phénomène qui remonte aussi loin qu'à la préhistoire, lorsqu'un mammouth pouvait susciter deux réactions chez l'homme : la fuite ou la lutte.

La plupart des travaux relatifs à l'effet d'un stress sur le comportement animal ont été réalisés en période diurne. *Rattus rattus* de souche wistar, modèle biologique fréquemment utilisé en expérimentation animale est un rongeur à activité nocturne. Il s'agit dans cette étude d'évaluer la riposte comportementale à un stress de prédation à travers le nyctémère.

Pour cela, nous avons quantifié d'une part l'investissement temps en comportement de sommeil et de locomotion en phases claire et obscure de 06 rats. D'autre part, nous avons suivi 96 rats élevés dans deux types d'environnement ; standard (48 rats) et enrichi (48 rats), au cours des deux phases de ; l'équinoxe (12h d'obscurité / 12h de lumière), du solstice d'hiver (14h d'obscurité / 10h de lumière) et du solstice d'été (10h d'obscurité / 14h de lumière). Afin de quantifier leur anxiété, sociabilité, exploration, motricité et mémorisation suite à une expérience traumatisante et de la comparer à un groupe témoins, les rats ont effectué une série de tests comportementaux.

Les résultats appuient une riposte au stress mieux maîtrisée chez les rats hébergés en milieu enrichi que leurs congénères du milieu standard. Un niveau d'anxiété exprimé par un temps plus important au bras ouverts du dispositif, une meilleure attraction et interaction sociale tant pour un rat du même groupe que pour un rat nouveau à la chambre de sociabilité. Ces mêmes rats sont à l'origine d'une exécution motrice et exploratrice ainsi qu'une performance supérieure en apprentissage que les rats du milieu appauvri. Les conditions lumineuses impactent également ces réponses, celles-ci tendent à baisser quand on passe d'un éclairage référence aux autres conditions d'une part et si l'on manipule ses mammifères en dehors de leur phase d'activité.

Ces avancées mettent à nu une réponse comportementale influencée par le milieu d'hébergement et les conditions lumineuses. Ils montrent en épinglant l'intérêt de l'enrichissement environnemental et du photopériodisme sur la réaction défensive.

Mots clés : Stress, Nyctémère, Rat, Comportement.

BAKECHE Amira

BakecheAmira@outlook.fr