

Avis de Soutenance

Madame Clémence GANDAUX

NEUROSCIENCES ET COGNITION (Domaine scientifique : Sciences
humaines et humanités)

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Étude causale des circuits de neurones impliqués dans les comportements adaptatifs chez le primate
non humain.*

dirigés par Monsieur Emmanuel PROCYK

Soutenance prévue le **mardi 25 novembre 2025** à 14h00

Lieu : Salle de Conférence Institut Cellule Souche et Cerveau 18 avenue du Doyen Lépine 69500 Bron

Composition du jury proposé

M. Emmanuel PROCYK	CNRS Lyon	Directeur de thèse
M. Sébastien BOURET	CNRS Paris	Rapporteur
Mme Alizée LOPEZ-PERSEM	INSERM Paris	Rapporteuse
Mme Shauna PARKES	CNRS Bordeaux	Examinatrice
Mme Irene CRISTOFORI	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice
M. Sébastien BALLESTA	Université de Strasbourg	Examinateur

Mots-clés : singe, cortex frontal, cingulaire, électrophysiologie, pharmacogénétique, noradrénaline,

Résumé :

Une fonction essentielle à la survie des espèces est leur capacité à adapter leur comportement face aux changements de l'environnement, en faisant preuve de flexibilité. Cette adaptation repose sur l'intégration des informations présentes dans l'environnement, la prise en compte des conséquences passées des actions, ainsi que la planification d'événements futurs. Ces mécanismes mobilisent des processus cognitifs complexes et nécessitent un maintien de la motivation et de l'engagement dans les tâches. Enfin, pour maximiser les gains, il est également indispensable de pouvoir ajuster ses décisions et stratégies comportementales. Ces fonctions reposent sur des structures cérébrales spécifiques. Au niveau du cortex préfrontal (PFC), le cortex cingulaire moyen (MCC) joue un rôle majeur dans l'intégration de l'historique des récompenses et de la valeur du fourragement, tandis que le cortex préfrontal dorsolatéral (DIPFC) est impliqué dans la régulation des comportements adaptatifs. D'autres structures sous-corticales, notamment le locus coeruleus (LC), interviennent également via des neuromodulateurs tels que la noradrénaline, qui contribuerait à la modulation de l'exploration et exploitation de l'environnement et agirait comme signal de réorientation facilitant le changement de stratégie à la suite d'événements inattendus. L'ensemble de ces régions forme des réseaux dynamiques interconnectés, dont les interactions précises et le rôle causal dans le comportement adaptatif restent encore mal compris. Pour explorer ces mécanismes, nous avons étudié les rôles de deux réseaux spécifiques à l'aide d'une méthode de perturbation causale

hautement sélective, la pharmacogénétique voie spécifique (DREADDs – Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs), appliquée chez le primate non humain (PNH) (n=5) et combinée à l'électrophysiologie intracrânienne chronique (n=1). Deux types de tâches ont été utilisés pour évaluer la flexibilité comportementale : une tâche semi-naturalistique de fourragement spatial en volière (n=5), et une tâche plus contrôlée de prise de décision (3-armed bandit task) en box d'entraînement (n=1). Dans un premier temps nous avons ciblé la voie cortico-corticale MCC qui projette sur le dIPFC chez deux animaux. Un virus adéno-associé (AAV) contenant le matériel génétique floxé du récepteur DREADD activateur hM3Dq a été injecté dans le MCC, et un adénovirus canin de type 2 (CAV-2 - doté de transport axonal rétrograde) contenant la Cre recombinase, a été injecté dans le dIPFC. Dans un deuxième temps nous avons ciblé la voie noradrénergique LC/ NA qui projette sur le MCC chez trois animaux, dont un portait également un système d'enregistrement chronique au niveau du MCC. Pour ce faire, un CAV-2 contenant le gène du récepteur DREADD activateur (hM3Dq) sous le contrôle du promoteur spécifique PRS (restreignant l'expression aux neurones noradrénergiques) a été injecté dans le MCC. Nos résultats montrent que l'activation de la voie MCC-dIPFC favorise l'engagement dans les tâches : en particulier, elle « énergit » le comportement lors de la tâche de fourragement spatial (n=2). En revanche, bien que l'activation des projections noradrénergiques vers le MCC ne modifie pas le comportement dans cette tâche, ces afférences noradrénergiques augmentent significativement l'engagement et la flexibilité dans un protocole plus contrôlé de prise de décision. De plus, grâce à l'électrophysiologie chronique, nous avons observé des modifications des dynamiques neuronales du MCC consécutives à l'augmentation de la libération de noradrénaline. Ces résultats contribuent à l'étude des réseaux impliqués dans les comportements adaptatifs, notamment dans le contexte du fourragement et des dilemmes exploration/exploitation. Ils participent également au développement de la pharmacogénétique voie-spécifique chez le modèle PNH.