

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Sébastien CABRERA**

Titre de la thèse : Mise en place d'une approche de quantification semi-automatique pour l'étude spatiale et temporelle de l'activité cérébrale. Application à l'étude des réseaux neuronaux impliqués dans différentes fonctions cognitives (sommeil, olfaction).

### Résumé



Les comportements sont codés par des circuits neuronaux, englobant le cerveau, qui changent avec l'âge et l'expérience. L'immunodétection du gène c-Fos est utilisée depuis des décennies pour révéler les circuits neuronaux activés lors de tâches ou de conditions spécifiques. La méthode c-Fos présente cependant deux limites : 1) L'expression du c-Fos est limitée dans le temps. 2) Les quantifications sont chronophages et souvent limitées à une seule région cérébrale. Le premier objectif de ma thèse consistait à relever les défis actuels liés à l'étude de l'activité neuronale impliquée dans différents comportements à l'échelle du cerveau entier. Ainsi, j'ai développé un workflow contournant les limitations temporelles et spatiales associées à c-Fos. La combinaison de l'expression c-Fos avec celle de tdTomato, Cre-dépendante du c-Fos (souris TRAP2), m'a permis de visualiser et d'effectuer une comparaison directe des circuits neuronaux activés à différents moments ou au cours de différentes tâches. En utilisant des logiciels libres d'accès (QuPath et ABBA), j'ai établi un workflow qui optimise et automatise la détection des cellules, leur classification (c-Fos vs. c-Fos/tdTomato) et l'enregistrement du cerveau entier. Ce workflow automatique, basé sur des scripts entièrement automatisés, permet une quantification précise du nombre de cellules avec une variabilité interindividuelle minimale. De plus, l'interrogation d'atlas cérébraux à différentes échelles (de simplifiée à détaillée) a été réalisée, permettant un zoom progressif sur des régions cérébrales définies afin d'explorer la distribution spatiale des cellules activées. Enfin, j'ai illustré le potentiel de cette approche en comparant les schémas d'activation neuronale dans divers contextes (états de vigilance, comportement social) dans des groupes d'animaux distincts ainsi qu'au sein des mêmes animaux. Enfin, BrainRender a été utilisé pour la représentation intuitive des résultats obtenus. Ainsi ce workflow automatisé et accessible à tous les laboratoires ayant une expérience en histologie permet une analyse impartiale, rapide et précise de l'ensemble du modèle d'activité cérébrale au niveau cellulaire, dans différents contextes. Mon deuxième objectif consistait à étudier

l'interdépendance de comportements spécifiques par l'étude des effets de la privation de sommeil paradoxal sur l'apprentissage perceptif olfactif. Cette tâche d'apprentissage est définie comme une capacité à discriminer entre deux odorants perceptivement similaires après une exposition passive à celles-ci pendant 10 jours, un processus partiellement dépendant de la neurogenèse adulte. c-Fos, en combinaison avec l'expression de tdTomato (souris TRAP2), m'a permis de visualiser l'activité neuronale avant et après l'apprentissage perceptif. Une privation de sommeil paradoxal automatisée pendant 4 heures par jour après cet apprentissage a permis d'observer une absence de discrimination olfactive. Ainsi sont posées des bases solides pour de futures études, impliquant notre workflow automatisé pour évaluer l'activité neuronale dans le bulbe olfactif et les centres olfactifs supérieurs du cerveau. En outre, le rôle des nouveaux neurones et l'impact de la privation de sommeil paradoxal sur leurs schémas d'activité seront explorés ultérieurement. En conclusion, le travail présenté dans ma thèse apporte des avancées méthodologiques significatives en développant un workflow automatisé sur l'ensemble du cerveau pour visualiser et comparer les circuits neuronaux activés dans différents comportements. Ainsi, l'exploration de l'impact de la privation de sommeil paradoxal sur l'apprentissage perceptif olfactif met en évidence la relation complexe entre le sommeil et le traitement sensoriel, posant les bases de futures recherches sur les mécanismes neuronaux qui sous-tendent ces processus.

**Mots-clés :** Cartographie de l'ensemble de l'activité cérébrale, Sommeil paradoxal, Apprentissage perceptif olfactif, Cerveau entier