

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Intitulé du thème :

**Étude de l'effet de l'apprentissage des souris
femelles gestantes sur la mémoire et le
comportement chez leurs descendances**

Présenté par : Belaredj Nour El Houda

Foulani Imane

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : Mme Chenni Fatima Zohra

(M.C.A/UDL/SBA)

Examineur : Mme Bendahmane Malika

(Professeur/UDL/SBA)

Examineur : Mme Demmouche Abbassia

(Professeur /UDL/SBA)

Promoteur : Mr MAÏ Abdesslem Hichem

(M.C.B/UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Intitulé du thème :

**Étude de l'effet de l'apprentissage des souris
femelles gestantes sur la mémoire et le
comportement chez leurs descendances**

Présenté par : Belaredj Nour El Houda

Foulani Imane

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de

| | | |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| Président de jury : Mme | Chenni Fatima Zohra | (M.C.A/UDL/SBA) |
| Examineur : Mme | Bendahmane Malika | (Professeur/UDL/SBA) |
| Examineur : Mme | Demmouche Abbassia | (Professeur/UDL/SBA) |
| Promoteur : Mr MAÏ | Abdessalem Hichem | (M.C.B/UDL/SBA) |

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

Remerciements

*Tout d'abord, nous tenons à remercier en premier lieu **ALLAH**, le tout puissant de nous avoir donné la bonne santé, la force, le courage et la patience de mener à bien ce travail au bout.*

*On remercie tous ceux qui de près ou de loin, qui ont contribué à la réalisation de ce travail. Nous tenons à exprimer notre plus grand remerciement à nos très **Chers parents** pour leur soutien moral, leurs encouragements et qui ont toujours éclairé nos chemins.*

*Mes sincères remerciements à notre encadreur **Dr MAI. Hichem** pour ses précieux Conseils et son aide durant toute la période du travail, son soutien moral, sa rigueur au travail, ses multiples conseils, ses orientations et sa disponibilité malgré ses multiples occupations.*

*Nos remerciements vont particulièrement au chef de département de biologie **Dr Allam .M***

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche :

*je pense ici en particulier à : **Dr chenni.F** qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. **Pr Bendahmen .M** et **Pr Demmouche .** Apour examiner notre travail et l'enrichir par vos propositions.*

*Un grand remerciement pour **Mr Djabbar.A** pour son aide qui nous ont été nécessaire et précieux pour la réalisation de notre mémoire.*

Enfin on tient à exprimer vivement nos remerciements avec une profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin , directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

La femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse ; mon adorable mère qui a représenté pour moi la source de tendresse, le symbole de la bonté, et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Tes prières m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A la mémoire de mon cher père, qui est et qui restera toujours dans mon cœur, Aucune Dédicacene saurait exprimer l'amour, l'estime le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation Je prie de Dieu pardonne et l'accueille dans son vaste paradis.

Mes chères sœurs marwa et Fatima et ma chère frère, Mohamed En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes oncles et ma tante Bouzidia et mes cousines Chaimaa ,Amel,Nardjis , Nadia ,Mama , Sihem ,Mouna , A toute la famille Belaredj et à toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail.

A mes chère(s) ami(e)s qui m'ont soutenu ,faiza , Amel, chahra, chaima, fatima, A ma promotion A mon binôme foulani Imane

Enfin, merci à tous ceux qui ont rendu possible ce travail, et même s'ils ne se retrouvent pas dans cette petite liste, ils sont dans mes pensées.

Nour El Houda

Dédicaces

Je dédie ce travail à tous qui ont mon encouragé et soutenu durant toutes mes années d'études :

A ma grand-mère Halima «que dieu aie son âme»

A ma très chère mère Fatiha

Pour les heures pleines de bonheur et de tendresse. Pour les chaudes larmes qui hantent ma mémoire Pour l'ampleur de tes sacrifices. Vous êtes ce que j'ai de plus cher au monde et je vous jure qu'aucun mot, ni expression ne saurait exprimer tout mon amour et toute ma gratitude.

Merci de faire l'impossible pour moi.

A Mon très cher père Mokhtar

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et ma formation Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A ma chère sœur Soumia.B

Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour.

A mon chère oncle Madjid, et leur fils Miloudet la petite princesse Naima,

Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie.

A mes chères tantes, aucune dédicace ne peut exprimer tout l'amour que j'ai pour vous. Votre confiance en moi, vos encouragements et vos prières sont ce qui m'a toujours motivé à suivre le chemin de l'excellence, à rêver et à réaliser mes rêves.

A chère et adorabile amies : Hiba.B ,Hadjer.Ous

A spécial dédicace A ma très chère binôme Nour El Houda a ton encouragements et ton soutien

A toute mes amies et surtout

Amel.A ,Ch.A ,Yosra.k , Nessrine.M

En sevenir des bons moments passés ensemble.

Et A tous les camarades de ma promotion.

A mes Enseignantes

A tous ceux que j'ai oublié de nommer.

Imane

Résumé

Introduction : Notre génome contient toutes les informations nécessaires pour faire de nous qui nous sommes, mais de nombreux détails de notre comportement et de notre apparence sont en fait déterminés par la régulation des gènes qui peut être influencé par notre environnement. Le but de cette étude était d'analyser l'effet d'un apprentissage survenu chez les souris lors de leur période de gestation sur certaines caractéristiques neurocomportementales chez leurs descendances.

Méthodes : L'expérimentation a été réalisée des souris femelles gestantes, toute au long de leur gestation ces souris ont été soumises au teste du labyrinthe, la disposition du labyrinthe était changée à chaque fois pour stimuler l'apprentissage de façon continue chez les souris, après la mise bas, le comportement et la mémoire de leurs descendance a été évalué, grâce à trois testes, le labyrinthe en T, le test en croix surélevé et le test de transition obscurité lumière.

Résultats : Les résultats du labyrinthe en forme de T ont révélé des différences statistiquement significatives entre la descendance des femelles ayant subi l'apprentissage pendant leur gestation et celle du groupe témoin, la descendance de ces derrières ayant fait plus d'erreurs 23 contre 15 pour le groupe témoin et avait un index de mémoire de travail plus faible 0,28 contre 0,44 pour le groupe d'étude

Pour le teste de la croix surélevé les souris descendantes du groupe d'étude avaient passées plus de temps dans le bras ouvert 1 minute 42 secondes, contre seulement 54 secondes pour les souris descendantes du groupe témoin

Alors que pour le teste de transition lumière/obscurité les souris descendantes du groupe d'étude ont passé plus de temps dans le compartiment éclairé, et parcouru une distance bien plus grande dans ce compartiment comparé aux souris descendantes du groupe témoin respectivement, cette différence était statistiquement significative $P=0.04$.

Conclusion : à travers notre étude nous avons démontré que l'apprentissage chez les souris pendant leur période de gestation affecté de façon notable le comportement de leur descendance.

Il serait donc intéressant de s'attarder sur la régulation épigénétique sur la façon dont une telle régulation peut être utilisée par les neurones pour contribuer à la formation de la mémoire, est essayer d'expliquer la façon dont les comportements acquis ou même appris peuvent potentiellement être transmis via les gamètes pour modifier les réponses comportementales à l'environnement dans les générations suivantes.

Mots clés : Apprentissage-Hérédité-Epigénétique-Culture animale.

Abstract

Introduction: Our genome contains all the information necessary to make us who we are, but many details of our behavior and appearance are actually determined by gene regulation that can be influenced by our environment. The purpose of this study was to analyze the effect of learning that occurs in mice during their gestation period on certain neurobehavioral characteristics in their offspring.

Methods: The experiment was performed on pregnant female mice, throughout their gestation period these mice were subjected to the maze test, the layout of the maze was changed each time to stimulate learning in a continuous way in the mice, after the birth, the behavior and memory of their offspring was evaluated, thanks to three tests, the T-maze, the elevated cross test and the dark-light transition test.

Results: The results of the T-maze revealed statistically significant differences between the offspring of the gestation group and the control group, with the offspring of the gestation group making more errors (23 vs. 15 for the control group) and having a lower working memory index (0.28 vs. 0.44 for the study group).

For the elevated cross test, the offspring of the study group spent more time in the open arm than the offspring of the control group, 1 minute 42 seconds.

While for the light/dark transition test the study group offspring mice spent more time in the lighted compartment, and traveled a much greater distance in this compartment compared to the control group offspring mice respectively, this difference was statistically significant $P=0.04$.

Conclusion: Through our study we have demonstrated that learning in mice during their gestation period significantly affects the behavior of their offspring.

It would therefore be interesting to focus on the epigenetic regulation of how such regulation can be used by neurons to contribute to memory formation, and to try to explain how acquired or even learned behaviors can potentially be transmitted via gametes to modify behavioral responses to the environment in subsequent generations.

Keywords: Learning, heredity, epigenetics, animal culture

ملخص

مقدمة: يحتوي الجينوم الخاص بنا على جميع المعلومات اللازمة لجعلنا ما نحن عليه ، ولكن يتم تحديد العديد من تفاصيل سلوكنا ومظهرنا في الواقع من خلال تنظيم الجينات التي يمكن أن تتأثر ببيئتنا. كان الهدف من هذه الدراسة هو تحليل تأثير التعلم الذي حدث في الفئران خلال فترة الحمل على بعض الخصائص السلوكية العصبية في نسلهم.

الطريقة: أجريت التجربة على إناث الفئران الحامل ، وخلال فترة الحمل ، خضعت هذه الفئران لاختبار المتاهة ، وتم تغيير تخطيط المتاهة في كل مرة لتحفيز التعلم بشكل مستمر في الفئران ، بعد الإعداد المنخفض والسلوك والذاكرة تم تقييم نسلهم باستخدام ثلاثة اختبارات ، وهي T-maze والاختبار المتقاطع المرتفع واختبار الانتقال من الظلام إلى الضوء.

النتائج: كشفت نتائج المتاهة على شكل حرف T عن فروق ذات دلالة إحصائية بين نسل الإناث اللائي خضع للتدريب المهني أثناء الحمل ونسل المجموعة الضابطة ، حيث يرتكب نسل هذه المتاهة المزيد من الأخطاء 23 مقابل 15 للمجموعة الضابطة وكان انخفاضها أقل. مؤشر ذاكرة العمل 0.28 مقابل 0.44 لمجموعة الدراسة بالنسبة للاختبار العرضي المرتفع ، أمضت الفئران السلالة في مجموعة الدراسة وقتاً أطول في الذراع المفتوحة لمدة دقيقة واحدة و 42 ثانية ، مقارنة بـ 54 ثانية فقط للفئران السليفة في المجموعة الضابطة. بينما في اختبار الانتقال الخفيف / المظلم ، أمضى أحفاد مجموعة الدراسة وقتاً أطول في المقصورة المضيفة ، وسافروا مسافة أكبر بكثير في هذه المقصورة مقارنة بأحفاد مجموعة التحكم على التوالي ، كان هذا الاختلاف ذا دلالة إحصائية $P = 0.04$.

الخلاصة: لقد أظهرنا من خلال دراستنا أن التعلم في الفئران خلال فترة الحمل أثر بشكل كبير على سلوك نسلها. لذلك سيكون من المثير للاهتمام أن نتطرق إلى التنظيم اللاجيني حول كيفية استخدام هذا التنظيم من قبل الخلايا العصبية للمساهمة في تكوين الذاكرة ، وهو محاولة شرح كيف يمكن أن تنتقل السلوكيات المكتسبة أو حتى المكتسبة عبر الأجيال لتغيير الاستجابات السلوكية للذاكرة. البيئة في الأجيال اللاحقة

الكلمات المفتاحية: التعلم ، الوراثة ، علم التخلق ، ثقافة الحيوان

Sommaire

| | |
|-------------------|---|
| Introduction..... | 1 |
|-------------------|---|

Revue bibliographique

Chapitre 01:hérédité et épigénétique

| | |
|--|----|
| I.1. L'épigénétique : une nouvelle approche du vivant s'inscrivant dans l'évolution de la génétique..... | 3 |
| I.1.1 L'épigénétique en complément de la génétique..... | 3 |
| I.1.2 L'épigénétique lors du développement embryonnaire | 4 |
| I.1.2.1 Reprogrammation lors du développement embryonnaire | 5 |
| I.1.2.2 Reprogrammation au cours de la gamétogenèse | 5 |
| I.1.3 L'hérédité épigénétique entre les générations..... | 6 |
| I.2 L'hérédité au centre de la biologie | 7 |
| I.2.1 Divers mécanismes d'hérédité | 7 |
| I.3 La culture animale | 8 |
| I.3.1 Un peu d'histoire..... | 8 |
| I.3.2 Une définition centrée sur les invariants du processus culturel..... | 9 |
| I.3.3 Une définition de la culture transposable à toutes les espèces | 10 |
| I.3.4 La transmission culturelle de comportements | 10 |
| I.3.4.1 Utilisation des outils et culture animale..... | 11 |
| I.3.4.2 L'outil chez les mammifères | 12 |
| I.4 Génétique comportementale..... | 12 |
| I.4.1 La génétique de l'apprentissage | 13 |
| I.4.2 L'instinct contrôle l'état de préparation à l'apprentissage | 14 |

Chapitre 02 :Apprentissage et intelligence

chez les animaux

| | |
|--|----|
| II.1 .Qu'est-ce que l'apprentissage ? | 16 |
| II. 2. Signification évolutive de l'apprentissage..... | 16 |
| II.3. Aspects biologiques de l'apprentissage | 16 |
| II.4 Mesures de l'intelligence animale, les divers types d'apprentissages..... | 17 |
| II.4.1 L'apprentissage associatif et non associatif..... | 17 |
| II.4.1.1 Apprentissage non associatif..... | 18 |

| | |
|---|----|
| II. 4.1.1.1. L'habituation | 18 |
| II. 4.1.1.2. La sensibilisation..... | 18 |
| II.4.1.2 Apprentissage associatif | 19 |
| II.4.1.3 Apprentissages cognitifs | 19 |
| II.4.1.3.1 l'insight ou la compréhension soudaine | 20 |
| II.4.1.3.2 Imitation et apprentissage par observation | 20 |
| II.5.Mémoire, conscience, intelligence dans le règne animal ? | 21 |
| II.5.1 La mémoire | 21 |
| II. 5.2 La conscience de soi | 22 |
| II.5.3 Cognition animal | 22 |

Matériel et méthodes

| | |
|---|----|
| Matériel et méthodes | 26 |
| 1. Objectif de l'étude..... | 26 |
| 2. Déroulement de l'étude | 26 |
| 3. Animaux de l'étude | 26 |
| 3.1 Répartition des animaux de l'étude | 26 |
| 4. Tests d'apprentissages réalisés chez les souris gestantes | 27 |
| 4.1 Le teste du labyrinthe | 27 |
| 4.2 Procédure du test..... | 28 |
| 5. Tests d'apprentissages réalisés chez la descendance des souris | 29 |
| 5.1 Évaluation de la mémoire de travail sur un labyrinthe en T | 30 |
| 5.1.1 Procédure du test..... | 31 |
| 5.2 Le labyrinthe en croix surélevé | 33 |
| 5.2.1 Procédure du test..... | 34 |
| 5.2.2 Analyse des données du tests | 35 |
| 5.3 Test de transition lumière/obscurité..... | 35 |
| 6. Logiciels utilisés pour les analyses | 37 |
| 7. Analyses statistiques | 37 |

Résultats et discussion

| | |
|---|----|
| Résultats | 40 |
| 1. Résultats du test de labyrinthe des souris gestantes | 40 |
| 1.1 Les essais et leurs résultats | 40 |

| | |
|---|----|
| 1.2 La durée de réalisation du test | 40 |
| 1.3 Vitesse des souris gestantes lors du test..... | 41 |
| 1.4 Distance parcourus par les souris gestante lors du test de labyrinthe | 41 |
| 1.5 Le taux d’exploration des souris gestantes lors du test de labyrinthe | 42 |
| 2. Résultats des tests réalisés sur la descendance..... | 43 |
| 2.1 Résultat du teste T..... | 43 |
| 2.1.1 Comparaison de la réussite et l’échec au Test T entre les deux groupes | 43 |
| 2.1.2 Erreurs de mémoire commise par les deux groupes | 44 |
| 2.1.3 Comparaison des indices de mémoire de travail | 45 |
| 2.2 Résultats du test en croix..... | 45 |
| 2.2.1 Comparaison du temps passé dans les ouverts et fermés pour les deux groupes..... | 46 |
| 2.2.2 Comparaison du nombre d’entrée et sortie des bras ouverts et fermés pour les deux groupes | 46 |
| 2.2.3 Comparaison de la distance parcourus dans les bras ouverts et fermés | 47 |
| 2. 3 Résultat test de lumière | 48 |
| 2.3.1 Comparaison entre les temps passés dans le compartiment éclairé | 48 |
| 2.3.2 Comparaison de la distance parcourue dans le compartiment éclairé..... | 49 |
| Discussion..... | 51 |
| Conclusion | 58 |
| Références bibliographiques | 61 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: Mésanges ouvrant des bouteilles de lait. | 9 |
| Figure 2 : Les macaques de Koshima lavent les patates douces à l'eau de mer. | 9 |
| Figure 3 : Les cinq critères permettant d'affirmer qu'un trait est transmis culturellement | 10 |
| Figure 4 : Corbeau de Nouvelle-Calédonie avec un crochet. | 12 |
| Figure 5 : Chimpanzé utilisant une baguette pour pêcher les fourmis. | 12 |
| Figure 6: Le chimpanzé entasse des caisses pour attraper un fruit | 20 |
| Figure 7: Stratégie de chasse apprise chez l'orque : s'échouer pour capturer les otaries | 21 |
| Figure 8: Test de la tache imaginé par G. G. Gallup pour étudier la « reconnaissance de soi ». 22 | |
| Figure 9: la résolution d'un problème un chimpanzé. | 23 |
| Figure 10 : La résolution d'un problème par un corbeau. | 24 |
| Figure 11: Répartition des animaux de l'étude. | 27 |
| Figure 12: Labyrinthe utilisé lors des tests sur les souris gestantes. | 29 |
| Figure 13: Souris femelle avec sa descendance. | 30 |
| Figure 14: Labyrinthe en T utilisé pour tester la mémoire chez la descendance. | 31 |
| Figure 15: Procédure de réalisation du labyrinthe en T. | 33 |
| Figure 16: Le test du labyrinthe en croix surélevé. | 34 |
| Figure 17: Test de transition lumière/obscurité. | 36 |
| Figure 18: Analyse automatisé des mouvements des souris grâce au logiciel Toxtrac. | 37 |
| Figure 19: Les résultats du test de labyrinthe réalisé chez les souris gestante. | 40 |
| Figure 20: la durée de réalisation du test de labyrinthe pour chaque essaie. | 41 |
| Figure 21: la vitesse des souris gestantes lors du test pour chaque essaie. | 41 |
| Figure 22: la distance parcourus par les souris gestante lors du test de labyrinthe pour chaque essaie. | 42 |
| Figure 23: Le taux d'exploration des souris gestantes lors du test de labyrinthe pour chaque essaie. | 43 |
| Figure 24 : Comparaison de la réussite et l'échec au test T entre les deux groupes. | 44 |
| Figure 25: La moyenne d'erreurs commise lors de tous les essaies entre les deux groupes. | 44 |
| Figure 26 : L'erreur de mémoire de travail entre les deux groupes. | 45 |
| Figure 27: Comparaison des indices de mémoire de travail entre les deux groupes. | 45 |
| Figure 28: Comparaison du temps passé dans les ouverts et fermés pour les deux groupes | 46 |
| Figure 29: Comparaison du nombre d'entrée et sortie des bras ouverts et fermés pour les deux groupes. | 47 |
| Figure 30: Comparaison de la distance parcourus dans les bras ouverts et fermés. | 48 |
| Figure 31: Comparaison entre le temps passés dans le compartiment éclairé. | 48 |
| Figure 32: Comparaison de la distance parcourue dans le compartiment éclairé. | 49 |
| Figure 33: Comparaison du temps de latence pour entrer dans le compartiment sombre | 50 |
| Figure 34: Comparaison entre le nombre de transitions entre les deux compartiments | 50 |

Liste des abréviations

ADN : L'acide désoxyribonucléique

ARN : L'acide ribonucléique

(PGCs) : les cellules précurseurs des cellules germinales

CD1 :(cluster de différenciation 1)

Gr : Gramme

Mm : Millimètre

Min : Minute

Cm : Centimètre

INTRODUCTION

Notre génome contient toutes les informations nécessaires pour faire de nous qui nous sommes, mais de nombreux détails de notre comportement et de notre apparence sont en fait déterminés par la régulation des gènes qui peut être influencé par notre environnement (Adams, 2008).

L'épigénome est ce qui fait la différence, on peut considérer cela comme un réseau de molécules qui sont intimement liées à l'ADN et qui ont le pouvoir de désactiver ou activer certain gène(Adams, 2008).

Ce réseau de molécule entourant l'ADN peut être altéré par l'environnement et avoir un effet profond sur les individus (Adams, 2008).

La régulation dynamique de l'expression des gènes en réponse à des stimuli environnementaux est d'une importance vitale pour que les organismes complexes se développent, s'adaptent et survivent dans des conditions environnementales à multiples facettes (Dias *et al.*, 2015).

Le concept de régulation épigénétique peut fournir le cadre d'une compréhension de l'interaction mutuelle du modèle génétique avec des conditions environnementales changeantes (Dias *et al.*, 2015).

Ici, l'environnement peut conduire à des modifications durables de l'organisation du génome et de l'expression des gènes en fonction – mais sans changer –la séquence d'ADN sous-jacente (Dias *et al.*, 2015).

En particulier, le domaine de la neuroépigénétique a attiré beaucoup d'attention au cours de la dernière décennie, fournissant des informations passionnantes sur la réponse du cerveau aux signaux environnementaux, régulant ainsi le comportement mais aussi la pathogenèse des troubles mentaux (Dias *et al.*, 2015).

Alors que les mécanismes cellulaires et moléculaires de l'apprentissage et de la mémoire ont longtemps été au centre des préoccupations des neurosciences, ce n'est que ces dernières années que l'attention s'est tournée vers les mécanismes épigénétiques à l'origine des changements dynamiques de la transcription des gènes responsables de la formation et du maintien de la mémoire (Rumbaugh et Miller, 2011).

Introduction générale

La régulation épigénétique des gènes implique souvent le marquage physique (modification chimique) de l'ADN ou des protéines associées pour provoquer ou permettre des changements durables dans l'activité des gènes. Il a été démontré que les mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones (méthylation, acétylation et désacétylation) jouent un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire (**Rumbaugh et Miller, 2011**).

Plus récemment, certains chercheurs ont trouvé des preuves que même certains comportements appris et réponses physiologiques peuvent être hérités de manière épigénétique (**Dias *et al.*, 2015**).

C'est à ce niveau que s'inscrit notre étude dont l'objectif était de voir si un apprentissage forcé au quelle des souris femelles ont été soumises pendant toutes leur durée de gestation avait un impact sur le comportement, la mémoire et les niveaux d'anxiétés de leurs descendances.

*Le cadre
théorique*

Chapitre 01 :

L'hérédité et Epigénétique

I.1. L'épigénétique: une nouvelle approche du vivant s'inscrivant dans l'évolution de la génétique

Ces dernières années, on observe l'émergence d'une nouvelle discipline : l'épigénétique. Certains parlent même d'une nouvelle forme d'hérédité. En réalité, les idées sous-jacentes à l'épigénétique prennent leurs racines dans la théorie ancienne de l'épigénèse. Elles correspondent à un retour vers une vision dynamique de l'hérédité (Pàldi, 2009).

L'étude des modifications épigénétiques de la chromatine constitue aujourd'hui un domaine très actif de recherches. Mais l'intérêt pour l'épigénétique est plus large, ce dont ce cahier thématique s'efforce de rendre compte. Cette diversité ne permet pas une « définition » simple de l'épigénétique (Morange, 2005).

L'étude historique montre comment l'épigénétique est toujours venue combler les insuffisances de la génétique. La distinction entre génétique et épigénétique trouve aussi son sens par rapport à l'objectif de tout être vivant, qui est de se reproduire: à la génétique, la reproduction de la structure primaire des composants macromoléculaires, à l'épigénétique

La nature des rapports entre l'épigénétique et la génétique a été l'un des thèmes majeurs des travaux des rapporteurs. À cet égard, il est significatif qu'Alain Claeys, co-rapporteur, ait, lors de l'audition publique du 16 juin 2015 consacrée aux apports scientifiques et technologiques de l'épigénétique, posé la question de savoir si, en la matière, il existait des clivages entre chercheurs.

L'autre, ultra-majoritaire, récuse toute idée de clivage, car la génétique aurait déjà réfléchi aux problématiques qu'abordera l'épigénétique. C'est pourquoi est même jugée critiquable l'observation du Pr Michel Morange, professeur à l'École normale supérieure et à l'université de Paris VI, Pierre et Marie Curie, selon laquelle l'épigénétique comble les insuffisances de la génétique. Quoi qu'il en soit, force est, en effet, de constater qu'il existe des interactions entre génétique et épigénétique (Morange, 2002).

I.1.1 L'épigénétique en complément de la génétique

Le concept d'épigénétique émerge à une époque où la génétique réalise une avancée importante grâce aux travaux de Thomas Hunt Morgan, au début du XX^{ème} siècle, sur la mutation du gène white chez la drosophile. Ses recherches permettent de comprendre le rôle joué par les chromosomes dans l'hérédité, alors même que l'acide désoxyribonucléique

(ADN) n'est pas caractérisé comme étant le support de l'information génétique. Morgan s'interroge sur le fait que toutes les cellules d'un organisme ne sont pas identiques alors qu'elles partagent les mêmes gènes déterminant les caractères (**Morgan *et al.*, 1910**).

Alors que la génétique cherche à comprendre comment sont transmis les caractères, un embryologiste, **Conrad H. Waddington (1905-1975)**, s'intéresse aux phénomènes développementaux par lesquels les gènes et l'environnement peuvent engendrer un phénotype. En 1942, il rassemble les théories de la génétique et du développement sous le terme épigénétique qu'il définit comme « la branche de la biologie qui étudie les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits, faisant apparaître le phénotype » (**Waddington, 1942a ; 1942b**).

L'épigénétique dicte en quelque sorte où et quand un gène est exprimé (**Sharma *et al.*, 2010**) et le profil épigénétique cellulaire est dynamique, du fait de la réversibilité des modifications épigénétiques (**Waterland *et al.*, 2006**).

L'épigénétique se définit aujourd'hui comme l'ensemble des modifications chimiques (dites marques) apposées sur le génome, orchestrant une organisation du patrimoine génétique en domaines actifs et non actifs, permettant ainsi une sélection et une lecture dirigée de l'information génétique.

Les marques épigénétiques induisent des changements de l'expression des gènes sans modification de la séquence de l'ADN (pas de mutation). Ces marques ont comme propriété d'être à la fois, stables et héréditaires au cours des divisions cellulaires, mais aussi modifiables et/ou réversibles en fonction de l'environnement et ainsi d'avoir des conséquences, à plus ou moins long terme.

I.1.2 L'épigénétique lors du développement embryonnaire

La reproduction des organismes exige celle des structures et des fonctions complexes, elles-mêmes résultant de l'assemblage et de l'interaction des macromolécules, en majorité des protéines. La reproduction inclut donc le développement embryonnaire (**Morange, 2005**)

On considère que la reprogrammation épigénétique pendant le développement embryonnaire précoce, mais aussi pendant le développement des cellules germinales primordiales, agit comme un bouton de réinitialisation empêchant que les changements épigénétiques accumulés au cours de la vie d'un individu soient transmis à la génération suivante.

Dans la plupart des cas, l'ardoise épigénétique semble effacée correctement. Cependant, comme nous le verrons plus tard, certaines études récentes ne montrent qu'il peut exister un certain degré d'hérédité épigénétique du parent à l'enfant (**Ennis et Pugh, 2018**).

I.1.2.1 Reprogrammation lors du développement embryonnaire

Le génome des spermatozoïdes et des ovocytes, comme celui des cellules somatiques différenciées, est hautement méthylé.

Suite à la fécondation et à la formation du zygote, au cours du développement préimplantatoire et de pair avec la reprogrammation de la chromatine et l'acquisition de la totipotence caractéristique des blastomères, d'importantes modifications de méthylation de l'ADN sont observées. Ainsi, le développement embryonnaire commence par une vague de déméthylation qui supprime presque toutes les marques épigénétiques qui étaient présentes dans le génome des gamètes, à l'exception de celles concernant les gènes soumis à l'empreinte parentale qui sont, elles, maintenues.

Dans le génome paternel, c'est-à-dire celui contribué par le spermatozoïde, cette vague de déméthylation est un processus actif qui débarrasse le génome de la quasi-totalité des méthylations quelques heures après la fertilisation (**Mayer, 2000**), tandis que dans le génome maternel contribué par l'ovocyte, ce phénomène est un processus passif qui se produit durant les clivages des blastomères. Après l'implantation, le génome des tissus embryonnaires devient à nouveau méthylé, (**Jaenisch, 1997**), en phase avec les processus de différenciation cellulaire, tandis que l'ADN des tissus extra-embryonnaires reste hypométhylé (**Umlauf, 2004**).

Ces mécanismes de reprogrammation sont conservés chez les mammifères euthériens, bien que leur cinétique précise varie en fonction de l'espèce considérée (**Reik et al, 2001**).

I.1.2.2 Reprogrammation au cours de la gamétogenèse

L'importance des modifications épigénétiques est la nécessité, pour le développement à terme d'un embryon de mammifère, de la présence d'un génome d'origine maternelle et d'un génome d'origine paternelle (**Surani et al, 1984**). Si deux génomes d'origine parentale différente sont indispensables même lorsque leur constitution génique est précisément identique, on peut en déduire qu'ils ne sont pas équivalents, et donc qu'ils portent des empreintes épigénétiques parentales différentes.

Ces empreintes sont inscrites durant la gamétogenèse, et sont donc différentes selon qu'il s'agit de la spermatogenèse ou de l'ovogenèse. Comme mentionné plus haut, les empreintes épigénétiques portées par les gènes à empreinte parentale ne sont pas affectées par le processus de reprogrammation générale préimplantatoire. L'effacement de ces empreintes, par déméthylation de l'ADN, se déroule dans les cellules précurseurs des cellules germinales (PGCs), et il est suivi d'une méthylation *de novo* dans les cellules germinales mâles et femelles.

Chez la souris, l'effacement de ces empreintes se déroule sur une courte période et il est complet autour du treizième jour de développement embryonnaire, pour les deux sexes, à un moment où les cellules germinales primordiales ont terminé leur migration et colonisé les gonades. La méthylation *de novo* des gènes soumis à l'empreinte parentale est initiée dans la lignée germinale mâle en période prénatale, dans les gonocytes quiescents, puis complétée après la naissance dans les spermatocytes I en division méiotique (Brandeis, 1993 ; Kafri, 1992).

Dans la lignée germinale femelle, la méthylation *de novo* a lieu après la naissance, dans les ovocytes primaires en croissance. Cette reprogrammation au sein des cellules germinales est nécessaire pour rétablir les empreintes génomiques caractéristiques des deux types de gamètes et indispensables au développement ultérieur de l'embryon.

I.1.3 L'héritéeépigénétique entre les générations

Comme nous l'avons vu précédemment, l'activité différentielle des gènes a été proposée pour expliquer la multitude des phénotypes cellulaires, malgré l'identité du génome dans toutes les cellules d'un même organisme. Elle a fait naître la nécessité d'expliquer comment l'état d'activité peut être transmis de la cellule mère aux cellules filles, ce qui a abouti à l'exploration des mécanismes qui déterminent la structure de la chromatine (Pàldi, 2009).

De façon inattendue, il s'est révélé que c'est la dynamique des mécanismes épigénétiques couplée à leur robustesse qui permet la transmission de l'état d'activité des gènes au cours de la division cellulaire (Pàldi, 2009).

Ce processus est tellement robuste que la transmission de l'état de la chromatine est possible d'une génération à l'autre. L'héritée épigénétique est donc possible grâce aux mêmes mécanismes qui sont aussi à l'œuvre au cours de la différenciation cellulaire.

Remarquons toutefois que l'expression « hérédité épigénétique » réunit tous les phénomènes héréditaires que l'on ne peut pas expliquer par la transmission de l'ADN. Or il existe des phénomènes que l'on peut considérer comme épigénétiques mais qui ne dépendent pas de la chromatine, ni d'un quelconque autre mécanisme de régulation de l'expression génique (Pàldi, 2009).

I.2 L'hérédité au centre de la biologie

Dans le contexte de la théorie de l'évolution, l'hérédité est un concept central. Quels que soient les mécanismes qui décrivent le succès reproductif différentiel d'un individu par rapport à ses congénères, comprendre la manière dont il transmet ses caractères à sa descendance est nécessaire et c'est cette transmission que l'on appelle hérédité (Heams, 2011).

L'étude de l'hérédité est au centre de la biologie pour plusieurs raisons fondamentales.

Tout d'abord, étudier la ressemblance parent-enfant c'est étudier les sources de variation phénotypique (Darwin, 1859).

Charles Darwin et Alfred R. Wallace à proposer le processus d'évolution par sélection naturelle. Ils ont en effet compris que la sélection naturelle ne pouvait conduire à l'évolution d'un trait que si les parents transmettaient leurs caractéristiques à leur descendance (Anne, 2011).

C'est pour cette raison que la question de l'hérédité (la transmission des caractères) est au centre de toute la biologie en général et de la biologie évolutive en particulier.

En effet, on peut légitimement considérer qu'un comportement, donc un caractère acquis, peut être transmis à la descendance, soit individuellement et directement par l'éducation, soit statistiquement par l'effet de la reproduction sociale. (Tomas, 2011).

I.2.1 Divers mécanismes d'hérédité

Depuis la découverte de l'ADN et de ses fantastiques capacités de stockage d'information, la vision dominante de l'hérédité est qu'elle repose essentiellement, si ce n'est exclusivement, sur la transmission de la séquence de l'ADN. C'est ce que j'appelle la vision « séquencique » de l'hérédité qui consiste à réduire l'hérédité à la seule transmission de la séquence nucléotidique de l'ADN (Danchin et al, 2019).

Cependant, de longue date, et surtout depuis le début du troisième millénaire, de nombreuses découvertes ont remis en cause cette vision qui réduit l'hérédité à la seule séquentielle. En effet, il ressort de ces multiples découvertes que la vision séquentielle de l'hérédité et de l'évolution ne permet pas d'expliquer toute la complexité du vivant.

De nombreux arguments permettent aujourd'hui d'affirmer que la ressemblance parent-enfant ne repose pas uniquement sur le transfert de l'information séquentielle mais implique aussi toute une série de processus variés de nature non séquentielle (ou non génétique) (**Bonduriansky et Day, 2018**).

Il s'agit des hérédités épigénétique, culturelle et écologique, Alors que toutes ces formes d'hérédité se transmettent uniquement de parent à enfant (ce que l'on appelle la transmission verticale), l'hérédité culturelle est très originale en ce sens qu'elle est la seule à pouvoir se transmettre verticalement mais aussi horizontalement (entre individus de la même cohorte) ou obliquement (entre individus non apparentés des générations différentes).

I.3 La culture animale

La culture des sociétés animales qui n'ont pas à leur disposition de langage syntaxique est évidemment différente et moins riche que la culture des sociétés humaines. On entend par culture l'ensemble des "acquis" (savoirs ou comportements) que les individus (humains ou non humains) sont capables de transmettre aux autres, processus qu'on appelle l'apprentissage social (**Hinde et Fisher, 1951**).

I.3.1 Un peu d'histoire

En 2014, une convention internationale a reconnu officiellement l'existence de « cultures animales ».

Tout a commencé dans les années 1920 par une histoire de mésange et de bouteilles de lait. À l'époque, des Londoniens découvrent un matin que leurs bouteilles de lait déposées par le livreur devant leur porte ont été décapsulées. Quelques investigations suffisent à démasquer le coupable : il s'agit de petites mésanges bleues. Ces petits oiseaux ont découvert le moyen de faire sauter la capsule des bouteilles en quelques coups de bec pour se délecter de la crème déposée en surface (**Dortier, 2015**).

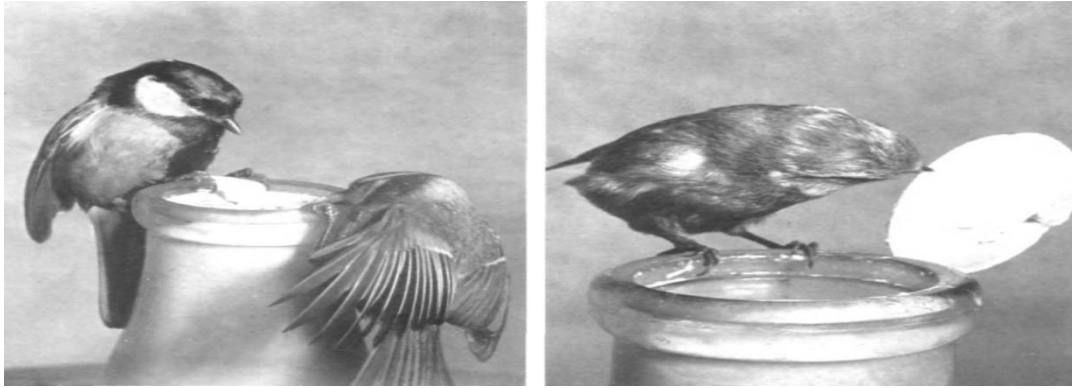


Figure 1: Mésanges ouvrant des bouteilles de lait (Breeze, 1950).

En 1953 au Japon, dans un groupe de macaques observé par des primatologues, une femelle eut une idée : laver une patate douce dans un ruisseau avant de la manger. Bientôt ce comportement se répandit dans tout le groupe (à l'exception de quelques "anciens", réfractaires au progrès), puis passa à la génération suivante (Kawai et al, 1992).



Figure 2 : Les macaques de Koshima lavent les patates douces à l'eau de mer (Fléaux, 2002).

I.3.2 Une définition centrée sur les invariants du processus culturel

La culture est quelque chose qui est appris depuis les autres. Ainsi, le phénomène culturel est intimement lié à la question de l'apprentissage social.

La culture animale se focalisait sur les patrons de variation comportementale entre populations. Par exemple, pour une tâche donnée, les individus d'une population se comportent d'une certaine manière (utilisation de pierres pour casser des noix) alors que dans

d'autres populations leurs congénères se comportent différemment (utilisation de bâtons pour casser des noix).

Il fallait bien entendu aussi démontrer que ces variations sont effectivement transmises entre les individus par apprentissage social, c'est-à-dire par apprentissage à partir des autres (Von Frisch, 1974).

I.3.3 Une définition de la culture transposable à toutes les espèces

Une nouvelle définition de la culture qui associe à cette approche centrée sur les patrons de variation (les traditions) une étude des propriétés de l'apprentissage social sous-jacent afin de vérifier que cet apprentissage social génère effectivement l'émergence de comportements communs au sein d'une même population, mais variables entre populations (Danchin *et al.*, 2018).

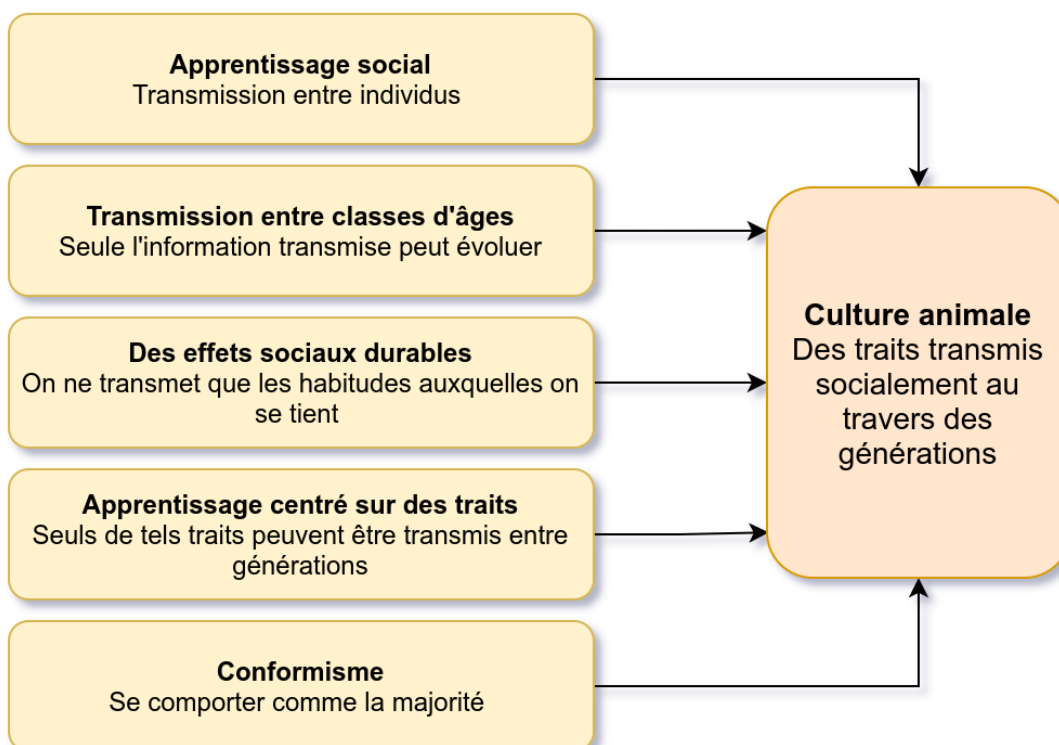


Figure 3 : Les cinq critères permettant d'affirmer qu'un trait est transmis culturellement (Danchin *et al.*, 2018).

I.3.4 La transmission culturelle de comportements

Il y a plus de soixante ans, Kinji Imanishi proposa l'idée que, si les animaux peuvent apprendre les uns des autres, ils vont inévitablement développer des comportements différents dans différentes populations, aboutissant à l'existence de variations 'culturelles' à l'intérieur d'une même espèce. C'était une hypothèse simple, mais tellement en avance sur son temps que peu de chercheurs occidentaux y prêtèrent attention.

Et c'est seulement récemment que la notion de cultures animales est devenue un sujet de recherche importante (**Waal, 2013**).

On appelle transmission culturelle un apprentissage social d'informations ou de comportements à partir d'individus de la même espèce.

Les traits culturels peuvent être transmis verticalement (des parents à la descendance), de façon oblique (d'une génération précédente à des individus plus jeunes mais selon un modèle non parental), ou horizontalement (entre individus non apparentés de classes d'âge similaire ou entre générations (**Garland *et al.*, 2013**)).

Chez les animaux, surtout les Vertébrés, certains comportements peuvent être qualifiés de « culturels ». Ils résultent d'une transmission au sein d'une société d'individus vivant en commun : les comportements ainsi transmis ne sont pas déterminés génétiquement, mais appris au contact des congénères. Ceci a pu être mis en évidence chez les singes, les oiseaux, les cétacés, les rats, mais aussi chez les bourdons.

I.3.4.1 Utilisation des outils et culture animale

Les corbeaux de Nouvelle-Calédonie (*Corvus moneduloides*) fabriquent des fourchettes à escargots et des harpons en décortiquant des brindilles ou en découpant des feuilles (très dures) du pin *Pandanus* auxquelles ils donnent la forme voulue. Ils emportent leur outil qui n'est donc pas à usage unique (**Fléaux, 2002**).

Les corbeaux de Tokyo défraient la chronique : ils déposent des noix sur la chaussée pour les faire écraser par les voitures et des cailloux du ballast sur les rails de chemin de fer pour les faire exploser.



Figure 4 : Corbeau de Nouvelle-Calédonie avec un crochet (Fléaux, 2002).

I.3.4.2 L'outil chez les mammifères

Chez les mammifères, il y a utilisation de pierres pour casser des noix (chimpanzés et capucins) ou des coquillages (loutre de mer). Les chimpanzés en captivité utilisent des baguettes pour atteindre des objets, éventuellement vont même les enfiler pour en faire une plus longue (Köhler). Dans la nature ils utilisent des baguettes préparées pour de nombreuses tâches comme la pêche aux termites ou aux fourmis, des éponges végétales pour récupérer de l'eau. C'est Jane Goodall qui a vu la première fois les chimpanzés sauvages utiliser des baguettes.



Figure 5 : Chimpanzé utilisant une baguette pour pêcher les fourmis (Fléaux, 2002).

I.4 Génétique comportementale

La théorie de l'instinct supposait que les gènes jouaient un rôle dans le comportement, mais les éthologues ne l'ont concluante.

La génétique du comportement a souvent été très controversée, les éthologues et les sociologues débattant sans fin de l'importance respective du patrimoine génétique (nature) et de l'apprentissage et expérience (culture) sur le comportement (**Bouharmont *et al.*, 2019**).

Dans cette controverse « nature ou culture », la question a été trop souvent formulée en termes pas démontré de manière de tout ou rien, sans tenir compte que l'instinct et l'expérience peuvent intervenir, souvent en interaction complexe, dans le comportement. (**Bouharmont *et al.*, 2019**).

La génétique comportementale traite de la contribution de l'hérédité au comportement. Il est évident que les gènes, les unités d'information héréditaire transmises d'une génération à l'autre, orientent le développement du système nerveux et potentiellement les réactions comportementales que celui-ci régule. Mais, les animaux peuvent aussi se développer dans un environnement social riche et vivre des expériences qui guident leurs comportements. Nous allons étudier l'importance respective de la « nature » et de la « culture » dans le comportement en commençant par l'histoire de la génétique comportementale et en examinant ensuite l'impact de l'expérience et du développement. Nous verrons alors comment génétique et apprentissage interagissent (**Bouharmont *et al.*, 2019**).

I.4.1 La génétique de l'apprentissage

Les premières recherches indiquaient que des différences génétiques pouvaient expliquer des comportements différents entre individus. Des recherches sur diverses espèces animales ont démontré que des hybrides avaient des comportements intermédiaires entre ceux de leurs parents, que ce soit par exemple dans la construction du nid ou les parades nuptiales (**Bouharmont *et al.*, 2019**).

Ces premiers travaux ont confirmé que le comportement pouvait avoir une composante héréditaire, mais n'ont pas identifié les gènes impliqués. Avec le développement de la biologie moléculaire, la génétique du comportement est devenue beaucoup plus précise.

L'apprentissage lui-même être influencé des gènes. Dans une expérience classique, des rats devaient trouver leur chemin dans un labyrinthe comportant de nombreuses voies sans issue et une seule sortie où les attendait une récompense sous forme de nourriture.

Certains rats apprenaient rapidement comment atteindre la nourriture en commettant un minimum d'erreurs, alors que d'autres se montraient beaucoup plus lents dans cet apprentissage. Les chercheurs ont alors croisé entre eux les rats les plus performants pour former une colonie de « champions », et entre eux les rats les plus lents à trouver leur chemin

pour former une colonie des médiocres». Ils ont testé alors les capacités d'apprentissage de la progéniture de chaque colonie (**Bouharmont *et al.*, 2019**).

I.4.2 L'instinct contrôle l'état de préparation à l'apprentissage

Les psychologues croyaient que tous les types de stimulus pouvaient être associés par l'apprentissage et que les animaux pourraient être conditionnés à réagir par tout comportement pouvant être appris (**Bouharmont *et al.*, 2019**).

Ce point de vue a changé. Aujourd'hui, les chercheurs pensent que l'apprentissage en déterminant la nature de l'information qui peut être apprise par le conditionnement. Les animaux peuvent avoir des prédispositions innées à la formation de certaines associations. Par exemple, si un rat se voit offrir un granule de nourriture alors qu'il est exposé aux rayons X (qui déclencheront plus tard des nausées), le rat se souviendra du goût du granule, mais pas de sa taille, et à l'avenir évitera les aliments de même goût, mais mangera volontiers des granules de même taille s'ils ont un goût différent. De même, les pigeons peuvent apprendre à associer la nourriture à des couleurs, mais pas à des sons. En revanche, ils peuvent associer le danger à des sons, mais pas à des couleurs (**Bouharmont *et al.*, 2019**).

Exemples d'états de préparation à l'apprentissage démontrent l'emprise biologique sur ce qu'un animal peut apprendre. En d'autres termes, l'apprentissage n'est possible que dans des limites imposées par l'instinct acquis au cours de l'évolution. Les programmes innés ont évolué parce qu'ils conditionnaient les réponses adaptatives. Dans la nature, la nourriture qui est toxique pour un rat a probablement un goût particulier; donc, devenir capable d'associer un goût à un malaise qui peut se développer des heures après est une manière de s'adapter. Lorsqu'un pigeon mange une graine d'une couleur différente, il peut la distinguer des autres, mais il est inutile de l'associer à un son puisqu'elle n'en émet pas (**Bouharmont *et al.*, 2019**).

Chapitre 02 :

*Apprentissage et intelligence
chez les animaux*

II.1 .Qu'est-ce que l'apprentissage ?

Il est difficile de définir l'apprentissage car ce terme est très galvaudé. Une définition très large pourrait être « L'apprentissage est une modification adaptative du comportement provoquée par l'expérience ». La valeur adaptative signifie que la modification comportementale doit avoir une signification pour l'animal et au final pour la survie de l'espèce. L'apprentissage se constate en mesurant une performance à un moment donné, puis plus tard (**Lenoir,2004**).

L'apprentissage peut être social et concerner un groupe, on parlera alors de transmission culturelle : le comportement appris est transmis de génération en génération. Dans les années 70-80 on avait tendance à séparer apprentissage (par exemple en labyrinthe) et conditionnement (**Lenoir,2004**).

L'apprentissage pourrait être défini comme « le processus ou l'ensemble des processus qui sous-tendent les modifications de comportement survenant à la suite de l'expérience ou du contact avec l'environnement » (**Malcuit et al., 1995**).

Une autre définition met l'accent sur les conséquences de l'apprentissage : « l'apprentissage se traduit par un changement relativement permanent dans notre capacité à effectuer, changement dû à des types particuliers d'expériences » (**Lieberman, 2000**).

Ce changement est le résultat de l'intervention de l'environnement sur le comportement (**Novak, 1996**).

II. 2. Signification évolutive de l'apprentissage

Chaque espèce est en mesure de produire des comportements dits innés lui permettant de s'adapter à son environnement, l'apprentissage est plus adaptatif pour l'individu, et à long terme pour l'espèce. En effet, les espèces parvenant à apprendre peuvent s'adapter à des changements de leur environnement et sont même parfois en mesure de changer l'environnement à partir duquel elles ont appris (**Clément, 2013**).

II.3. Aspects biologiques de l'apprentissage

L'apprentissage ne confère pas obligatoirement un avantage au point de vue de l'évolution. Certains apprentissages sont préprogrammés par l'évolution comme faisant partie du développement normal, certains n'arrivent que dans certaines circonstances, et seuls quelques-uns sont novateurs (**McFarland,2009**).

L'apprentissage peut être limité par la nature de la relation entre le type de renforçateur et le type de réponse à apprendre. On peut observer ces contraintes dans l'apprentissage à éviter les ennemis et celui à éviter la maladie. Il peut aussi y avoir des contraintes sur l'apprentissage suite à la pertinence du stimulus. En d'autres termes, la force associative d'un signal qui a une conséquence donnée dépend partiellement de la nature de la conséquence (McFarland,2009).

Le point de vue biologique de l'apprentissage est que les contraintes sont d'abord innées, tandis que le point de vue psychologique voudrait que les mêmes lois d'apprentissage s'appliquent à tous les animaux. Dans certains cas, ces deux façons de penser donnent des explications différentes des mêmes phénomènes (McFarland,2009).

II.4 Mesures de l'intelligence animale, les divers types d'apprentissages

Depuis **Darwin**, il est admis que les animaux ne sont pas uniquement guidés par leur instinct, mais qu'ils peuvent « raisonner ». C'est ainsi qu'à la fin du 19ème siècle ont été publiés de nombreux écrits sur l'intelligence des animaux domestiques. **Thorndike, en 1911**, dans son livre « **Animal intelligence** », propose d'utiliser des tests pour mesurer l'intelligence des animaux des poissons aux primates ; il s'agit de les placer dans des cages où ils doivent apprendre à trouver leur nourriture ou à sortir (**Lenoir,2004**).

Il conclue que les animaux apprennent par hasard à trouver la bonne solution. Le comportement des animaux est souvent considéré comme rigide et automatique : à un même stimulus l'animal est censé présenter toujours la même réponse. Cela est intéressant lorsque l'environnement est stable, mais cette situation est mal adaptée à un environnement changeant. En fait les conduites présentées par un organisme dépendent souvent de ses expériences antérieures : l'animal modifie son comportement en réponse à des stimulations de l'environnement. S'il mémorise cette modification on dira qu'il a appris (**Lenoir,2004**).

II.4.1 L'apprentissage associatif et non associatif

Selon W. H. Thorpe (1956), les mécanismes sous-jacents aux divers types d'apprentissage observés chez les animaux se réduiraient principalement (**Vauclair, 1992**).

On distingue classiquement les apprentissages non associatifs des apprentissages associatifs. Les premiers sont la conséquence de l'expérience avec une seule catégorie

d'événements, les seconds sont liés à la conjonction de deux (ou plusieurs) événements (Lenoir,2004).

II.4.1.1 Apprentissage non associatif

Les **apprentissages non associatifs** sont des formes d'apprentissage se manifestant soit par l'atténuation soit par l'augmentation d'une réponse comportementale suite à la répétition d'un stimulus(Lansade,2019).

Ce sont des apprentissages simples, où l'animal est exposé plusieurs fois à un unique événement. On en distingue deux types :

II. 4.1.1.1. L'habituation

L'escargot rentre dans sa coquille quand on tape sur la planche où il se trouve. Cette réponse diminue puis disparaît en une douzaine d'essais. C'est un phénomène que l'on appellera habituation. L'adaptation sensorielle et la fatigue musculaire ne peuvent être invoquées car un nouveau stimulus (par exemple le contact d'une baguette sur le pied de l'animal) provoque immédiatement la réapparition de la réponse ; on parle alors de déshabituatation (Lenoir,2004).

Définition : L'habituation se définit par une diminution relativement permanente d'une réponse à la suite de la présentation répétée d'une stimulation, non suivie de renforcement (Vauclair,1992) .

L'habituation existe dans tout le règne animal depuis les protozoaires. Elle existe en réponse à des stimuli non nociceptifs : illuminations, chocs légers, bruits, leurres visuels ou auditifs de prédateurs. Elle n'apparaît pas avec des chocs électriques ou des stimuli douloureux (nociception). Elle se produit généralement quand l'organisme apprend que le stimulus n'a pas de signification particulière pour l'activité en cours. Cela permet l'élimination des réponses inutiles, sinon l'escargot serait toujours dans sa coquille !(Lenoir,2004).

II. 4.1.1.2. Lasensibilisation

Si on pique légèrement la tête de l'aplysie avec une épingle elle va se rétracter légèrement. La répétition du stimulus (à un niveau identique), va entraîner, contrairement à ce qui était observé pour l'habituation, une réaction beaucoup plus forte de rétraction. C'est une réaction qui s'amplifie face à un stimulus d'intensité constante (Lenoir, 2004).

Définition : la sensibilisation est un processus par lequel un stimulus acquiert un pouvoir d'augmentation ou de déclenchement d'une réponse. Dans le premier cas la répétition du stimulus permet la sensibilisation, c'est-à-dire une augmentation de la réponse (l'inverse de l'habituation).

Dans le second cas un stimulus particulier provoque une sensibilisation de l'organisme qui le fait répondre à des stimuli auxquels il ne répondait pas auparavant. La sensibilisation est très facile avec des chocs électriques douloureux : le sujet va par la suite réagir violemment à une grande variété de stimuli auparavant anodins. Par exemple un rat qui a reçu un petit choc électrique réagira ensuite à tout stimulus qui normalement le laisserait indifférent(**Lenoir,2004**).

La sensibilisation est le phénomène inverse : l'animal réagit davantage. Si l'on fait suivre chaque toucher d'un violent courant d'eau, l'aplysie réagira en se rétractant davantage au toucher.

II.4.1.2 Apprentissage associatif

L'étude de l'apprentissage animal en laboratoire a longtemps été dominée par des expériences sur le conditionnement. Cette domination a été combattue par les critiques, qui se plaignent que les expériences de conditionnement sont étroites, artificielles et insignifiantes et, en tant que telles, passent à côté de ce que les animaux sont adaptés pour apprendre , Il ne s'agit pas d'insister sur le fait que l'apprentissage associatif est la seule forme d'apprentissage, ni même la plus importante, chez les vertébrés(**Mackintosh ,1999**)

II.4.1.3 Apprentissages cognitifs

Processus par lesquels un organisme acquiert la conscience des événements et objets de son environnement. Ils supposent l'établissement d'une représentation mentale plus complexe qu'un simple établissement d'habitudes. Les habitudes sont de simples liens stimulus - réponse, elles résultent de réflexes conditionnés courants.

Le passage de l'un à l'autre est possible, par exemple l'apprentissage de la conduite automobile suppose au départ un apprentissage cognitif, qui se transforme peu à peu en une activité automatique et réflexe (**Lenoir,2004**).

II.4.1.3.1 l'insight ou la compréhension soudaine

Dans une cage on dispose des bananes pendues au plafond, l'animal ne peut les atteindre, même en sautant. Il a à sa disposition des caisses. Au bout d'un moment d'hésitation il trouve la solution, il empile les caisses pour attraper les fruits. De même il pourra enfile des baguettes pour aller chercher des fruits hors de la cage.



Figure 6:Le chimpanzé entasse des caisses pour attraper un fruit(Köhler, 1921)

II.4.1.3.2 Imitation et apprentissage par observation

On parle de transmission culturelle lorsque le comportement est modifié par l'observation d'un modèle. On a vu le cas du jeune pinson qui apprend à chanter en imitant les adultes. Cela entraîne la formation de dialectes. L'imitation existe aussi par l'observation visuelle. Exemples :

- habitudes alimentaires : les macaques de l'île de Koshima (Japon).
- Les mères de lagopèdes des saules (Willow ptarmigan, *Lagopus lagopus*) apprennent à leurs jeunes à choisir les bonnes graminées, ainsi il y a une tradition culturelle qui se met en place (Whitfield, 2001).

-D'une manière générale, les oiseaux semblent particulièrement doués pour des innovations alimentaires, en particulier pour s'adapter aux ressources alimentaires fournies par les humains, et ces innovations se répandent rapidement (**Lefebvre, 2001**).

-Des stratégies de chasse semblent aussi apprises chez les orques, par exemple pour s'échouer sur la côte et capturer les otaries (**Fléaux, 2002**).



Figure 7: Stratégie de chasse apprise chez l'orque : s'échouer pour capturer les otaries (**Fléaux, 2002**).

II.5.Mémoire, conscience, intelligence dans le règne animal ?

II.5.1La mémoire

La mémoire est associée très étroitement à l'apprentissage. Elle peut être définie comme "L'ensemble des processus permettant le stockage et la restitution des expériences passées"(**Shettleworth, 2001**).

La mémoire joue un rôle fondamental dans l'intelligence car elle permet à l'individu de faire des comparaisons entre le problème à résoudre et les connaissances acquises par le passé (**Jost, 2014**).

Chez les chimpanzés la mémoire est considérable. Deux sujets qui avaient vécu longtemps ensemble dans un zoo furent séparés pendant cinq ans. Réunis après cette période, ils se reconnurent et manifestèrent une joie intense à se retrouver, notamment en s'embrassant avec effusion (**Delsol,2006**).

II. 5.2 La conscience de soi

A partir des expériences réalisées par (Allup, 1970) sur la reconnaissance dans le miroir par le chimpanzé. Lorsqu'on expose un chimpanzé devant un miroir, il réagit comme s'il était en face d'un congénère, c'est-à-dire qu'il produit divers signaux sociaux (gestes, vocalisations). Après un certain temps, le chimpanzé commence toutefois à manifester des comportements autocentrés, comme, par exemple, examiner des parties de son corps qui sont inaccessibles à l'inspection visuelle directe (Vauclair, 1992).

Dans ce test déjà mentionné, un chimpanzé qui a une longue expérience avec le miroir, est anesthésié et une tache rouge est peinte au-dessus d'une paupière. Évidemment, le sujet ne peut pas prendre connaissance de la tache par d'autres moyens (olfactifs, par exemple), que son image dans le miroir. Après son réveil, le chimpanzé, remis devant le miroir, effectue alors une intense exploration de la tache (Vauclair, 1992).



Figure 8: Test de la tache imaginé par G. G. Gallup pour étudier la « reconnaissance de soi » chez le chimpanzé (Vauclair, 1992).

II.5.3 Cognition animal

Les animaux sont-ils capables d'avoir un comportement cognitif ? En d'autres termes, peuvent-ils traiter l'information et y répondre d'une manière qui suggère une pensée ?

De nombreuses observations le suggèrent (**figure9**), Dans une série d'expériences classiques menées dans les années 20, on a laissé un chimpanzé dans une pièce avec des bananes pendues au plafond et hors d'atteinte. Plusieurs caisses étaient dispersées dans la pièce. Après avoir essayé quelques fois d'attraper les bananes en sautant, le chimpanzé s'est mis à superposer les caisses sous les bananes puis grimper dessus.



Figure 9:la résolution d'un problème un chimpanzé (**Bouharmont et al.,2019**).

Des chercheurs de terrain ont observé japonais apprenaient à laver des pommes de terre et à faire flotter des graines pour les séparer du sable. Des chimpanzés effeuillent une branche d'arbre, l'introduisent dans l'entrée d'une termitière et ramènent ainsi les termites. Ils sont aussi capables de briser la coquille des noix au moyen d'un morceau de bois selon la technique du marteau et de l'enclume (**Bouharmont et al.,2019**).

Plus remarquable encore, les parents paraissent apprendre le procédé à leurs jeunes! Des études récentes ont montré que les chimpanzés et d'autres primates avaient des comportements étonnants constituant des arguments solides en faveur de la cognition chez animaux. Les chimpanzés mangent les feuilles de plantes médicinales lorsqu'ils sont infectés par certains parasites (**Bouharmont et al.,2019**).

Chapitre2 :apprentissage et l'intelligence chez les animauxcadre théorique

Les chimpanzés coopèrent également avec leurs congénères d'une manière qui suggère une compréhension de succès antérieurs. La capacité cognitive ne se limite pas aux primates les corbeaux et autres corvidés montrent également de la perspicacité et une aptitude remarquable à résoudre des problèmes(**figure 10**).

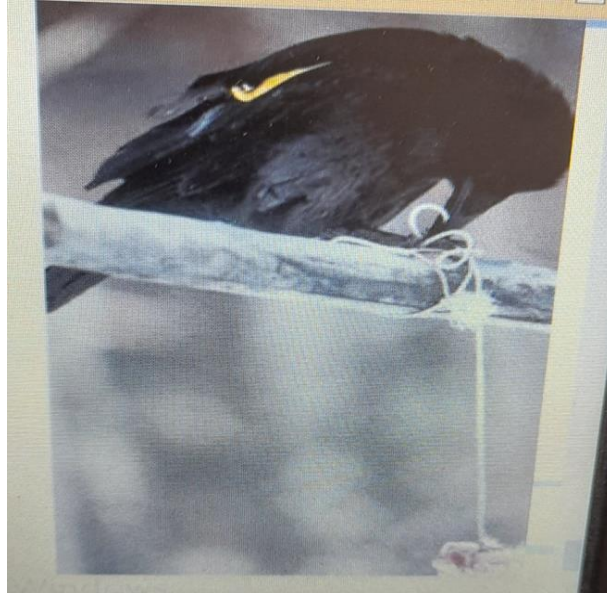


Figure 10 :La résolution d'un problème par un corbeau (**Bouharmont et al.,2019**).

Confronté pour la première fois à un problème particulier, le corbeau a conçu le moyen d'attraper la viande attachée au bout de la ficelle en la tirant le manière répétée bout par bout qu'il bloquait sous sa patte (**Bouharmont et al., 2019**).



*Matériels et
méthodes*

Matériels et méthodes

1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était d'analyser l'effet d'un apprentissage survenu chez les souris lors de leur période de gestation sur certaines caractéristiques neurocomportementales chez leur descendance.

2. Déroulement de l'étude

Avant d'entamer l'étude, toutes les souris femelles des deux groupes ont été placées avec des souris mâles pour permettre leurs accouplements.

Après une période d'une semaine, les souris mâle et femelle ont été séparés à nouveau,

Une fois la gestation de toutes les souris des deux groupes confirmés, les tests ont été entamés chez les souris du groupe d'étude et cela pendant toute la période de gestation.

3. Animaux de l'étude

L'expérimentation a été réalisée sur des souris adultes femelles de variété albinos, âgées de quatre mois élevées à l'animalerie du Faculté des Sciences exacte, Université de Djilali Liabes, avec un poids corporel qui varient de 27.18 gr à 37.20 gr.

Les souris étaient élevées dans des cages en plexiglas de 50 cm x 35 cm x 25 cm de dimensions recouvertes d'une grille comportant un abreuvoir (biberon en polypropylène), le plancher des cages est recouvert de copeaux renouvelés tous les 3 jours.

Les animaux sont nourris avec un aliment complet standard sous forme granulé

3.1 Répartition des animaux de l'étude

L'étude a été réalisée sur 7 souris femelle divisé en 02 lots

Lot 01 : Le groupe d'étude sur qui l'apprentissage a été effectué, constituer de 04 souris femelle

Lot 02 : groupe témoin, constituer de 03 souris femelles, aucun test d'apprentissage n'a été réalisé sur ce groupe



Figure 11: Répartition des animaux de l'étude.

4. Tests d'apprentissages réalisés chez les souris gestantes

4.1 Le teste du labyrinthe

Le test de labyrinthe classique est un moyen simple d'évaluer les comportements des rongeurs tels que la capacité d'apprentissage, la mémoire et l'anxiété (Gasmi, 2018)

Il a été choisi pour cette étude, pour offrir une stimulation continue chez les souris gestantes et forcer un apprentissage toutes au cours de la gestation, en changeant sa disposition au fur et a mesure du déroulement de la gestation (Gasmi, 2018)

Il existe de nombreux tests similaires à celui du labyrinthe, mais ce test est unique car il permet de mesurer de façon rapide le comportement et la psychologie des animaux, notamment des rats ou souris (Serchov *et al.*, 2016).

Certains avantages de cette approche sont que ce test est peu coûteux et rapide ; le test prend généralement environ 10 minutes, et après avoir nettoyé le labyrinthe avec de l'éthanol à 70 %, il peut être utilisé pour tester l'animal suivant (Gasmi *et al.*, 2018)

4.2 Procédure du test

Les animaux doivent disposer d'au moins une semaine pour s'habituer à leur cage, car ils ont tendance à présenter des niveaux d'anxiété élevés à leur arrivée à l'animalerie (**Leo et al., 2014**),

Pendant la période d'apprentissage, une récompense avec un signal olfactif (fromage) a été utilisés pour attirer les souris et les aider à atteindre rapidement la fin de la labyrinthe (le point d'arriver). Cependant, le jour du test, rien n'est laissé au point d'arriver. Cela pour éliminer les facteurs externes et les variables (par exemple, l'odeur) entre les expériences (**Gasmi et al., 2018**).

Le labyrinthe est placé dans une pièce isolée à l'abri de toutes interférences et bruits extérieurs avec une source de lumière blanche de faible intensité (**Gasmi, 2018**).

L'expérimentateur doit éviter de faire des bruits excessifs pendant le test et de porter des produits à forte odeur car cela pourrait agir comme un stimulus anxiogène pour les souris. il doit rester aussi loin que possible de la boîte et hors de vue de l'animal d'essai (**Gasmi, 2018**).

Les souris sont transférées dans leurs cages d'accueil à la salle de test comportemental pendant au moins 60 min avant l'expérience (**Gasmi, 2018**).

Ils sont ensuite placé dans le labyrinthe et autorisés à se déplacer librement dans le pendant 10 min (entre le point de départ et d'arriver) (**Gasmi, 2018**).

Après chaque essai, toute l'urine et les matières fécales sont éliminées et le labyrinthe est nettoyé avec de l'éthanol à 70% (**Gasmi, 2018**).

L'analyse du comportement de l'animal dans le labyrinthe se fait par une caméra placée au-dessus. Les vidéos enregistrées peuvent être analysées par un logiciel informatique automatisé (**Gasmi, 2018**).

La durée nécessaire à l'animal pour se déplacer du point de départ au point d'arrêt (heure d'arrivée) est enregistrée. Si l'animal met beaucoup plus de temps pour arriver au point d'arrêt, ce retard peut s'expliquer par des facteurs externes qui entraînent une diminution de la cognition (**Gasmi, 2018**).

L'arrivée est déterminée par le moment où la souris atteint le point d'arrêt et y reste ensuite pendant au moins 10 secondes (**Gasmi, 2018**).

Ce même teste a été réalisé chez toutes les souris gestantes du groupe d'études et cela pendant toute la période de gestation (Gasmi, 2018).

La disposition du labyrinthe a été modifié chaque fois que toutes les souris avaient mémorisé le chemin le plus court pour aller du point de départ au point d'arrivé (Figure 12).



Figure 12: Labyrinthe utilisé lors des tests sur les souris gestantes.

5. Tests d'apprentissages réalisés chez la descendance des souris

Après leurs mises bas, les souris femelles ont été laissées dans leur cage avec leur descendance pendant une période de 21 jours.

Après cette période différents tests comportementaux ont été réalisé chez ces la descendance des deux groupes.



Figure 13: Souris femelle avec sa descendance.

5.1 Évaluation de la mémoire de travail sur un labyrinthe en T

La mémoire de travail est une mémoire à court terme, le labyrinthe en T est particulièrement adapté à l'étude de la mémoire de travail dépendante de la dopamine, car il est moins stressant que d'autres tests, par exemple les tests basés sur le labyrinthe aquatique (**Bezu et al., 2016 et 2017**).

La mémoire de travail spatiale est un processus à court terme où l'information spatiale est codée (**Dudchenko, 2004**) pour influencer le comportement ultérieur.

Jusqu'à présent, seuls quelques paradigmes comportementaux ont été développés pour tester la mémoire de travail spatiale (**Wenk, 2001**). L'un des tests les plus couramment utilisés est le labyrinthe en T, qui se compose d'un bras de départ et de deux bras disposés en forme de T.

Dans ce test, les souris ont intrinsèquement tendance à changer de bras lors d'essais consécutifs, ce qui suggère qu'il se souviennent du premier bras visité, ce qui est appelé « alternance spontanée » (**Lalonde, 2002**).

Cette tendance peut être renforcée en appâtant les bras avec de la nourriture lorsque les animaux sont légèrement privés de nourriture (Figure 14).



Figure 14: Labyrinthe en T utilisé pour tester la mémoire chez la descendance.

5.1.1 Procédure du test

A. L'accoutumance

Les souris sont habituées au labyrinthe en T pendant 02 jours. Au cours de l'accoutumance, les souris sont autorisées à explorer librement le labyrinthe pendant 15 min. Des récompenses sous forme d'aliment sont disponibles pendant l'accoutumance.

Au cours des deux premiers jours, de la nourriture est placée dans le labyrinthe à une courte distance les unes des autres afin de permettre aux animaux d'apprendre que de la nourriture est disponible et de les motiver à avancer. Au jour 3, la nourriture est placée uniquement dans à l'extrémité d'un des deux bras à deux (Hussein *et al.*, 2018).

B. apprentissage

Le jour 5 est le premier jour de formation, les animaux sont placés dans le bras de départ et relâchés après 10 secondes (figure 15A).

Pendant l'essai forcé, on place une récompense au bout d'un bras ouvert choisi au hasard, et on bloque le bras opposé (figure 15B).

Dans l'essai suivant, on ouvre les deux bras mais on n'appâte que le bras opposé du bras appâté pendant l'essai forcé (Figure 15C) (Hussein *et al.*, 2018).

Après la fin de chaque essai les souris sont transférées dans leur cage d'accueil jusqu'au début du prochain essai (intervalles inter-essais de 5 min).

Après la sélection du bras non appâté, on applique une procédure d'autocorrection en gardant le bras appâté contenant de la nourriture jusqu'à ce qu'il soit visité, permettant aux souris de modifier son choix. La récompense alimentaire reste à son emplacement jusqu'à ce qu'elle soit trouvée et mangée.

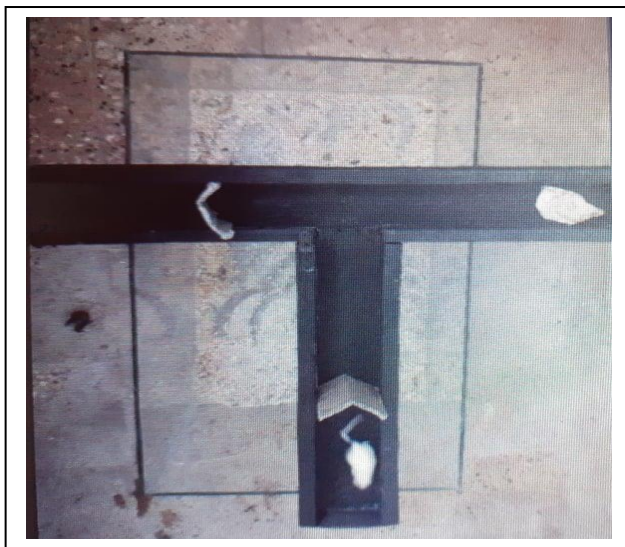
Dix épreuves de ce teste sont effectuées (**Hussein *et al.*, 2018**).

C. Analyse des données du test

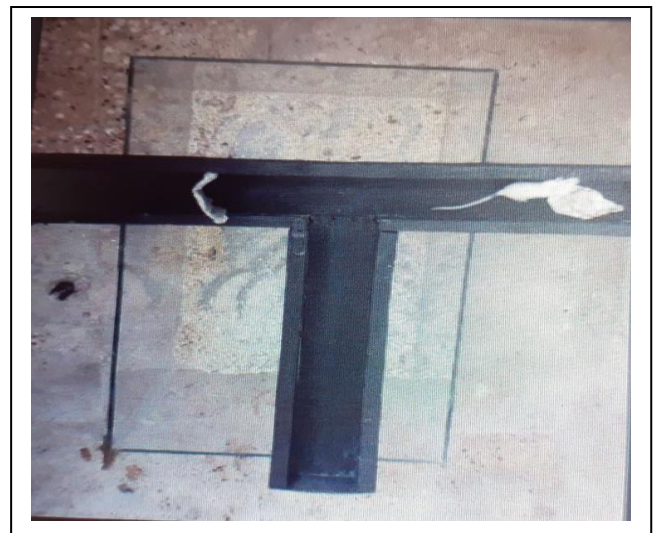
Le teste du labyrinthe en T permet d'analyser deux paramètres de mémoire à court terme.

L'erreur de mémoire de travail qui est la visite d'un bras sans appât (chaque visite répétée est considérée comme une erreur de mémoire de travail).

Il permet aussi de calculer l'indice de mémoire de travail qui est le nombre de choix corrects sur le nombre d'essais totaux (**Hussein *et al.*, 2018**).



A. Début du test



B. Bras ouvert appâté



C. Deux bras ouverts, le bras opposé est appâté

Figure 15: Procédure de réalisation du labyrinthe en T.

5.2 Le labyrinthe en croix surélevé

La tâche du labyrinthe surélevé plus est une méthode simple pour évaluer les comportements anxieux chez les rongeurs (**Luciana et al., 2014**).

Le test est effectué sur un appareil en forme de croix avec deux bras ouverts et deux bras fermés (figure 16).

L'animal est autorisé à explorer librement le labyrinthe pendant 5 min tandis que la durée et la fréquence des entrées dans les bras ouverts et fermés sont enregistrées. La tâche est basée sur un conflit approche-évitement, ce qui signifie que l'animal est confronté à une lutte entre une propension à explorer un nouvel environnement et une peur inconditionnée des espaces hauts et ouverts.

Par conséquent, une forme d'anxiété est caractérisée par un évitement accru des bras ouverts (Luciana *et al.*, 2014).



Figure 16:Le test du labyrinthe en croix surélevé.

5.2.1 Procédure du test

La souris est placée dans le carré central du labyrinthe face à l'un des bras ouverts, de préférence celui opposé à l'expérimentateur.

Après 5 min d'exploration libre, la souris peut être déplacée hors du labyrinthe et remise dans sa cage d'origine. L'urine et les matières fécales doivent être retirées et le labyrinthe entièrement nettoyé avec de l'éthanol à 70 % pour éliminer toute odeur résiduelle de la première souris. Ensuite, les souris suivantes sont soumises au test (Luciana *et al.*, 2014).

5.2.2 Analyse des données des tests

Plusieurs paramètres peuvent être prise en compte lors de l'analyse du résultat du teste en croix surélevé.

Le nombre d'entrées en bras fermés et temps passé en bras fermés : Mesures de la locomotion totale sur le labyrinthe tout au long de l'expérience (**Carola *et al.*, 2002 ; Walf et Frye, 2007**).

Le nombre d'entrées en bras ouverts et temps passé dans ce bras qui peuvent être utilisées comme mesures inverses de l'anxiété, c'est-à-dire qu'une réduction de l'évitement des bras ouverts reflète des niveaux d'anxiété inférieurs (**Carola *et al.*, 2002 ; Walf et Frye, 2007 ; Griebel *et al.*, 1993**).

La fréquence et la durée du plongement de la tête (mouvement de la tête vers le bas sur les bras ouverts) et de la posture d'étirement (posture tendue avec la tête et deux ou trois pattes sur le bras ouvert et rétraction à la position précédente) peut être une mesure directe de l'anxiété cela représente un comportement d'évaluation des risques c'est-à-dire qu'un comportement accru d'évaluation du risque indique des niveaux plus élevés d'anxiété (**Carola *et al.*, 2002; Weiss *et al.*, 1998; Carobrez et Bertoglio, 2005**).

5.3 Test de transition lumière/obscurité

Le test de transition lumière/obscurité est l'un des tests les plus largement utilisés pour mesurer le comportement chez la souris. Le test est basé sur l'aversion naturelle des souris pour les zones très éclairées et sur leur comportement exploratoire spontané en réponse à des facteurs de stress légers, tels qu'un nouvel environnement et la lumière. L'appareil d'essai se compose d'une boîte divisée en une petite (un tiers) chambre sombre et une grande (deux tiers) chambre brillamment éclairée.

Le test de transition lumière/obscurité est rapide et facile à utiliser, sans nécessiter une adaptation préalable des animaux (**Serchov *et al.*, 2016**).

1.3.1 Procédure

La boîte est placée dans une pièce isolée à l'abri de toutes interférences et bruits extérieurs avec une source de lumière de faible intensité.

La souris est placée au milieu de la chambre éclairée. L'expérimentateur reste aussi loin que possible de la boîte et hors de vue de l'animal, La souris est autorisée à se déplacer librement entre les deux chambres pendant 5 min (**Costall *et al.*, 1989**)(Figure 17).

Après chaque essai, toute l'urine et les matières fécales sont retirés et les deux chambres sont nettoyées avec de l'éthanol à 70 %.

Chaque souris est soumise à ce teste une seule fois.



Figure 17:Test de transition lumière/obscurité.

5.3.2 Analyse des données du test

Ce teste permet de mesurer plusieurs paramètres notamment, la première latence pour entrer dans le compartiment sombre et le temps total passé dans le compartiment éclairé sont des indices d'anxiété de l'espace lumineux chez la souris. Les transitions sont un indice d'activité-exploration, en raison de l'accoutumance au fil du temps, La distance parcourue dans la chambre éclairée ainsi que le nombre de transitions peuvent aussi être mesuré dans ce test (**Serchov *et al.*, 2016**).

6. Logiciels utilisés pour les analyses

Les tests réalisés chez les souris gestantes et leurs descendances ont été analysé par une caméra placée au-dessus des différents labyrinthes utilisés.

Les vidéos ont été enregistré directement sur PC grâce au logiciel Camtasia 2018, et puis analyser avec le logiciel Toxtrac version 2.91

Ce logiciel a permis de mesurer la vitesse, la distance, les mouvements et l'exploration des souris pour tous les tests réalisés (Figure 18).

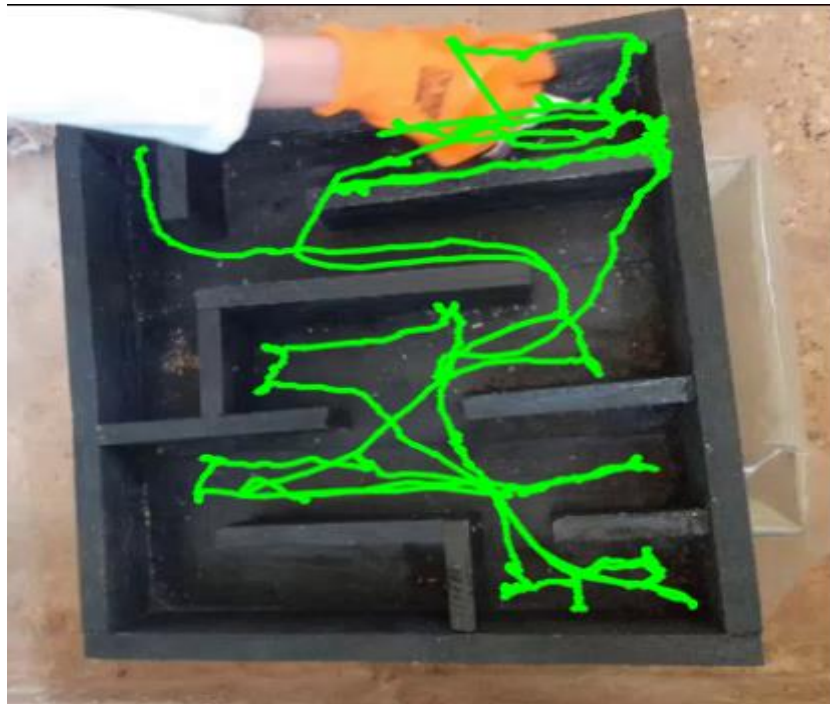


Figure 18:Analyse automatisé des mouvements des souris grâce au logiciel Toxtrac.

7. Analyses statistiques

Pour les analyses statistiques le logiciel IBM Spss version 26 ainsi que le logiciel Microsoft Excel 2019.

Pour les analyses des tests des souris gestantes, les statistiques descriptives ont été appliqué, afin de calculer les moyennes et pourcentage pour chaque essaie.

Des statistiques inférentielles ont été réalisé sur les données collectées lors des tests appliqués sur la descendance.

Pour la comparaison entre les variables de type quantitative le test de Student a été appliqué, alors que pour les variables de type qualitative c'est le test de Khi-deux qui a été utilisé.

Le test de significativité des tests inférentiel était fixé à $P < 0.05$

Les résultats des analyses sont donnés sous forme d'histogramme et graphique à barre.



***Résultats et
Discussion***

Résultats

1. Résultats du test de labyrinthe des souris gestantes

1.1 Les essais et leurs résultats

Les résultats des 15 essais du labyrinthe ont montré des variations dans la réussite du test, pour la majorité des essais les souris gestantes ont réussi l'épreuve, avec une augmentation du niveau d'échec à chaque changement de la forme du labyrinthe(Figure19).

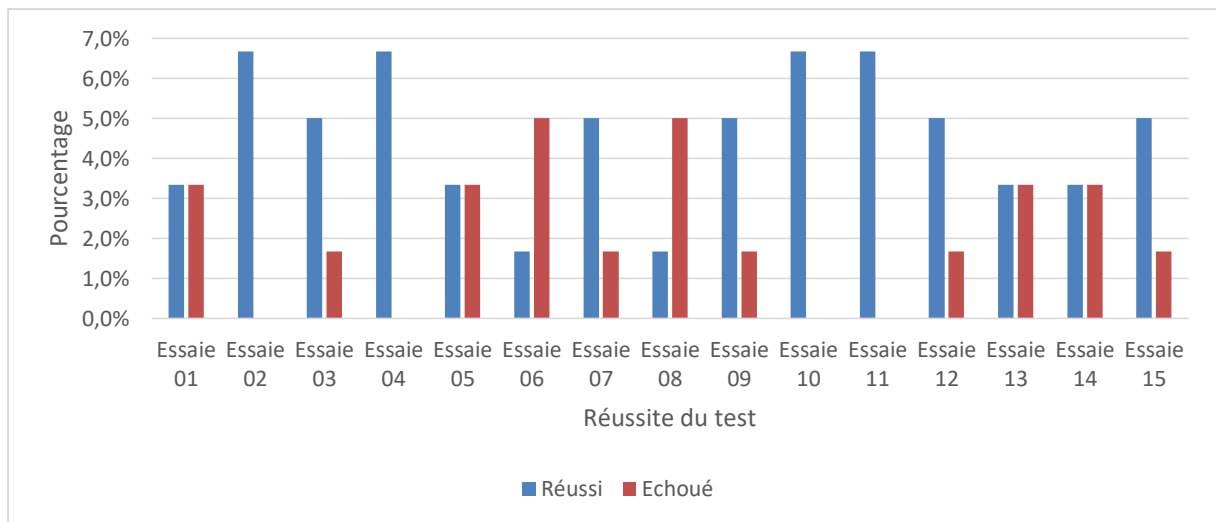


Figure 19:Les résultats du test de labyrinthe réalisé chez les souris gestante.

1.2 La durée de réalisation du test

Concernant la durée de réalisation du test, le temps était répartie entre un minimum de 48 secondes pour l'essai 7 et 5 minutes pour l'essai 8, ces différences dans le temps de réalisation montre une adaptation des souris au changement de la structure du labyrinthe (Figure 20).

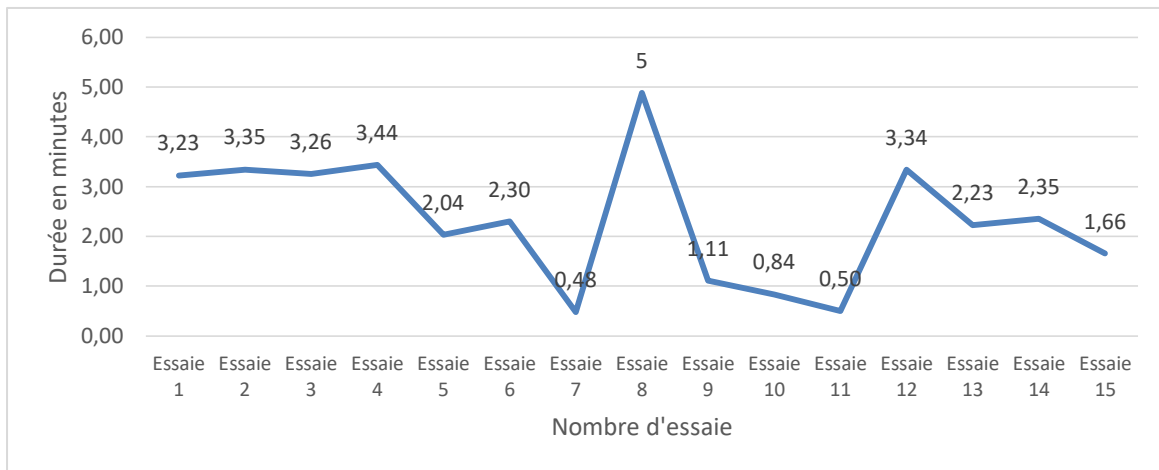


Figure 20: la durée de réalisation du test de labyrinthe pour chaque essaie.

1.3 Vitesse des souris gestantes lors du test

Concernant la vitesse des souris gestantes lors du test, on remarque que la vitesse d’essai 11 est la plus élevée, avec une augmentation du niveau de réussite et une diminution de vitesse dans l’essai 6 avec une augmentation du niveau d’échec (Figure 21).

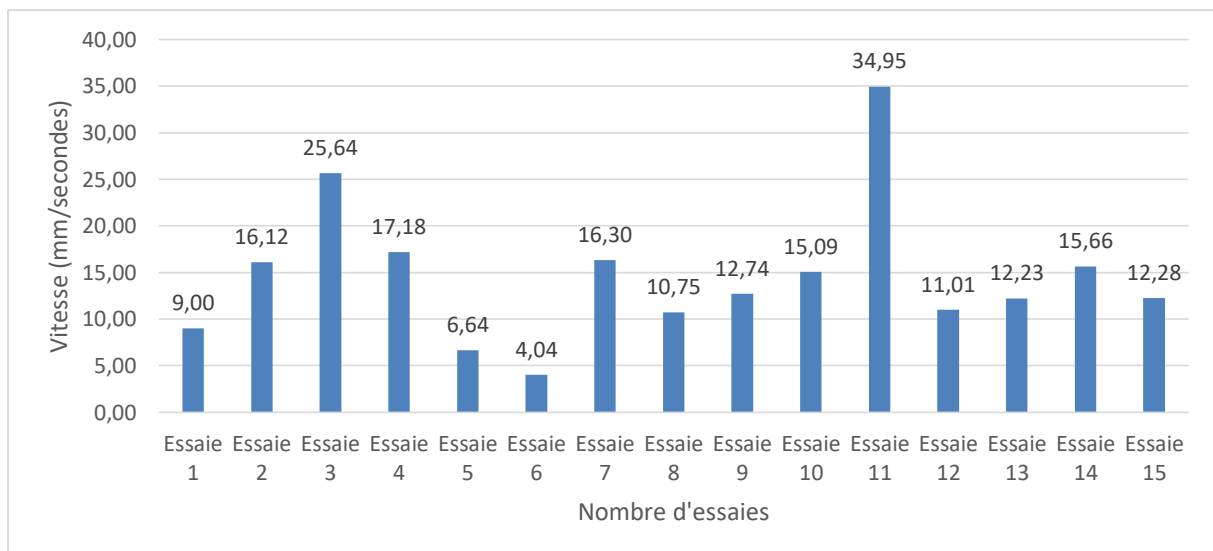


Figure 21: la vitesse des souris gestantes lors du test pour chaque essaie.

1.4 Distance parcourus par les souris gestante lors du test de labyrinthe

Concernant la distance parcourus chez les souris gestantes lors de tests de labyrinthe on remarque une augmentation de cette distance jusqu’à atteindre un maximum pour l’essai 3

puis elle diminue de façon constante jusqu'à atteindre un minimum pour l'essai 11, cette diminution reflète le fait que les souris se sont bien adapté au labyrinthe (Figure 22).

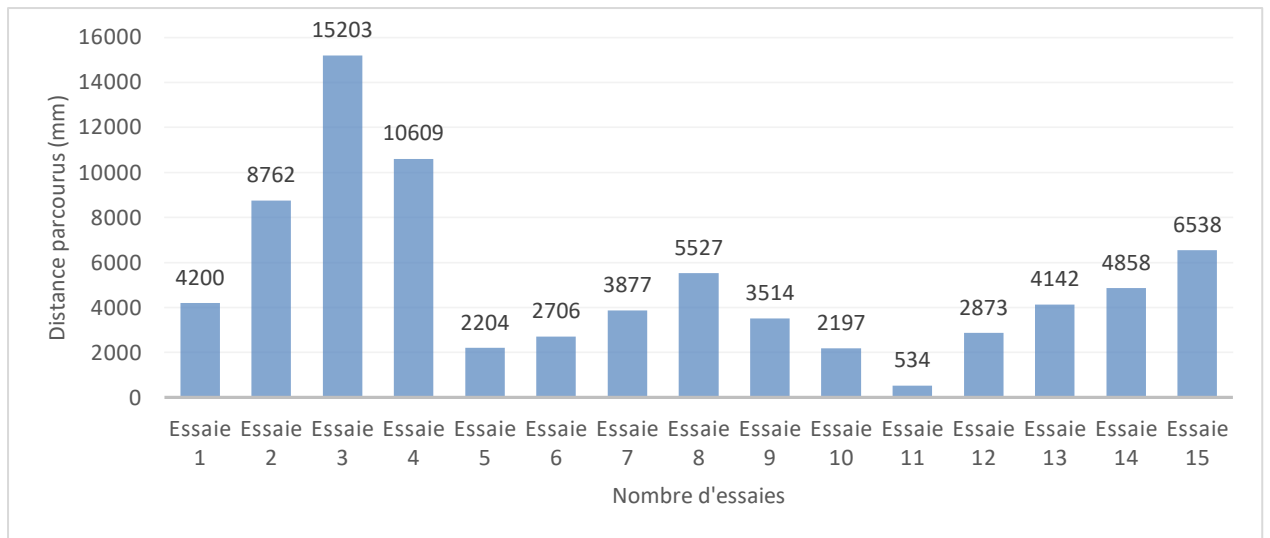


Figure 22: la distance parcourus par les souris gestante lors du test de labyrinthe pour chaque essaie.

1.5 Le taux d'exploration des souris gestantes lors du test de labyrinthe

Concernant le taux d'exploration des souris gestantes lors du test de labyrinthe, les taux élevés était répartie entre 0,60 pour l'essai 3 et un maximum de 0,68 pour l'essai 4 le minimum était de 0,11 pour l'essai 11, cette diminution du taux d'exploration a débuté après l'essai 4, montrant que les souris s'était bien adapté au labyrinthe et ses recoins (Figure23).

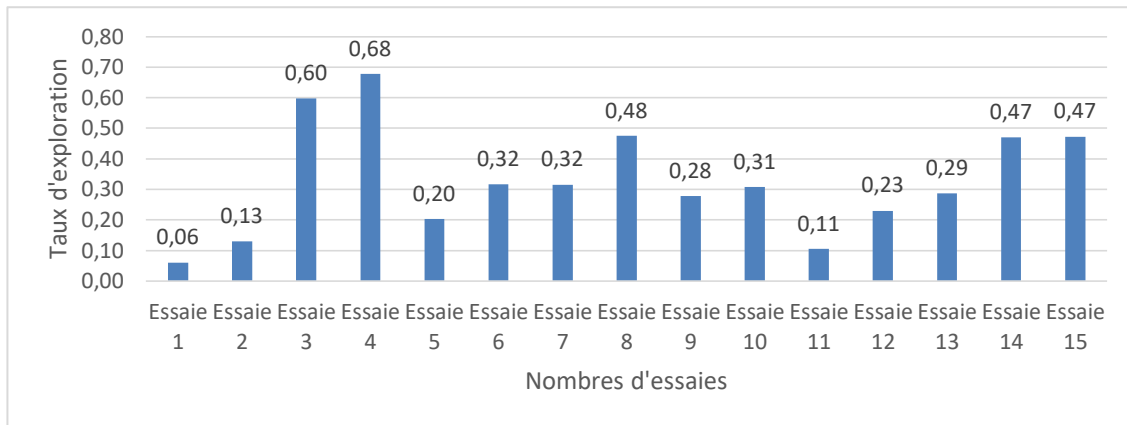


Figure 23: Le taux d’exploration des souris gestantes lors du test de labyrinthe pour chaque essaie.

2. Résultats des tests réalisés sur la descendance

2.1 Résultat du teste T

2.1.1 Comparaison de la réussite et l’échec au Test T entre les deux groupes

Concernant les résultats du test T réalisé chez la descendance, on remarque que le nombre d’échec de souris descendante du groupe non soumis à l’apprentissage est plus élevé que le groupe d’étude (35,9% Vs 23,4%).

Par contre le nombre d’essai réussi d’étude, la descendance des souris soumis à l’apprentissage était plus élevé comparé au groupe témoin, ces différences était statistiquement significatif $P=0.04$ (Figure24).

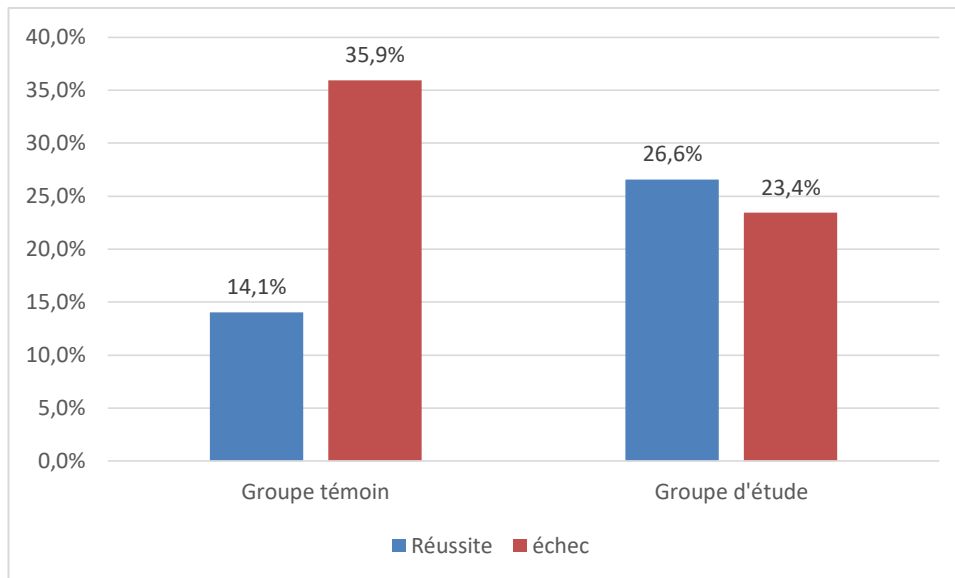


Figure 24 : Comparaison de la réussite et l'échec au test T entre les deux groupes.

2.1.2 Erreurs de mémoire commise par les deux groupes

Concernant Le nombre d'erreurs de mémoire commise lors du test T, la moyenne d'erreurs commise lors de tous les essais du groupe témoin était plus élevée 2,87 comparée aux groupe d'étude 1,87 (Figure 25).

Et pour l'erreur de mémoire de travail, là aussi le groupe témoin avait visité plus de fois le bras sans appât 23 comparer au groupe d'étude et cela au cours de tous les essais réalisées 15 (Figure 26), Cette différence est là aussi statistiquement significative $P=0,04$.

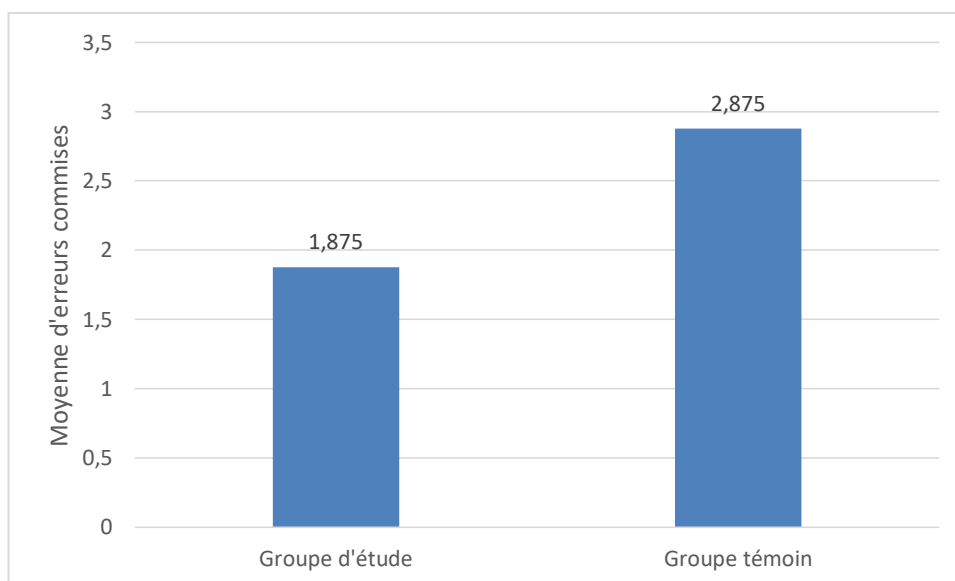


Figure 25: La moyenne d'erreurs commise lors de tous les essais entre les deux groupes

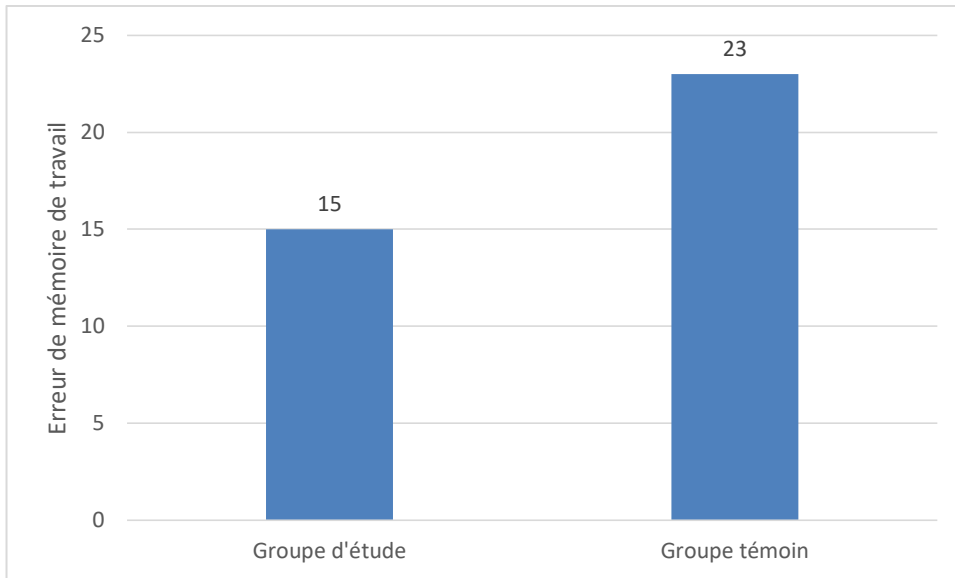


Figure 26 : L'erreur de mémoire de travail entre les deux groupes.

2.1.3 Comparaison des indices de mémoire de travail

Concernant l'indice de la mémoire de travail, qui est le nombre de choix corrects sur le nombre d'essai total réalisé, là aussi le groupe étude a eu un indice de mémoire plus élevé que le groupe témoin 0,28 contre 0,44, Cette différence n'était cela ne dit pas statistiquement significative $P=0.23$ (Figure 27).

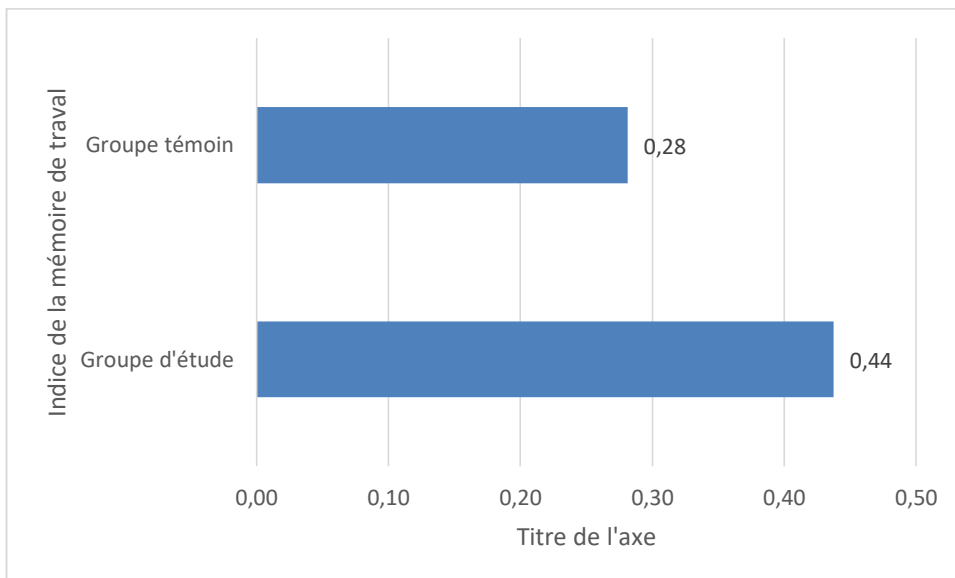


Figure 27: Comparaison des indices de mémoire de travail entre les deux groupes.

2.2 Résultats du test en croix surélevé.

2.2.1 Comparaison du temps passé dans les bras ouverts et fermés pour les deux groupes

Concernant le temps passé dans les bras ouverts et fermés pour les deux groupes lors du test en croix, le temps passé dans le bras fermé pour le groupe témoin était plus élevé 4,01 min comparé au groupe d'étude 3,17 min. Alors que le temps passé dans le bras ouvert était plus largement supérieur pour la descendance du groupe d'étude 1,42 min comparé à la descendance du groupe témoin 0,54 s (Figure 28).

Cette différence n'était pas statistiquement significative $P=0.07$.

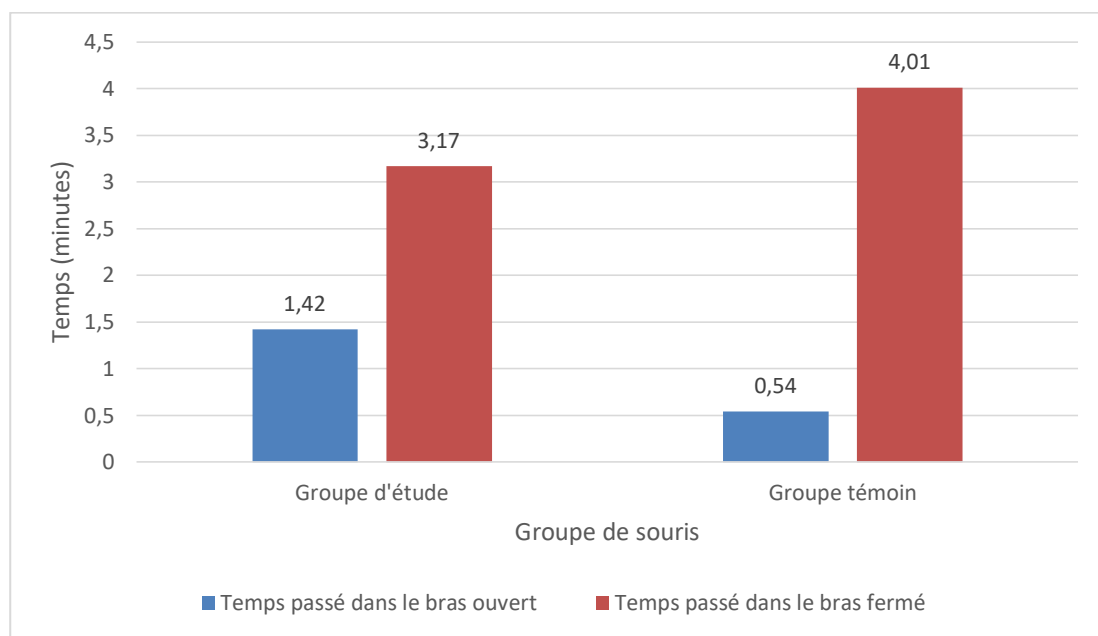


Figure 28: Comparaison du temps passé dans les bras ouverts et fermés pour les deux groupes

2.2.2 Comparaison du nombre d'entrée et sortie des bras ouverts et fermés pour les deux groupes

Pour le nombre d'entrée et sortie dans des bras ouverts et fermés pour les deux groupes commises lors du test en croix.

Le nombre d'entrée dans le bras fermé du groupe témoin 10.20 min était égal aux nombres chez le groupe d'étude 10.20 min

Par contre pour le nombre d'entrée dans le bras ouvert, les souris du groupe d'étude avaient eu plus d'entrées 11.10 min comparé au groupe témoin 10.50 min (Figure 29), Cette différence n'était pas statistiquement significative $P=0.615$.

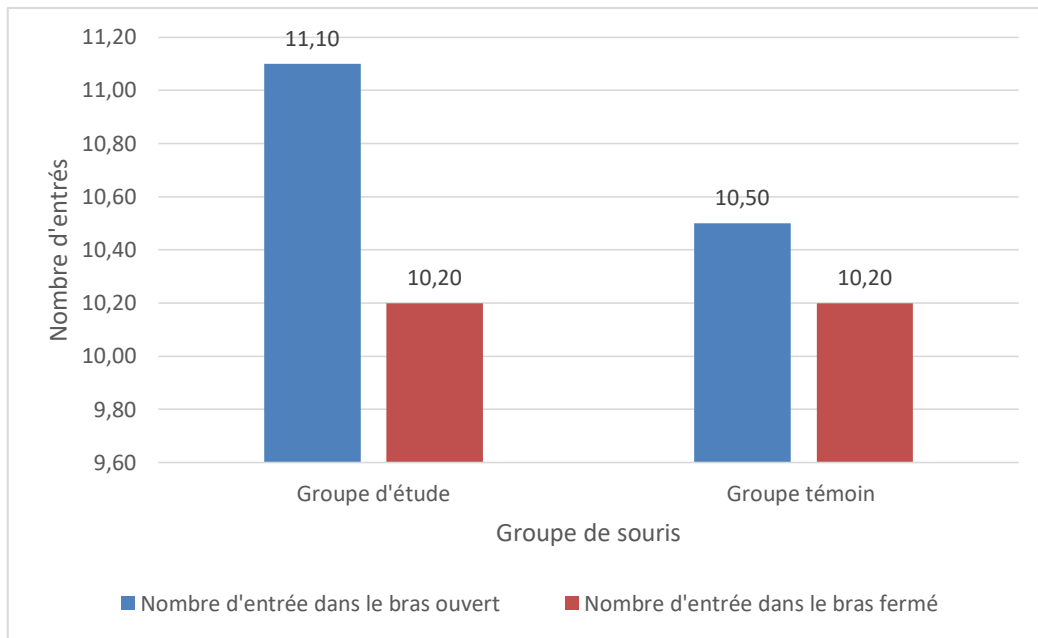


Figure 29: Comparaison du nombre d'entrée et sortie des bras ouverts et fermés pour les deux groupes.

2.2.3 Comparaison de la distance parcourus dans les bras ouverts et fermés

La distance parcourus dans le bras ouvert du groupe d'étude était plus élevée 2911,20 mm comparé à celle du témoin 2607,90 mm.

Et pour la distance parcourus dans le bras fermé c'est cette fois ci celle du groupe témoin qui était plus élevé 4339,90 mm comparé aux groupes d'étude 3330,60 mm (Figure 30), Cette différence n'était cela ne dis pas statistiquement significative $P=0.124$.

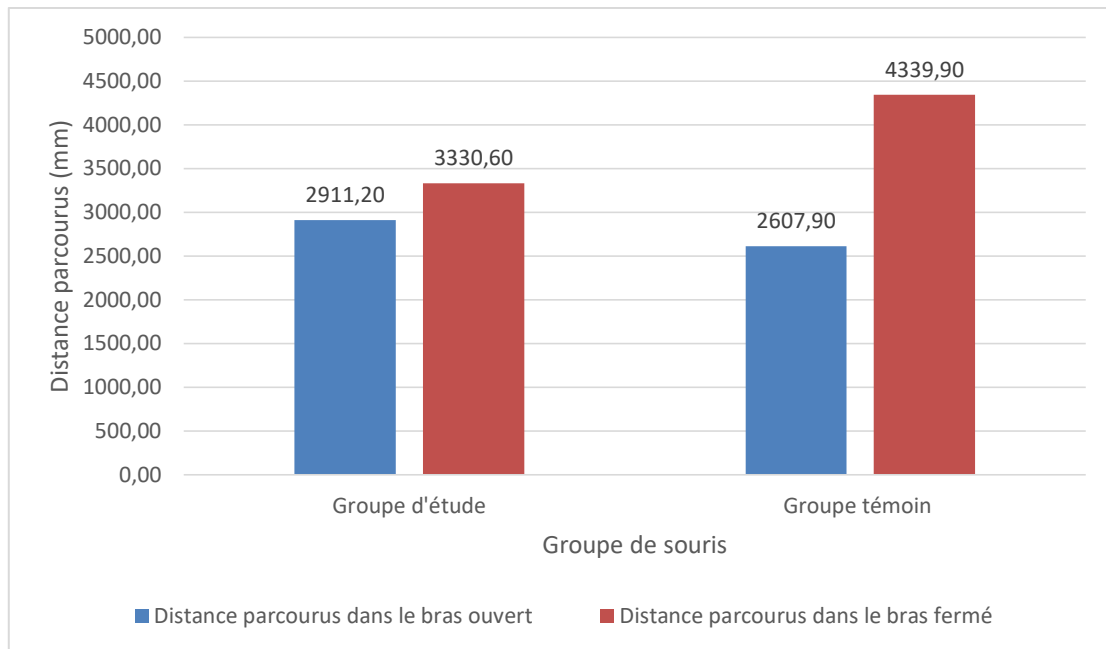


Figure 30: Comparaison de la distance parcourus dans les bras ouverts et fermés.

2. 3 Résultat test de transition lumière/obscurité

2.3.1 Comparaison entre les temps passés dans le compartiment éclairé

Le temps passé du groupe étude dans le compartiment éclairé était plus élevé 03:03 minutes que pour le groupe témoin 02:35min (Figure 31).

Cette différence n'était pas statistiquement significative P=0.58.

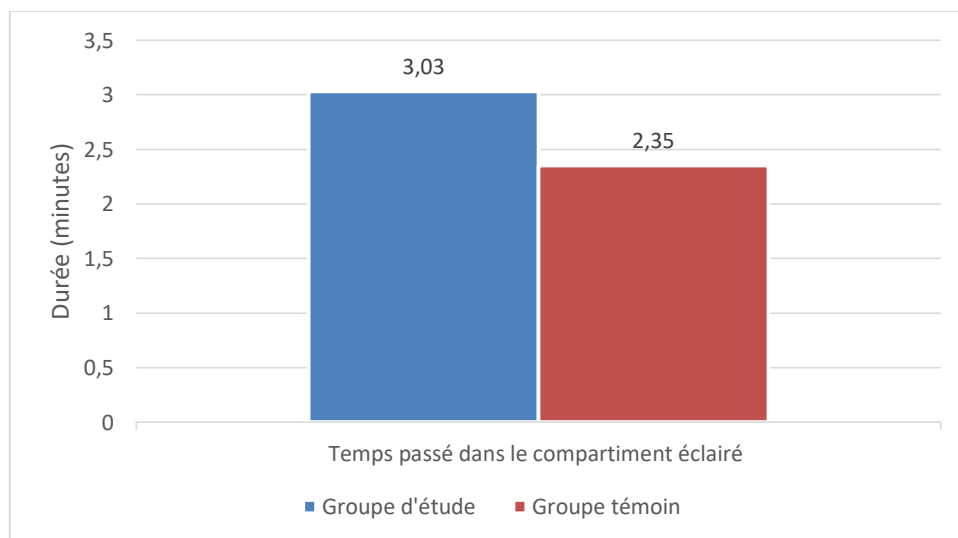


Figure 31: Comparaison entre le temps passés dans le compartiment éclairé.

2.3.2 Comparaison de la distance parcourue dans le compartiment éclairé

En plus du temps passé dans le compartiment éclairé qui était supérieur chez la descendance du groupe d'étude, la distance parcourue dans ce compartiment était là aussi nettement élevée chez ce 6739mm comparé aux groupe témoin 2129mm (figure 32).

Ce résultat était statistiquement significatif $P=0.04$.

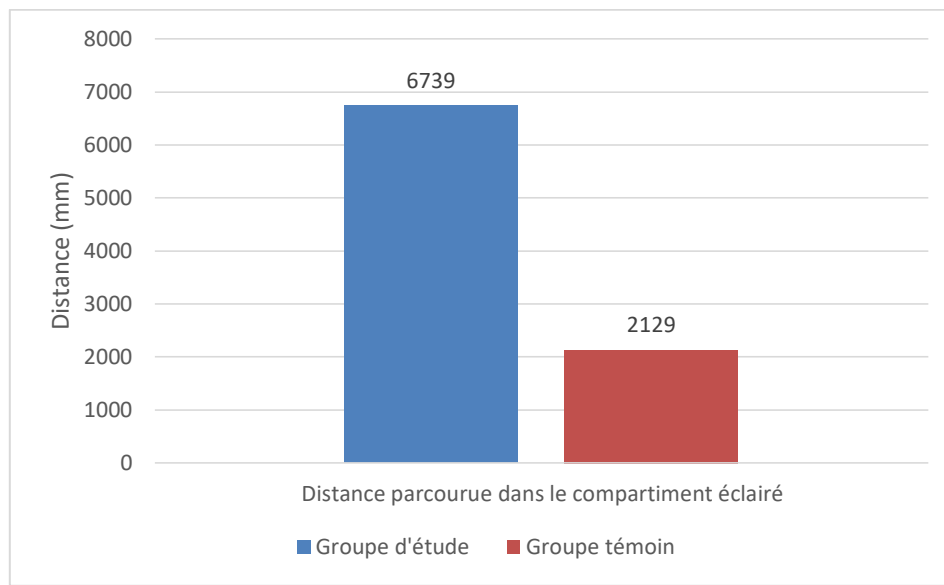


Figure 32: Comparaison de la distance parcourue dans le compartiment éclairé.

2.3.3 Comparaison du temps de latence pour entrer dans le compartiment sombre

Le temps de latence pour accéder au compartiment sombre du groupe témoin était légèrement plus élevé 02 :11 minutes que celui du groupe étude 02 : 01 minutes (Figure33)

Cette différence n'était cela ne dis pas statistiquement significative $P=0.86$

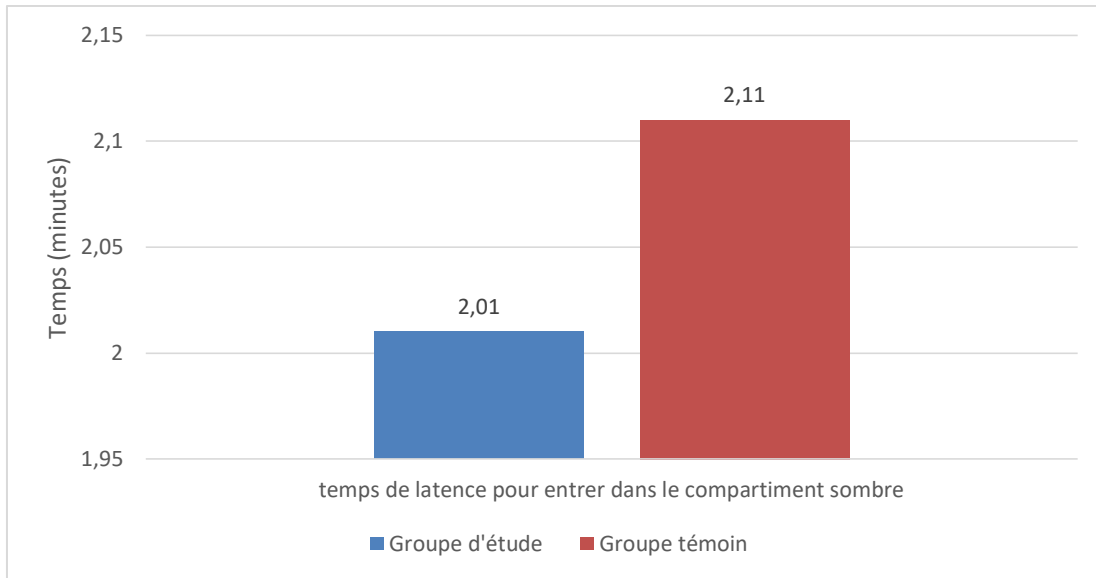


Figure 33: Comparaison du temps de latence pour entrer dans le compartiment sombre.

2.3.4 Comparaison entre le nombre de transitions entre les deux compartiments

Pour les transitions effectuées entre les deux compartiments, la descendance du groupe d'étude avait réalisé plus de transition 5.6 fois comparé au groupe témoin 2.4 fois (Figure34).

Cette différence n'était pas statistiquement significative $P=0.88$.

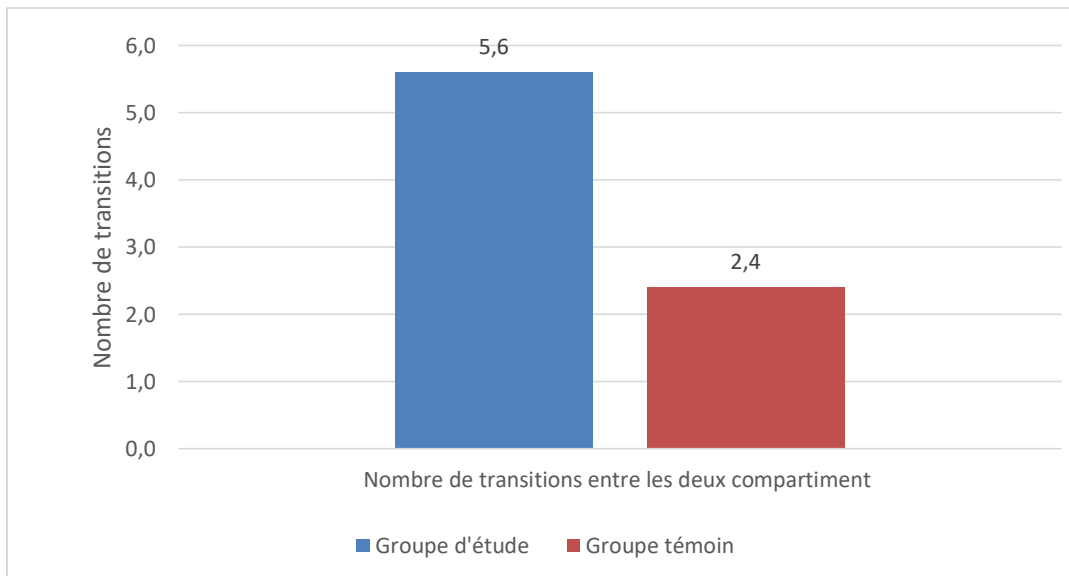


Figure 34: Comparaison entre le nombre de transitions entre les deux compartiments.

Discussion

L'objectif de cette étude était de voir l'impact d'un apprentissage au quel des souris gestantes ont été soumises sur la mémoire et le comportement de leur descendance.

À travers trois tests comportementaux, nous avons évalué, la mémoire, l'anxiété et l'exploration chez la descendance de ces femelles.

Les résultats du labyrinthe en forme de T ont révélé des différences statistiquement significatives entre la descendance des femelles ayant subi l'apprentissage pendant leur gestation et celle du groupe témoin.

Cette différence était particulièrement observée dans le nombre d'erreurs commises, et dans les erreurs de la mémoire de travail ($P < 0.05$).

En sciences du comportement, un labyrinthe en T est un simple labyrinthe utilisé dans les expériences de cognition animale, Il a la forme de la lettre T, offrant aux animaux, généralement un rongeur, un choix simple. Les labyrinthes en T sont utilisés pour étudier comment les rongeurs la mémoire et l'apprentissage des rongeurs fonctionnent en appliquant divers stimuli.

Ces concepts de labyrinthes en T sont utilisés pour évaluer le comportement des rongeurs. Les différentes tâches, telles que la discrimination gauche-droite et l'alternance forcée, sont principalement utilisées pour tester la référence et la mémoire de travail. (Olton, 1979).

Le fait que la descendance du groupe d'étude à commise moins d'erreur lors de ce tests peut être dû à une certaine influence épigénétique qui a été transmise par leur parents.

Les autres différences statistiquement significatives observé dans les comportements des deux groupes étaient dans la distance parcourue lors du test de transition lumière/obscurité, ou les souris descendantes du groupe d'étude avaient passé non seulement plus de temps dans ce compartiment mais avaient aussi parcourus une distance bien plus grande.

Bien que toutes les séquences du génome de la souris aient été déterminées, nous ne connaissons pas encore les fonctions de la plupart de ces gènes. Les techniques de ciblage génique, cependant, peuvent être utilisées pour supprimer ou manipuler un gène spécifique chez la souris. L'influence d'un gène donné sur un comportement spécifique peut alors être déterminée en effectuant des analyses comportementales des souris mutantes. En tant que test de phénotypage comportemental des souris mutantes, le test de transition lumière/obscurité est l'un des tests les plus largement utilisés pour mesurer le comportement de type anxieux

chez la souris. Le test est basé sur l'aversion naturelle des souris pour les zones très éclairées et sur leur comportement exploratoire spontané dans de nouveaux environnements (**Takao et Miyakawa, 2006**).

Le nombre d'entrées dans la chambre lumineuse et la durée du temps passé dans ce compartiment sont des indices d'anxiété de l'espace lumineux chez la souris. Pour obtenir des résultats de phénotypage d'une souche de souris mutantes qui peuvent être facilement reproduits et comparés à ceux d'autres mutants, les méthodes d'essai comportemental doivent être aussi identiques que possible entre les laboratoires. Les différences de procédure qui existent entre les laboratoires, cependant, rendent difficile la reproduction ou la comparaison des résultats entre les laboratoires (**Takao et Miyakawa, 2006**).

Dans notre étude le même test a été réalisé chez les deux groupes et dans les mêmes conditions, et il a révélé des différences qui étaient pour certaines statistiquement significatives, montrant que l'apprentissage subit chez la première génération avait probablement eu une influence sur le comportement de leur descendance.

Pour le test de la croix surélevée, les résultats de notre étude ont aussi révélé des différences dans le temps et la distance parcourus des souris dans le bras ouvert, là aussi les souris descendantes du groupe témoin ont passé plus de temps et traversé une plus grande distance dans le bras ouvert comparé au groupe de souris descendante du groupe d'étude.

Le labyrinthe surélevé plus est un test comportemental largement utilisé pour les rongeurs et il a été validé pour évaluer les effets anti-anxiété des agents pharmacologiques et des hormones stéroïdes, et pour définir les régions cérébrales et les mécanismes sous-jacents au comportement lié à l'anxiété. Lors de ce test, des rats ou des souris sont placés à la jonction des quatre bras du labyrinthe, face à un bras ouvert, et les entrées/durée dans chaque bras sont. Une augmentation de l'activité dans le bras ouverts (durée et/ou entrées) reflète un comportement anti-anxiété (**Walf et Frye, 2007**).

Contrairement à d'autres tests comportementaux utilisés pour évaluer les réponses d'anxiété qui reposent sur la présentation de stimuli nocifs (choc électrique, privation de nourriture/d'eau, bruits forts, exposition à une odeur de prédateur, etc.) qui produisent généralement une réponse conditionnée, le labyrinthe en croix surélevée repose sur la propension des rongeurs envers les espaces sombres et clos (approche) et une peur inconditionnelle des hauteurs/des espaces ouverts (évitement)(**Barnett, 1975**).

À nos connaissances aucune étude n'a tenté d'associer l'apprentissage des parents au comportement de leur descendance, cela dit un certain nombre d'études ont utilisé l'apprentissage conditionnel par la peur.

Les modèles animaux qui ont étudié le rôle des mécanismes épigénétiques dans l'héritage des traits comportementaux à travers les générations le font généralement en soumettant les premières générations à une certaine forme de stress. Les conséquences de cette expérience ancestrale sont ensuite analysées dans les générations descendantes

Par exemple dans le domaine du comportement maternel, la transmission de la qualité des soins maternels a été bien documentée (**Meaney *et al.*, 2007**).

Les soins maternels postnatals de haute qualité reçus par les ratons femelles les amènent à s'engager dans les mêmes soins de haute qualité envers leur propre progéniture.

D'un point de vue physiologique, il a été démontré que le marquage épigénétique via la méthylation de l'ADN du récepteur des glucocorticoïdes dans l'hippocampe et du récepteur des œstrogènes dans diverses régions du cerveau est impliqué dans la façon dont les générations descendantes bénéficiant de soins maternels de haute ou de mauvaise qualité en fonction des soins qu'elles ont elle-même reçu pendant leur développements (**Champagne et Meaney, 2006 ; Weaver *et al.*, 2006**).

Dans le même type d'étude, soumettre des ratons à une mère stressée a entraîné un comportement abusif de ces mêmes ratons envers leurs descendances après leurs gestations et une signature épigénétique altérée autour du facteur neurotrophique dérivé du cerveau dans le cortex préfrontal (**Roth *et al.*, 2009 ; Roth et Sweatt, 2011**).

Cette signature épigénétique altérée a par conséquent entraîné des altérations de l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau. Il convient de noter que les observations ont montré que la progéniture de la seconde génération de la femelle maltraitée avait également une épigénétique altérée autour du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (**Dias *et al.*, 2015**).

Une autre étude a exposé des ratons à une séparation chronique et imprévisible de leur mère au cours des deux premières semaines postnatales (**Franklin *et al.*, 2010**).

Cette perturbation stressante a entraîné des symptômes de type dépressif dans la première génération à l'âge adulte et s'est étendue à la génération suivante malgré des conditions d'élevage normales de la descendance de la première génération de ratons (**Franklin *et al.*, 2010**).

De plus, le statut de méthylation a été modifié dans l'ADN du sperme de la première génération et du cerveau de la deuxième (**Franklin *et al.*, 2010**).

Les chercheurs ont trouvé que les modifications du profil de méthylation des gènes dans le sperme de la première génération de ratons séparé de leur mère étaient accompagnées

de signatures épigénétiques modifiées au niveau des mêmes gènes dans le cerveau de la deuxième génération qui été élevé dans des conditions normales (**Franklin et al., 2010**).

Ces données illustrent comment expériences ancestrales laissent des empreintes sur le comportement, la physiologie et l'épigénome des descendants(**Franklin et al.,2010**).

Un autre exemple de l'hérédité des traits comportementaux provient d'une étude qui a utilisé le stress social de souris mâle pour voir son effet sur les générations descendantes (**Dietz et al., 2011**).

Le stress de défaite sociale chronique a été réalisé ont exposant les souris de l'étude à une nouvelle souris mâle CD1 agressive 10 min par jour, après quoi les souris ont été séparées par une barrière en plexiglas qui permet un contact sensoriel sans autre interaction physique.

Le fait de soumettre ces souris mâles à un stress sociale avant l'accouplement a entraîné chez leurs progéniture un comportement de type dépressif et anxieux, ainsi que des niveaux plus élevés de corticostérone(**Dietz et al., 2011**).

Une autre étude du même type a soumis des souris mâles à un stress chronique pendant 6 semaines avant l'accouplement (**Rodgers et al., 2013**).

Les auteurs ont remarqué que l'expression des gènes a été considérablement modifiée dans le cerveau des descendant de ces souris.

En pointant vers un mécanisme potentiel pour de tels effets sur le système nerveux de cette première génération, les auteurs ont analysé l'expression des microARN dans le sperme des parents et ont découvert que le profil de ces microARN était altéré en raison du stress chronique subi(**Rodgers et al., 2013**).

Bien qu'aucune donnée publiée n'existe actuellement pour suggérer que ce panel de microARN altéré dans le sperme des mâles stressés soit directement responsable des changements d'expression génique dans le système nerveux de leur descendance, il ne serait pas exagéré d'envisager cette possibilité.

Le même groupe de chercheur a montré que le stress gestationnel précoce a des conséquences considérables sur le comportement et la différenciation sexuelle avec un profil de microARN altéré dans le cerveau des descendances qui serait au cœur de ces effets (**Morgan et al., 2011**).

De plus, une étude récente de (**Gapp et al., 2014**) a montré que les ARN sont impliqués dans la transmission de caractères induits par l'environnement aux générations descendantes.

En utilisant une approche combinée de séparation maternelle avec stress imprévisible, les auteurs ont pu montrer que la teneur en ARN, dans la progéniture (la génération qui est directement exposée à la mère stressée), est en fait altérée.

Ces animaux exposés à une mère stressée ont également montré des altérations comportementales et métaboliques qui ont été trouvées de la même manière dans la génération suivante (la génération dont la mère n'a pas été exposé au stress).

D'autres études se sont intéressées à l'environnement des parents et ont cherché à savoir si certains éléments spécifiques dans l'environnement ancestral pourrait être héritée. Cela permettrait aux descendants de naviguer en fonction de ces indices dans leur propre environnement de manière pertinente.

La plupart des preuves de cette spécificité de la réponse des descendants à des signaux dans l'environnement des parents proviennent d'études sur l'apprentissage in utero.

Par exemple une étude a montré qu'en complétant le régime alimentaire d'une souris femelle gravide avec des odeurs de «cerise» ou de «menthe», les générations descendantes présentent une préférence pour ces odeurs (**Todrank *et al.*, 2011**).

En complément de cette préférence comportementale, les chercheurs ont aussi remarqué une augmentation dans le volume des bulbes olfactifs, des glomérules et neurones sensoriels olfactifs.

Dans notre étude nous avons soumis les souris à l'apprentissage pendant leur gestation, en termes d'exposition des générations ancestrales à des signaux environnementaux spécifiques avant la conception et l'effet d'une telle exposition sur la façon dont les descendants pourraient traiter ces signaux, moins de données empiriques existent mais commencent à s'accumuler.

Bien que la majorité des études de ce type se concentrent sur les effets maternels (**Anway *et al.*, 2015 ; Champagne, 2010**) il existe des exemples de transmission du phénotype paternel entre les générations.

Par exemple, la descendance de souris mâles nourries avec un régime pauvre en protéines présente une expression hépatique élevée des gènes impliqués dans la biosynthèse des lipides et du cholestérol (**Carone., 2010**), tandis que l'exposition de rats mâles à un régime riche en graisses entraîne un dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques chez la progéniture femelle (**Ng *et al.*, 2010**).

De plus, le stress prénatal précoce reprogramme la lignée germinale mâle, entraînant une désmasculinisation chez les descendants de ces animaux (**Morgan et Bale, 2011**).

D'autres études se sont intéressées à l'exposition des drogues, en termes d'abus de drogues, la progéniture adulte de rats femelles exposés à la morphine pendant l'adolescence présente une augmentation de l'anxiété (progéniture femelle), une augmentation de l'analgésie induite par la morphine (progéniture mâle) et une sensibilisation comportementale accrue à la morphine (progéniture mâle et femelle) (**Byrnes, 2005 ; Byrnes *et al.*, 2011**).

L'exposition maternelle à la cocaïne diminue la méthylation globale de l'ADN dans l'hippocampe des descendants mâles (**Novikova *et al.*, 2008**) tandis que l'administration paternelle de cocaïne entraîne une altération de la mémoire de travail chez les descendants femelles (**Heet *al.*, 2006**) , une hyperactivité, et une augmentation des échecs dans un labyrinthe en T chez les descendants mâles (**Abel *et al.*, 1989**).

Chez l'humain l'étude de l'exposition environnementale et l'hérédité transgénérationnelle d'une exposition ancestrale reste un domaine très controversé en raison du fait que les études contrôlées ne sont ni réalisables ni éthiques et que les données phénotypiques et biologiques sur plusieurs générations font défaut.

L'un des exemples les plus marquants dans ce contexte est l'exposition à un traumatisme grave chez les parents. Les descendants d'individus exposés à un traumatisme sont plus susceptibles de développer des troubles liés à l'anxiété et à la dépression que les témoins (**Scharf *et al.*, 2007**).

La dépression et l'anxiété maternelles influencent également sur le risque de développer des problèmes psychologique chez la descendance (**Halligan *et al.*, 2004 ; Tillfors *et al.*, 2001**).

Bien que dans les études réalisées chez l'humain le mode de transmission soit difficile à déterminer avec exactitude.

Il est souvent impossible de différencier entre une transmises non génétique par transmission comportementale ou des voies non génétiques et non comportementales telles que la transmission épigénétique.

Étant donné que la plupart des études portent sur les humains analysent une descendance élevée par leurs parents biologiques, une transmission comportementale par le parent ne peut être exclue.

Outre une transmission comportementale, il est essentiel de garder à l'esprit que plusieurs générations sont nécessaires pour soutenir une transmission épigénétique potentielle entre et à travers les générations, ce qui est aussi difficile à réaliser chez l'humain (**Skinner *et al.*, 2008**).



Conclusion

Conclusion

Au cours de la dernière décennie, le domaine de la régulation épigénétique a pris un essor considérable, transformant notre connaissance sur la régulation des gènes et rendant son fonctionnement exponentiellement plus complexe qu'on ne le pensait auparavant.

De plus, notre compréhension de la base neuronale dans la formation de la mémoire s'est fait en parallèle à cette révolution épigénétique, et apparemment chaque mécanisme de plasticité synaptique et d'organisation génétique neuronale précédemment « comprises » a également un nouveau chapitre lié à l'épigénétique à explorer.

Plus surprenant encore, la nouvelle compréhension de la modulation épigénétique a ouvert la possibilité d'un héritage transgénérationnel des traits acquis par le biais du processus de marquage épigénétique dans les gamètes - une idée passionnante mais controversée.

Des exemples d'études existent déjà pour démontrer que des traits comportementaux peuvent être hérités des parents. Cependant, il y a encore besoin de paradigmes comportementaux nuancés et de techniques d'analyse sophistiquées pour ouvrir la voie à une résolution définitive de la question de l'héritage transgénérationnel des traits comportementaux.

A première vue les domaines de l'épigénétique et de l'apprentissage semblent être des événements tout à fait éloignés.

Cela dit beaucoup d'étude récente commence à décrire les mécanismes les mieux compris de la régulation épigénétique et à fournir quelques exemples sur la façon dont une telle régulation peut être utilisée par les neurones pour contribuer à la formation de la mémoire, de plus ces études cherchent aussi à expliquer la façon dont les comportements acquis ou même appris peuvent potentiellement être transmis via les gamètes pour modifier les réponses comportementales à l'environnement dans les générations suivantes.

Depuis le séquençage du génome humain, le terme « épigénétique » est de plus en plus associé à l'espoir que nous sommes plus que la somme de nos gènes. Ce que nous mangeons, l'air que nous respirons, et même nos émotions pourraient-ils influencer non seulement nos gènes mais ceux de nos descendants ?

L'environnement peut certainement influencer l'expression des gènes mais les conséquences transgénérationnelles sont une autre affaire. Alors que l'hérédité des caractères épigénétiques peut certainement se produire combien de caractères transmis est dû à l'environnement et dans quelle mesure cela se produit chez l'homme sont des questions

passionnantes à quel la science cherchera à apporter des réponses au cours des prochaines décennies à venir.

La principale question en suspens n'est pas de savoir si ces effets d'héritage épigénétique se produisent, mais quels sont les mécanismes par lesquels ces changements se produisent.



Références

Références bibliographiques

- 1) Abel EL, Moore C, Waselewsky D, Zajac C, Russell LD. Effects of cocaine hydrochloride on reproductive function and sexual behavior of male rats and on the behavior of their offspring. *J Androl.*1989; 10:17–27. [PubMed: 2708121]
- 2) Adams, J. (2008) Obesity, epigenetics, and gene regulation. *Nature Education* 1(1):128
- 3) Alain Lenoir,2004.Biologie du Comportement - Évolution intelligence animale.
- 4) Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.*2005; 308:1466–1469. [PubMed: 15933200]
- 5) Barnett, SA. *The Rat—A Study in Behavior.*(Univ. Chicago Press, Chicago, 1975).
- 6) *BehavBrainRes.* 2011; 218:200–205. [PubMed: 21138744]
- 7) Bezu, M., Malikovic, J., Kristofova, M., Engidawork, E., Hoger, H., Lubec, G. and Korz, V. (2017). Spatial working memory in male rats: Pre-experience and task dependent roles of dopamine D1- and D2-Like receptors. *Front BehavNeurosci* 11: 196
- 8) Bonduriansky, R., and Day, T. (2018) *Extended Heredity: A New Understanding of Inheritance and Evolution.* Princeton University Press.
- 9) Brandeis M,The ontogeny of allele-specific methylation associated with imprinted genes in the mouse. *Embo J* 1993;12:3669–77. Kafri T, Developmental pattern of gene-specific DNA methylation in the mouse embryo and germ line.*GenesDev* 1992;6:705–14.
- 10) Brian G. Dias, Stephanie A. Maddox, TorstenKlengel, and Kerry J. Ressler (2015)Epigenetic mechanisms underlying learning and the inheritance of learned behaviors. *Trends in Neurosciences* February 2015, Vol. 38, No. 2
- 11) Byrnes EM. Transgenerational consequences of adolescent morphine exposure in female rats:effects on anxiety-like behaviors and morphine sensitization in adult offspring. *Psychopharmacology (Berl).*2005; 182:537–544. [PubMed: 16163528]
- 12) Byrnes JJ, Babb JA, Scanlan VF, Byrnes EM. Adolescent opioid exposure in female rats:transgenerational effects on morphine analgesia and anxiety-like behavior in adult offspring.
- 13) Carobrez, A. P. and Bertoglio, L. J. (2005). Ethological and temporal analyses of anxietylike behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *NeurosciBiobehav Rev* 29(8): 1193-1205

- 14) Carola, V., D'Olimpio, F., Brunamonti, E., Mangia, F. and Renzi, P. (2002). Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behav Brain Res* 134(1-2): 49-57
- 15) Carone BR, et al. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell*.2010; 143:1084–1096. [PubMed: 21183072]
- 16) Céline Clément,, 2013. Conditionnement, apprentissage et comportement humain. Paris
- 17) Champagne FA. Epigenetic influence of social experiences across the lifespan. *Dev Psychobiol*. 2010; 52:299–311. [PubMed: 20175106]
- 18) Champagne, F.A. and Meaney, M.J. (2006) Stress during gestation alters postpartum maternal care and the development of the offspring in a rodent model. *Biol. Psychiatry* 59, 1227–1235
- 19) Costall, B., Jones, B. J., Kelly, M. E., Naylor, R. J. and Tomkins, D. M. (1989). Exploration of mice in a black and white test box - validation as a model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 32(3): 777-785
- 20) D.S. (1979). Mazes, maps, and memory. *American Psychologist*, 34, 583–596).
- 21) Danchin, É., et al. (2018) Cultural flies: conformist social learning in fruit flies predicts long-lasting mate-choice traditions. *Science* 362, 1025-1030.
- 22) Danchin, É., et al. (2019) Early in life effects and heredity: reconciling neo-Darwinism with neo-Lamarckism under the banner of the inclusive evolutionary synthesis. *Phil. Trans. R. Soc. B* 374, 20180113.
- 23) Darwin, C. (1859) *On the origin of species by means of natural selection*. John Murray.
- 24) David McFarland, 2009 .Le comportement animal. Éditeur : De Boeck Supérieur, p .616.
- 25) Dietz, D.M. et al. (2011) Paternal transmission of stress-induced pathologies. *Biol. Psychiatry* 70, 408–414
- 26) Dudchenko, P. A. (2004). An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 28(7): 699-709
- 27) E.C. Garland et al., « Humpback whale song on the Southern ocean feeding grounds : implications for cultural transmission » (2013), *PLoS ONE*, 8, e79422.
- 29) Etienne Danchin ,2011.L'hérédité non génétique.
- 30) Fléaux, Rachel (2002). Cultures, vous avez dit cultures ? *Science et Avenir*. Juin, p. 64-67

- 31) Franklin, T.B. et al. (2010) Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol. Psychiatry* 68, 408–415
- 32) Frans de Waal., « Animal conformists » (2013), *Science*, 340, 437-438.
- 33) Gapp, K. et al. (2014) Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat. Neurosci.* 17, 667–669
- 34) Gasmi, S., Rouabhi, R., Kebieche, M. and Menaceur, F. (2018). Neurotoxicité des pesticides chez les rats. *EUE* 224
- 35) Griebel, G., Moreau, J.-L., Jenck, F., Martin, J. R. and Misslin, R. (1993). Some critical determinants of the behaviour of rats in the elevated plus-maze. *Behav Processes* 29(1):37-47
- 36) Halligan, S.L. et al. (2004) Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biol. Psychiatry* 55, 376–381
- 37) HAWKINS, T. Opening of Milk Bottles By Birds. *Nature* 165, 435–436 (1950).
- 38) He F, Lidow IA, Lidow MS. Consequences of paternal cocaine exposure in mice. *Neurotoxicol Teratol.* 2006; 28:198–209. [PubMed: 16458479]
- 39) Hinde, R. A. et Fisher, J. « Further observations on the opening of milk bottles by birds ». *British Birds*, 1951, vol. 44, no 12, p. 393-396.
- 40) J. Bouharmont, P. H Raven, G. B Johnson , P. L Masson, K.A Mason, J.B Losos, S. R Singer, 2019. *Biologie*. 4e édition française
- 41) Jacques Vauclair, 1992. *L'Intelligence de l'animal*. Paris, p. 497.
- 42) Jaenisch R. DNA methylation and imprinting: Why bother? *Trends Genet* 1997;13:323–9.
- 43) Jean-François Dortier, 2015. *Révolution dans nos origines*. p 75 – 89.
- 44) Jean-Pierre Jost, 2015. *La Communication et l'intelligence chez les animaux*. France.
- 45) Kawai, M., Watanabe, K., et Mori, A. « Pre-cultural behaviors observed in free-ranging Japanese monkeys on Koshima islet over the past 25 years ». *Primate Report*, 1992, p. 143 143.
- 46) Lalonde, R. (2002). The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neurosci Biobehav Rev* 26(1): 91-104.
- 47) Lefebvre, Louis (2001). *L'intelligente cervelle des oiseaux*. *La Recherche*. N° 347, novembre, p. 42-45
- 48) Leo, L. M and Pamplona, F. A. (2014). Elevated plus maze test to assess anxiety-like behavior in the mouse. *Bio-protocol* 4(16): e1211

- 49) Mayer W, Demethylation of the zygotic paternal genome. *Nature* 2000;403:501–2.
- 50) Meaney, M.J. et al. (2007) Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol. Med.* 13, 269–277
- 51) Michel Delsol, 2006. Mémoire, conscience, intelligence dans le règne animal ?. Volume 62, Numéro 1, février 2006, p. 81–90
- 52) Michel Morange, The relations between genetics and epigenetics, a historical point of view, *Ann. New York, Acad. sciences* 2002, p. 55.
- 53) Morgan CP, Bale TL. Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *J Neurosci.* 2011; 31:11748–11755. [PubMed: 21849535]
- 54) Morgan T. Sex limited inheritance in *Drosophila*. *Science.* 1910; 32(812):120-2.
- 55) Morgan, C.P. and Bale, T.L. (2011) Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *J. Neurosci.* 31, 11748–11755
- 56) Ng SF, et al. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature.* 2010; 467:963–966. [PubMed: 20962845]
- 57) Nicholas John Mackintosh, 1999. *Animal learning*
- 58) Novikova SI, et al. Maternal cocaine administration in mice alters DNA methylation and gene expression in hippocampal neurons of neonatal and prepubertal offspring. *PLoS One.* 2008; 3:e1919. [PubMed: 18382688]
- 59) Rassoulzadegan, M. et al. (2006) RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 441, 469–474
- 60) Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001;293: 1089–93.
- 61) Rodgers, A.B. et al. (2013) Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J. Neurosci.* 33, 9003–9012
- 62) Roth, T.L. and Sweatt, J.D. (2011) Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Horm. Behav.* 59, 315–320
- 63) Roth, T.L. et al. (2009) Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol. Psychiatry* 65, 760–769
- 64) Rumbaugh G, Miller CA (2011). "Epigenetic changes in the brain: measuring global histone modifications". *Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. Methods in Molecular Biology.* 670. pp. 263–74. doi:10.1007/978-1-60761-744-0_18. ISBN 978-1-60761-743-3. PMC 3235043. PMID 20967596.

- 65) Scharf, M. (2007) Long-term effects of trauma: psychosocial functioning of the second and third generation of Holocaust survivors. *Dev. Psychopathol.* 19, 603–622
- 66) Serchov, T., van Calker, D. and Biber, K. (2016). Light/Dark transition test to assess anxiety-like behavior in mice. *Bio-protocol* 6(19): e1957
- 67) Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis.* 2010; 31, 27-36.
- 68) Shettleworth, Sara (2001). Animal cognition and animal behaviour. *Animal Behaviour,* 61: 277-286.
- 69) Skinner, M.K. (2008) What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod. Toxicol.* 25, 2–6
- 70) Solter D. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 1984;37:179–83.
- 71) Surani MA, Barton SC, Norris ML. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 1984;308:548–50; McGrath J,
- 72) T. Heamse, P. Huneman, G. Lecointre, M. Silberstein, 2011. *Les mondes darwiniens*. p 41- 58.
- 73) Takao K, Miyakawa T. Light/dark transition test for mice. *J Vis Exp.* 2006;(1):104. Published 2006 Nov 13. doi:10.3791/104
- 74) Tillfors, M. et al. (2001) Social phobia and avoidant personality disorder as related to parental history of social anxiety: a general population study. *Behav. Res Ther.* 39, 289–298
- 75) Todrank, J. et al. (2011) Effects of in utero odorant exposure on neuroanatomical development of the olfactory bulb and odour preferences. *Proc. Biol. Sci.* 278, 1949–1955
- 76) Umlauf D, Imprinting along the *Kcnq1* domain on mouse chromosome 7 involves repressive histone methylation and recruitment of Polycomb group complexes. *Nat Genet* 2004;36:1296–300
- 77) Von Frisch, K. (1974) Decoding the language of the bee. *Science* 185, 663-668.
- 78) Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature.* 1942b; 150: 563–565.
- 79) Waddington CH. The epigenotype. *Endeavour.* 1942a; 1 : 18-20.
- 80) Walf, A. A. and Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protocols* 2(2): 322-328

- 81) Walf, A., Frye, C. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc* 2, 322–328 (2007).
<https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
- 82) Waterland RA, Lin JR, Smith CA, Jirtle RL. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Hum Mol Genet.* 2006; 1;15(5):705-16.
- 83) Weaver, I.C.G. et al. (2006) Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 3480–3485
- 84) Weiss, S. M., Wadsworth, G., Fletcher, A. and Dourish, C. T. (1998). Utility of ethological analysis to overcome locomotor confounds in elevated maze models of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 23(2): 265-271
- 85) Wenk, G. L. (2001). Assessment of spatial memory using the T maze. *Curr Protoc Neurosci* Chapter 8: Unit 8 5B
- 86) Whitfield, John (2001). Mothers hens dictate diet. *Nature Science Update*, 18 juillet
- 87) Wolfgang Köhler, 1921. *L'intelligence des singes supérieurs*. traduit en français en 1931.