



# **Contrôle contextuel des comportements dirigés vers un but : Quel rôle pour l'hippocampe**

Robin Piquet

## **► To cite this version:**

Robin Piquet. Contrôle contextuel des comportements dirigés vers un but : Quel rôle pour l'hippocampe. Neurosciences. Université de Bordeaux, 2023. Français. ⟨NNT : 2023BORD0270⟩. ⟨tel-04696566⟩

**HAL Id: tel-04696566**

**<https://hal.science/tel-04696566v1>**

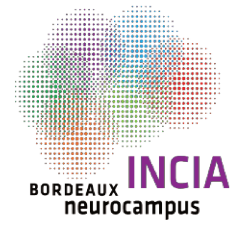
Submitted on 13 Sep 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization



THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE  
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ  
SPÉCIALITÉ NEUROSCIENCES

Par **Robin Piquet**

---

***Contrôle contextuel des comportements dirigés vers un  
but : Quel rôle pour l'hippocampe ?***

---

Sous la direction de : **Shauna PARKES** (CR, CNRS)

Soutenue le **23 octobre 2023**

Membres du jury :

**Francis CHAOULOFF**, DR, INSERM U 1215, Univ. Bordeaux  
**Valérie DOYERE**, DR, CNRS UMR 9197, Univ. Paris-Saclay  
**Sébastien BOURET**, DR, CNRS UMR 7225, ICM Paris  
**Stéphanie TROUCHE**, CR, CNRS UMR 5203, IGF, Univ. Montpellier  
**Shauna PARKES**, CR, CNRS UMR 5287, Univ. Bordeaux

Président  
Rapportrice  
Rapporteur  
Examinatrice  
Directrice de thèse



## REMERCIEMENTS

---

Je souhaite tout d'abord remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce manuscrit. Merci à Francis Chaouloff, Valérie Doyère, Sébastien Bouret et Stéphanie Trouche pour le temps que vous aurez consacré à lire ce travail.

Je tiens aussi à remercier le comité de mi thèse, Wassilios Meissner, Guillaume Ferreira et Anna Beyeler pour leurs précieux conseils qui ont permis à ce projet de grandir et de devenir ce qu'il est. Merci pour vos retours très constructifs et les avis positifs que vous m'avez donnés.

Obviously, I'd like to thank Shauna Parkes, my thesis director without whom I'd never have had the opportunity to do this PhD. A thousand thanks for the trust you placed in me and the wonderful project you gave me and that we built together. Long before talking about science, you're a wonderful and kind person. Always happy to help, to discuss (science or not) and to give advice with a smile, which has boosted my confidence every day for those past four years (and a half). That's everything a young scientist needs to be able to grow in the good direction! It's been a joy to learn from you, to work with you and I hope I've lived up to your expectations, at least a bit. Thank you so much for the freedom you gave me, the freedom to be and the freedom to do. I think (no, I'm really sure) you have infected me with your love for psychology, and I could not be happier to have this virus. I'm not sure I fully appreciate how lucky I've been to work in such an amazing social environment. All your future students will be the lucky ones! I wish you all the best for everything and I know that, thanks to you, I'm ready for the next steps. I will never forget these past four years and I hope we will have the chance to talk about rats' mind and behaviour and the way they think for a long time to come. Thank you.

Je tiens à remercier toute l'équipe DECAD qui m'a accueilli avec bienveillance et gentillesse. Merci à Etienne Coutureau pour l'intérêt porté à mon travail et votre aide précieuse dans son développement. Merci à Mathieu Wolff pour votre positivité et votre optimisme constant. Vous avez su créer au sein de l'équipe une atmosphère incroyable pour permettre à chacun de grandir, tant humainement que scientifiquement. Bien entendu, merci pour tous vos commentaires sur mon régime alimentaire et vos réflexions culinaires sur ce qu'il y avait dans mon assiette. C'était mon petit rituel du midi qui va bien me manquer (ou pas, je ne saurais dire...). Merci à Alain Marchand qui a réussi à me faire aimer python et la programmation, alors que je pensais être une cause perdue. Je suis sûre qu'un jour je pourrai profiter de cet intérêt que vous avez su implanter dans mon esprit. Enfin, merci à Catherine Lemoine qui a (presque ?) réussi à me persuader de la beauté de l'histochimie.

Merci à Stéphanie Caillé-Garnier et Martine Cador, toujours présente pour débattre de tout et de rien. C'est grâce à vous, Martine que j'ai mis les pieds pour la première fois dans un laboratoire de recherche et que j'ai pu par la suite rencontrer Shauna. Merci à vous deux pour les rires partagés, la bonne humeur mais aussi votre disponibilité humaine et scientifique.

Comment ne pas remercier le trio sans qui le labo n'aurait pas survécu, Yoan Salafranque, Angélique Faugère et la Darlot, de son vrai nom Florence, ainsi que Marie-Line. Merci de m'avoir éduqué, moi petit citadin à toute la beauté de la nature et ses noms vernaculaires tentaculaires. Je suis bien content de ne pas avoir retenu la moitié des sottises que vous avez dites car sinon, il n'y aurait plus la place pour rien d'autre dans mon petit cerveau. Merci pour tous ces petits moments partagés autour d'une tasse de café ou autres boissons moins nobles, ainsi que tous ces midis à commenter tout ce que je mange ou tout ce que je fais. Je me demande bien qui vous allez pouvoir embêter dans le futur quand je ne serai plus là ! Mais vous pouvez toujours me contacter si vous avez besoin d'un petit mot gentil dans un moment de grand désarroi, je me ferai un plaisir de vous remonter le moral !

Je tiens particulièrement à remercier Sarah avec qui j'ai vécu toute cette aventure de A à Z. Nous sommes arrivés le même jour dans l'équipe et nous la quittons quasiment le même jour, à un mois d'intervalle. N'est-ce pas de toute beauté ? Merci à toi pour tout ce qu'on a partagé, toutes les joies, les peines, les difficultés, les peurs, les déceptions, les réussites, les échecs, les doutes, les moments qu'on a aimé vivre, ceux qu'on aurait préféré éviter, et tout le reste, s'il reste des choses. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites dans ta future carrière ! Casanier comme je suis, on aura beaucoup d'occasion de continuer à se voir dans cette si belle ville de Bordeaux. Merci pour tout et bonne chance !

Merci énormément à mes autres camarades de bureau, Maria-Carmen et Nuria. Votre énergie positive et vos sourires ont éclairé notre vie dans ce petit bureau carré, à Sarah et moi. Promis Mari, je ferai une de ces délicieuses recettes venant du livre que tu m'as offert avant de partir ! Merci à toi aussi Giulia pour tous les bons moments partagés à Perrens. A entendre ton rire, je savais que j'allais passer une bonne journée ! Félicitation pour ta réussite et ne t'inquiètes pas, en un coup de train tu pourras venir revenir à Bordeaux quand tu seras nostalgique !

Merci aux autres doctorants et post-doc de l'équipe, Yacine, Alessandro, Hadrien et Lachlan. Vous avez su amener une nouvelle énergie dans l'équipe, tant scientifiquement qu'humainement et un brin de folie. Merci pour ces petits moments partagés autour d'une bière, surtout vers la fin. Cela m'a permis de souffler un peu et de trouver l'énergie pour aller jusqu'au bout. Pour les petits nouveaux, la prochaine génération qui nous remplace, Florence,

Juan-Ma et (bientôt) Louis, courage ! Le chemin sera long mais la destination est belle. Il paraît d'ailleurs que c'est le voyage qui compte, tout ce que je peux dire, c'est que ça a été le cas pour moi !

Merci à tous les étudiants de M2 (particulièrement Léa Caverzan) qui arrivaient tel un troupeau en ce mois de janvier si terrible ! Chaque année, le labo reprenait vie quand vous arriviez et grâce à vous, on avait un peu l'impression de passer l'hiver au chaud.

A toutes les personnes, les petites mains qui effectuent le travail du quotidien.

Aux scientifiques de par le monde, dont les travaux m'ont inspiré et m'ont permis de comprendre (parfois...) ce que je faisais (ou essayais de faire...).

Et à vous mes petits ratons, sans qui je ne pourrais rien présenter aujourd'hui...

Merci à tous mes amis, qui sont à mes côtés depuis si longtemps déjà, et oui on vieillit... Bien qu'on ait tous choisi des chemins différents, nos routes ne se sont jamais séparées. C'est aussi grâce à vous que j'ai pu profiter de ces quatre années de thèse, toujours disponibles pour aller boire un verre ou faire des trucs quand j'en avais marre. Merci pour l'intérêt que vous portiez à ce que je faisais et m'avoir aidé à croire en moi ! J'espère bien que ça continuera pendant très longtemps encore !

Bien entendu, pour finir, j'aimerais remercier ma famille sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Merci à ma petite maman, je sais que je ne suis pas le plus bavard des fils, j'ai dû hériter ça de papa, mais j'espère que j'ai su te rendre fière et que je continuerai. Je vous dois tout, à toi et papa. Merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé dans mes choix, sans remise en question et toujours avec amour. Merci à mes frères, pour votre présence continue et vos encouragements constants. Merci à vous de faire vivre ces liens familiaux si solides, qui sont un grand filet de sécurité pour moi. Merci à mes petites nièces et neveu d'amener leur joie quotidienne dans ma vie, c'est un régal de vous voir grandir ! Merci à tout le reste de ma famille, mes grands-mères, mes oncles et tantes, cousins et cousines, grands ou petits qui me fournissent un socle émotionnel si important. Merci à vous tous, je vous aime.

*À mon père*

## ABSTRACT

---

Every day we make decisions based on internal goals and on the expectation that a given action will lead to goal achievement. Such 'goal-directed' behaviour is critical for adapting to our environment and is defined as an intention to act that is driven by knowledge of both the causal relation between an action and its associated outcome, and the value or current desirability of that outcome. Much research has been dedicated to understanding the neurocognitive bases of goal-directed behaviour. Yet, the influence of context on this behaviour is not well understood. This thesis combines principles from Experimental Psychology and Neuroscience to explore how environmental context can modulate goal-directed action and the role of the hippocampus in this modulation.

Contexts, understood as the environmental cues that surround a learning experience, have a strong influence on behaviour. Indeed, most animals are highly efficient at recognising their surrounding environment. Our environments signal the information to which we should attend and can also indicate the most appropriate response or action. This thesis will consider two situations in which context can potentially influence goal-directed behaviour. The first is when the context itself acts as a predictive cue and enters into associative competition with instrumental actions. The second is when the context acts as a gatekeeper to signal the most appropriate action at a given moment.

The first empirical chapter uses both lesion and chemogenetic approaches to study the role of the hippocampus in goal-directed behaviour. We show inhibition of ventral, but not dorsal, hippocampus renders rats unable to adapt to changes in the causal relationship between an action and its outcome. We then test the hypothesis that this deficit is due to an inability to discern the relative validity of the action compared with the context as a predictor of reward. Using latent inhibition and Pavlovian context conditioning, we confirm that sensitivity to a degradation of the causal relationship between an action and its associated outcome relies on intact context-outcome learning and show that this learning is also dependent on activation of ventral hippocampus. Finally, we show that inhibition of ventral hippocampus terminals in the medial prefrontal cortex also impairs both instrumental contingency degradation and context-outcome learning. These results implicate a hippocampo-

cortical pathway in adapting to changes in action-outcome contingencies and indicate that the psychological basis of this deficit is an inability to learn the predictive value of the context.

In the second experimental chapter, we consider a situation where the context dictates the specific action-outcome relations that are in effect. We first confirm that the context can enter into such hierarchical associations, i.e., context-(action-outcome) associations, and show that rats do indeed modify their choice between actions depending on the context in which they are placed. It is then revealed that the ventral hippocampus is required for the encoding and retrieval of context-(action-outcome) associations but dorsal hippocampus is required only for retrieval. Importantly, the hippocampus was only required for goal-directed behaviour when rats were forced to use the context to identify the current action-outcome relationships.

Taken together, these results show that the hippocampus, mainly through its ventral part, supports the contextual modulation of goal-directed behaviour. This research highlights the role of context in acquired behaviour and emphasises the importance of considering the influence of environmental context when studying action selection and choice behaviour.

## RESUME

---

Chaque jour, nous prenons des décisions fondées sur des objectifs internes et sur la perspective qu'une action donnée conduira à la réalisation de cet objectif. Ce comportement "dirigé vers un but" est essentiel pour nous adapter à notre environnement. Il se définit comme une intention d'agir motivée par la connaissance de la relation causale entre une action et la conséquence qui lui est associée, et la valeur de cette conséquence. De nombreuses recherches ont été consacrées à la compréhension des bases neurocognitives du comportement dirigé vers un but. Cependant, l'influence du contexte sur ce comportement n'est pas bien comprise. Cette thèse étudie comment le contexte environnemental peut moduler l'action dirigée vers un but et le rôle de l'hippocampe dans cette modulation.

Le contexte, c'est-à-dire l'environnement qui entoure une expérience d'apprentissage, exerce une forte influence sur le comportement. Cet environnement comporte des informations auxquelles nous devons prêter attention et peut également indiquer la réponse ou l'action la plus appropriée. Cette thèse examinera deux situations dans lesquelles le contexte peut potentiellement influencer un comportement dirigé vers un but. La première est celle où le contexte lui-même agit comme un indice prédictif et entre en compétition associative avec les actions instrumentales. La seconde est celle où le contexte agit comme un modulateur pour signaler l'action la plus appropriée.

Le premier chapitre empirique étudie le rôle de l'hippocampe dans le comportement dirigé vers un but. Nous y démontrons que seule la partie ventrale de l'hippocampe est spécifiquement requise pour s'adapter aux changements dans la relation causale entre une action et sa récompense associée. Nous testons ensuite l'hypothèse selon laquelle ce déficit est dû à une incapacité à discerner la validité relative de l'action par rapport au contexte en tant que prédicteur de la récompense. En utilisant l'inhibition latente et le conditionnement contextuel pavlovien, nous confirmons que la sensibilité à la dégradation de la relation action-récompense repose sur un apprentissage de la relation contexte-récompense et que cet apprentissage requiert l'hippocampe ventral. Enfin, nous montrons que l'inhibition des terminaisons des fibres efférentes de l'hippocampe ventral dans le cortex préfrontal médian altère également la dégradation de la contingence instrumentale et l'apprentissage contexte-

récompense. Ces résultats démontrent que la voie hippocampo-corticale est impliquée dans l'adaptation aux changements des contingences entre actions et récompenses et indiquent que ce déficit est lié à une incapacité à apprendre la valeur prédictive du contexte.

Dans le deuxième chapitre expérimental, nous considérons une situation où le contexte dicte les relations spécifiques action-récompense qui sont en vigueur. Nous confirmons d'abord que le contexte peut entrer dans de telles associations hiérarchiques, c'est-à-dire des associations contexte-(action-récompense), et nous montrons que les rats modifient effectivement leurs choix entre les actions en fonction du contexte dans lequel ils sont placés. Nous démontrons ensuite que l'hippocampe ventral est nécessaire pour l'encodage et la récupération des associations contexte-(action-récompense), mais que l'hippocampe dorsal n'est nécessaire que pour la récupération de ces associations. Il est important de noter que l'hippocampe n'est requis pour les comportements dirigés vers un but que lorsque les rats sont obligés d'utiliser le contexte pour identifier les différentes associations action-récompense.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent que l'hippocampe, principalement par sa partie ventrale, soutient la modulation contextuelle du comportement dirigé vers un but. Cette recherche met en évidence le rôle du contexte dans le comportement acquis et souligne l'importance de prendre en compte l'influence du contexte environnemental lors de l'étude de la sélection des actions et du comportement lié choix.

## PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

---

Ce travail de thèse a été soutenu par l'Agence nationale française pour la recherche scientifique (CoCoChoice ANR-19-CE37-0004-07) et par une bourse du Brain & Behavior Research Foundation (BBRF 27402). Il a également été permis grâce à une bourse de doctorat du ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. L'ensemble de cette production de thèse est en cours de publication : deux publications acceptées et une soumise (*under review*).

La première publication correspond à la première partie du travail expérimental présenté dans la thèse au Chapitre II ; elle a été soumise à *Current Biology*. La seconde correspond à la deuxième partie du travail expérimental présenté au Chapitre III ; elle a été acceptée pour publication dans *European Journal of Neuroscience*. Le troisième article est présenté en annexe.

### Liste des publications :

**Piquet, R**, Faugère A, and Parkes SL. A Hippocampo-Cortical Pathway Detects Changes in the Validity of an Action as a Predictor of Reward. Available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4554595>. (**Publication 1**)

**Piquet R**, Faugère A, and Parkes SL (2023). Contribution of dorsal versus ventral hippocampus to the hierarchical modulation of goal-directed actions in rats. In press, *European Journal of Neuroscience*. (**Publication 2**)

Morceau S\*, **Piquet R**\*, Wolff M, and Parkes SL (2019). Targeting reciprocally connected brain regions through CAV-2 mediated interventions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12:303, doi: 10.3389/fnmol.2019.00303. \*Joint first authors (**Publication 3**)

### Communications orales :

**Piquet R** (2021). Ventral hippocampus supports flexible behaviour by learning about the environmental context. *INCIA institutional seminar* (Bordeaux, France).

**Piquet R**, Caverzan L, Parkes SL (2021). A specific role for ventral hippocampus in adaptive goal-directed behaviour. *GDR Mémoire* (Toulouse, France)

**Communications écrites :**

**Piquet R**, Faugère A, Caverzan L, Parkes SL (2022). Ventral hippocampus is required for updating action-outcome associations through context-outcome learning. *International Behavioral Neuroscience Society Meeting* (Glasgow, Scotland).

**Piquet R**, Faugère A, Caverzan L, Parkes SL (2022). Ventral hippocampus is required for updating action-outcome associations through context-outcome learning. *Forum of the Federation of European Neuroscience Societies* (Paris, France).

**Piquet R**, Caverzan L, Parkes SL (2021). Ventral hippocampus is required to adapt to changes in action-outcome associations to perform goal-directed behaviour. *NeuroFrance 2021* (Virtual meeting).

**Piquet R**, Caverzan L, Parkes SL (2021). A specific role for ventral hippocampus in goal-directed behaviour. *Bordeaux Neurocampus Day* (Bordeaux, France).

# SOMMAIRE

---

<b>Remerciements</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Résumé</b>	<b>6</b>
<b>Publications et Communications</b>	<b>8</b>
<b>Sommaire</b>	<b>10</b>
<b>Chapitre I. Introduction Générale</b>	<b>13</b>
<b>I. Apprentissages associatifs</b>	<b>14</b>
A. Cadre conceptuel de l'étude des apprentissages associatifs	15
B. Les comportements dirigés vers un but	19
C. Structures impliquées dans les comportements dirigés vers un but	33
D. Synthèse	40
<b>II. Contexte et apprentissages associatifs</b>	<b>41</b>
A. Comment définir un contexte	41
B. Deux fonctions du contexte physique	43
C. Synthèse	50
<b>III. Hippocampe et régulation contextuelle des apprentissages</b>	<b>52</b>
A. L'hippocampe	53
B. Hippocampe et contexte	58
C. Hippocampe et apprentissages contextuels	63
D. Synthèse	70
<b>IV. Objectifs de la thèse</b>	<b>71</b>

<b>Chapitre II. Une voie hippocampo-corticale pour détecter les changements liés à la validité d'une action en tant que prédicteur de la récompense. (Publication 1)</b>	<b>73</b>
<b><i>I. Avant-propos</i></b>	<b>74</b>
<b><i>II. Publication</i></b>	<b>75</b>
<b><i>III. Conclusion</i></b>	<b>124</b>
<b>Chapitre III. Contribution de l'hippocampe dorsal et ventral à la modulation hiérarchique des actions dirigées vers un but. (Publication 2)</b>	<b>125</b>
<b><i>I. Avant-propos</i></b>	<b>126</b>
<b><i>II. Publication</i></b>	<b>127</b>
<b><i>III. Conclusion</i></b>	<b>159</b>
<b>Chapitre IV. Discussion Générale</b>	<b>160</b>
<b><i>Discussion</i></b>	<b>161</b>
<b><i>Conclusion</i></b>	<b>181</b>
<b><i>Annexe : Publication 3</i></b>	<b>182</b>
<b><i>Références Bibliographiques</i></b>	<b>190</b>



# **CHAPITRE I**

## INTRODUCTION GENERALE

## I. APPRENTISSAGES ASSOCIATIFS

---

Bien que l'étude des apprentissages associatifs soit aujourd'hui un domaine majeur de la psychologie et des neurosciences, la conception selon laquelle le cerveau, ou l'esprit créait des idées en formant des associations entre différents événements remonte aux philosophes, allant de Platon à Descartes. Ces associations se formeraient en raison de la proximité temporelle, de l'emplacement spatial commun ou de la similarité perçue entre ces différents événements. Elles seraient le socle de base permettant la construction de pensées plus complexes. Il est donc établi depuis longtemps que les associations acquises sont au cœur de la manière dont l'esprit se représente le monde (voir Fanselow et Wassum, 2016 pour une review).

Dans un environnement en perpétuel mouvement, la capacité à se représenter les événements qui composent notre environnement, ainsi que les relations de causalité qui peuvent exister entre eux, est essentielle afin de pouvoir prédire et contrôler des événements futurs et nous y adapter. Cette capacité d'adaptation fondamentale s'est développée au long l'évolution et est composée de processus cognitifs élémentaires largement conservés chez de nombreuses espèces et en particulier les mammifères.

L'omniprésence de ces phénomènes chez l'humain et l'animal a mené à l'étude de ces processus d'apprentissage associatifs. Ces études montrent que ces processus fondamentaux constituent un bon cadre pour la compréhension à la fois des capacités de prédiction des événements mais aussi des capacités de contrôle de l'occurrence de ces derniers (Rosas et al., 2013). Dans cette partie, nous allons définir les différents processus élémentaires principaux nécessaires aux apprentissages associatifs.

## **A. Cadre conceptuel de l'étude des apprentissages associatifs**

Très tôt, la psychologie a souligné l'importance des associations acquises dans la formation du comportement. Par exemple, William James (1890), reprenant l'idée que les associations naissent de l'expérience d'événements proches dans le temps, a proposé que lorsqu'un événement vient à l'esprit, les événements associés ont aussi plus de chance d'être rappelés. Les briques élémentaires des processus d'apprentissages associatifs sont donc à la base de la cognition complexe. Dans ce cadre-là, l'organisme est considéré comme un chercheur d'informations qui utilise les relations logiques entre les événements de l'environnement pour former une représentation sophistiquée de son monde. Nous savons maintenant que la formation de ces représentations est favorisée par l'expérience de deux types de relations, l'une causée par les relations entre les actions et l'environnement (Thorndike, 1898), l'autre causée par les relations entre les stimuli (Pavlov, 1927).

Les apprentissages associatifs peuvent donc se diviser en deux grandes catégories. En premier lieu, le conditionnement classique ou pavlovien qui permet d'associer plusieurs stimuli entre eux (par exemple, un son annonçant la distribution de nourriture) (Pavlov, 1927) afin d'en utiliser un pour prédire l'autre. Deuxièmement, le conditionnement instrumental ou opérant qui permet, par la production active d'une action, de contrôler l'occurrence d'un stimulus (par exemple, l'appui sur un levier permettant d'obtenir de la nourriture) (Thorndike, 1911).

### ***i. Le conditionnement Pavlovien : modèle d'étude de la prédiction des événements***

L'environnement dans lequel nous naviguons tous les jours est un ensemble complexe d'événements, plus ou moins stable. Afin de s'y adapter, nous devons être capables de distinguer les éléments pertinents, souvent réguliers qui nous permettent d'anticiper ce qui va, par la suite, arriver. Historiquement, la genèse de l'étude de ces processus remonte aux travaux de Pavlov (1927) qui avait réalisé qu'un organisme a deux types de réponses à son environnement : (1) des réponses inconditionnées (non

appries), ou réflexes, et (2) des réponses conditionnées qui résultent d'une capacité à apprendre des relations conditionnelles entre différents éléments qui se manifestent indépendamment de son comportement (Rescorla, 1988).

Les expériences de Pavlov (1927) ont permis d'identifier les différentes étapes de cet apprentissage. Il a en effet remarqué que la présentation d'un stimulus inconditionnel biologiquement significatif (par exemple la présentation d'une récompense alimentaire, US) entraîne une réponse inconditionnelle (réaction de salivation, UR). Par la suite, si un stimulus conditionnel, originellement neutre (le son d'une cloche, CS) a été présenté de façon répétée avec le stimulus inconditionnel, alors il entraînera à lui seul la production d'une réponse inconditionnelle (le son de la cloche suffira à produire la réaction de salivation, CR). Cette réponse sera dès lors mieux définie par le terme de réponse conditionnée. Ici, le stimulus conditionnel a donc acquis une valeur prédictive permettant à l'animal d'anticiper le fait qu'il allait obtenir de la nourriture afin de s'y préparer physiologiquement.

Initialement, il a été proposé que la faculté d'associer deux stimuli dépendait essentiellement de la relation de contiguïté entre ces deux événements, qui peut se définir comme le délai séparant les deux (Guthrie, 1930 ; Kimble, 1947). Cependant, Kamin (1967) et Rescorla (1968) ont montré par la suite que la contiguïté n'est pas suffisante et que c'est plutôt la contingence entre les événements qui détermine le conditionnement. La contingence peut se définir comme la probabilité d'apparition du stimulus inconditionnel (US) en présence du stimulus conditionnel (CS) moins la probabilité d'apparition de l'US en l'absence du CS. Plus cette contingence sera positive, et donc plus la probabilité d'apparition de l'US sans le CS est faible, plus le sujet développera une réponse conditionnée forte à la présentation du CS car ce dernier est un excellent prédicteur conditionnel de l'US.

## ***ii. Le conditionnement instrumental : modèle d'étude du contrôle des événements***

"Whereas Pavlovian conditioning enables an animal to anticipate motivationally significant events, it is instrumental conditioning that allows control over these events in the service of its needs and desires" (Anthony Dickinson, 1998). Ici, nous pouvons déjà apercevoir la différence majeure qui existe entre le conditionnement pavlovien et le conditionnement instrumental. Cette définition met au cœur du conditionnement instrumental la notion de contrôle du comportement (Wit et Dickinson, 2009 ; Balleine et O'Doherty, 2010). A l'inverse du conditionnement pavlovien, le conditionnement instrumental nécessite la participation active du sujet par la production d'une action, essentielle à l'apprentissage.

Historiquement, l'étude du conditionnement instrumental remonte à Thorndike (1898) qui cherchait à comprendre les facteurs qui motivent certains comportements à être répétés. C'est ainsi que la notion de **récompense** va apparaître. Elle peut être définie comme tout événement possédant une valeur positive qui explique, lorsqu'elle est obtenue, la répétition du comportement qui la précède. Thorndike va donc postuler que l'apprentissage résulte du lien entre une situation et le plaisir qui en résulte (Thorndike, 1898). Lors d'une de ses fameuses expériences, des chats étaient placés dans des « boîtes à problèmes » desquelles ils devaient s'extraire en réalisant une action, dans le but d'obtenir de la nourriture. Il observa que lorsque l'animal se trouvait face au problème pour la première fois, il finissait par actionner le mécanisme par hasard après un certain temps. Cependant, à force de réexposer l'animal à cette même situation, il actionnait le mécanisme de plus en plus rapidement et en parallèle, diminuait le nombre de réponses inefficaces. La latence de résolution du problème diminuait au fil des essais, ce qui suggéra l'apprentissage d'un comportement.

Thorndike décrira cette amélioration de la performance comme le résultat d'un apprentissage par essais et erreurs permettant de privilégier efficacement l'action qui permettait d'obtenir la récompense. De ces observations, il a formulé deux grandes lois de l'apprentissage. La « Loi de l'Effet » qui explique qu'un comportement suivi

d'une récompense sera associé à la situation qui l'a déclenché. Deuxièmement, la « loi de l'exercice » qui suggère que plus un sujet se comporte d'une certaine façon dans une situation donnée, plus l'association entre cette situation et ce comportement sera renforcée. Lorsque l'animal fait face à une situation connue, cette dernière favoriserait la réponse comportementale qui permet d'obtenir une récompense. Ici, on peut noter que pour Thorndike, la récompense (nourriture) obtenue après la production d'une réponse ne sert qu'à potentialiser l'association entre la situation (dont les stimuli qui la composent ; S) et la réponse (R). Le comportement de l'animal serait donc médié par une association S-R, dans laquelle la récompense n'est pas directement représentée.

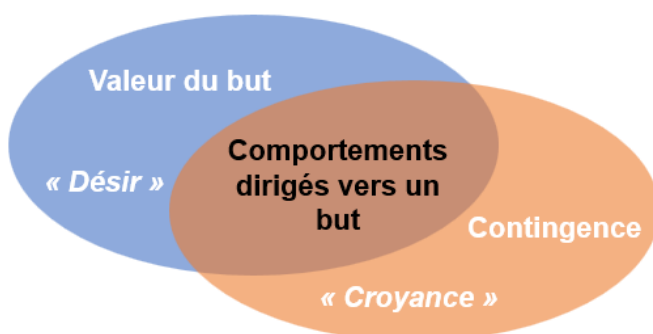
Par la suite, Skinner qui reprendra les idées de Thorndike, définira le conditionnement opérant afin de le dissocier du conditionnement Pavlovien (Skinner, 1932 ; 1938) car il observe que ce comportement est modulé par ses conséquences, avant même qu'il ne soit produit. Il introduit donc la notion de renforcement (et de punition), qui se définit comme la conséquence d'un comportement qui rend plus probable (ou moins probable, respectivement) que ce comportement soit reproduit de nouveau. Un renforcement peut être positif (obtention d'un stimulus appétitif) ou négatif (retrait d'un stimulus aversif). Finalement, Hull (1943) introduira la notion de processus motivationnel au cœur de l'apprentissage instrumental. Cette théorie est basée sur l'idée que les réponses produites par l'animal sont motivées par ses besoins, par exemple la faim ou la soif. Ce sont donc ces besoins qui vont induire une motivation particulière (un "*drive*") afin de retrouver un état d'équilibre homéostatique. Réciproquement, lorsque cet équilibre est retrouvé, alors ce drive motivationnel diminue, menant à l'arrêt du comportement.

Ces théories considèrent donc que le comportement instrumental dépend d'une association entre les stimuli, présents dans l'environnement et les réponses produites par le sujet, et que la récompense ne sert qu'à renforcer cette association. De ce fait, le contrôle de l'action serait sous l'influence de ces stimuli et non de la représentation de la récompense. Cette conception va être remise en question dans les années 1980 grâce aux travaux d'Anthony Dickinson et de Robert Rescorla (Adams et Dickinson, 1981 ; Colwill et Rescorla, 1985). Ils considèrent qu'elle n'est pas adéquate pour

expliquer le contrôle intentionnel de l'action. Ils vont en effet montrer que l'apprentissage instrumental peut dépendre de l'association entre les actions et leurs conséquences associées, ainsi que de la valeur de cette conséquence. Ces deux processus seront donc vus comme les fondements des comportements dirigés vers un but.

## B. Les comportements dirigés vers un but

Les actions dirigées vers un but se définissent comme des comportements motivés par l'obtention d'une conséquence (*outcome*) spécifique. Ce système est flexible et dépend de deux critères fondamentaux (Figure 1). Tout d'abord, l'apprentissage de la relation de causalité (la contingence) qui existe entre l'exécution d'une action et sa conséquence associée, défini comme le critère de **croissance** (*belief*). De plus, un individu s'engage dans une action en raison de la conséquence qu'il pense pouvoir obtenir mais aussi en raison de la valeur qu'il attribue à cette conséquence. Face à une situation où plusieurs options sont possibles, le choix s'orientera donc vers l'action menant à la conséquence ayant la plus forte valeur motivationnelle en fonction des désirs et des besoins du sujet. Ceci est défini comme le critère de **désir** (*desire*). De façon critique, ces deux critères sont sensibles aux changements de l'environnement ainsi qu'aux besoins et aux désirs du sujet qui peuvent fluctuer avec le temps (Balleine et Dickinson, 1998). C'est cette sensibilité qui permet au sujet d'adapter de façon flexible ses actions face à ces changements.



**Figure 1** : Représentation des deux critères au cœur des actions dirigées vers un but. Ces comportements sont sensibles à la valeur actuelle du but et à la relation de contingence entre l'action et le but.

Dans cette partie, nous allons décrire les processus sous-tendant les comportements dirigés, qui dépendent des associations action-récompense ( $A \rightarrow O$ ) et de la valeur de la récompense ( $O$ ). Cependant, il est à noter que sous certaines conditions, les comportements instrumentaux sont sous la dépendance d'un système habituel. Ces habitudes se définissent par des réponses instrumentales automatiques, produites sous l'influence des stimuli présents et non en fonction de la représentation de la récompense (association S-R et non  $A \rightarrow O$ ) (Dickinson, 1985 ; Bouton, 2021). Les comportements habituels ne seront pas détaillés ici car ils dépassent le cadre de cette thèse.

### ***i. Le critère de croyance : l'apprentissage au centre du conditionnement instrumental***

Comme mentionné précédemment, le critère de croyance fait référence à l'apprentissage de la relation de causalité qui existe entre l'exécution d'une action et la conséquence qui lui est associée. Cela est souvent étudié en entraînant des rats dans une boîte de conditionnement à appuyer sur un (des) levier(s) pour obtenir une (des) récompense(s). Au cours des premières sessions, les animaux activeront à un moment donné le levier sans aucune intention causale et recevront une récompense. A force de répéter cette action et d'obtenir une récompense en conséquence, ils augmenteront progressivement la production de cette action, démontrant une capacité à apprendre la relation causale entre leurs actions et la probabilité d'obtenir la récompense. Plusieurs paramètres vont influencer la qualité de cet apprentissage, observable par la qualité de la réponse produite par l'animal.

#### **La contiguïté, une propriété essentielle ?**

L'un des premiers paramètres auquel on peut penser et qui influence l'apprentissage des associations  $A \rightarrow O$  est la contiguïté. Il désigne le délai entre l'exécution de l'action et l'obtention de la récompense. Skinner (1938) fut le premier à tester la performance des rats dans des conditions où la production d'une réponse instrumentale n'entraînait pas immédiatement l'obtention de la récompense. Il avait

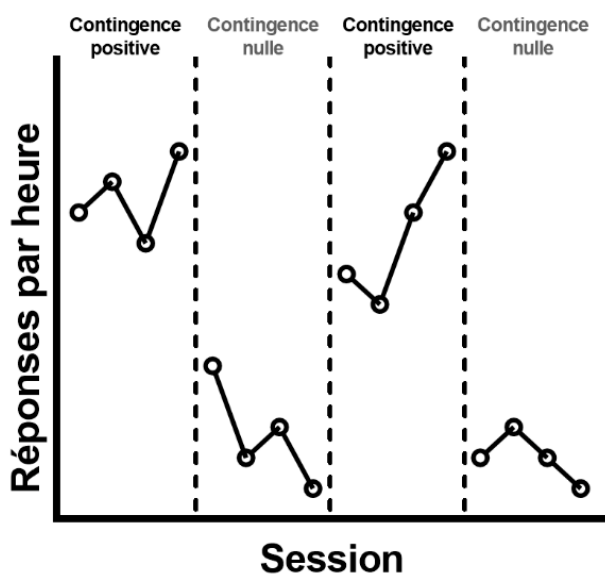
observé que les rats pouvaient acquérir un comportement instrumental même lorsqu'il y avait un délai de huit secondes entre les deux événements. Par la suite, Dickinson et collègues (1992) ont étudié l'effet d'une variation croissante de délai sur l'acquisition d'une réponse instrumentale. Ils ont observé une corrélation négative entre l'augmentation du délai et la performance des animaux, démontrant que le conditionnement instrumental est sensible à la relation temporelle entre les événements qui le constituent. Plus récemment, Coutureau et collègues (2012) ont de nouveau observé une corrélation négative entre le délai et la performance. Cependant, ils ont montré par la suite que lorsque le délai était diminué, la performance des animaux augmentait de nouveau. La contiguïté entre l'action et sa récompense associée est donc un facteur important de l'apprentissage, possiblement car une forte contiguïté aide l'animal à détecter une forte relation de causalité entre l'action et la récompense, nécessaire pour se former une forte représentation de l'association  $A \rightarrow O$ .

### **La contingence au cœur de l'apprentissage instrumental**

Comme observé pour le conditionnement pavlovien, la contiguïté n'est pas le seul facteur important pour la perception du lien causal entre actions et récompenses. Les études d'Hammond (1980) ont permis de démontrer que la réponse instrumentale des animaux dépend également des relations de contingence instrumentale, traduisant le caractère causal de l'action. La contingence peut se définir comme la différence entre la probabilité d'obtenir la récompense en effectuant l'action et la probabilité d'obtenir cette récompense sans effectuer l'action. Dans cette étude, des rats en privation hydrique étaient entraînés à appuyer sur un levier pour obtenir de l'eau. Une fois la réponse instrumentale acquise, la contingence entre la réponse et la récompense a été dégradée sans pour autant modifier la relation de contiguïté  $A \rightarrow O$  (Figure 2).

Pour cela, Hammond (1980) a comparé, au sein des mêmes animaux, différents cycles, durant lesquels les animaux étaient entraînés soit avec une contingence positive (seules les réponses permettaient d'obtenir de l'eau), soit des contingences

« nulles ». Dans le cas de la contingence nulle, la possibilité d'obtenir de l'eau sans production de la réponse était introduite, de sorte que la probabilité d'obtenir la récompense hydrique soit la même après une réponse ou en l'absence de réponse (Hammond, 1980). Il a observé que les rats diminuaient la production de la réponse instrumentale lors des cycles de contingence nulle, et que cette réponse était restaurée lorsque les animaux étaient de nouveau testés dans un cycle de contingence positive.



**Figure 2 :** Résultats observés par Hammond (1980). La performance des rats dépendait de la relation de contingence entre la réponse et la récompense. Lorsque la contingence est forte, la performance des animaux est élevée. Lorsque la contingence est faible (nulle), la performance des rats est faible.

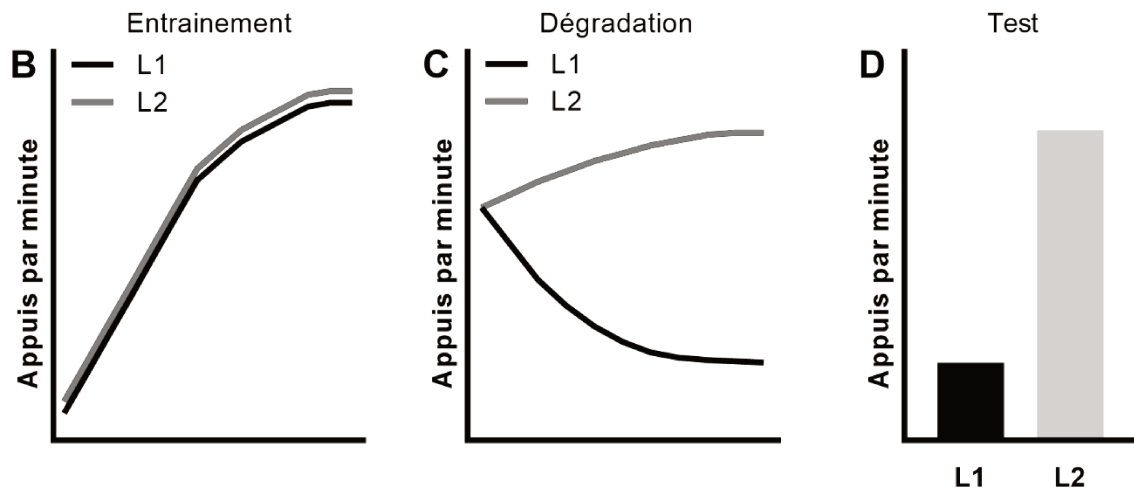
Dans une autre expérience, en faisant varier la probabilité de la distribution non-contingente, Hammond (1980) a montré que les rats adaptaient leur performance en fonction du niveau de contingence : plus la contingence était forte (probabilité d'obtenir la récompense supérieure après une action que sans), plus la performance instrumentale était élevée. Au contraire, plus la contingence était faible (probabilité d'obtenir la récompense inférieure après une action que sans), plus la performance des animaux était faible. Cette étude a permis de considérer l'association  $A \rightarrow O$  comme clé dans le conditionnement instrumental car sensible à la corrélation entre les deux événements, cette sensibilité ne pouvant être expliquée par la théorie S-R.

Par la suite, Balleine et Dickinson (1998) ont développé une procédure similaire, mais cette fois ci dans une situation de choix (Figure 3). Dans un premier temps, les animaux apprennent deux associations  $A \rightarrow O$  spécifiques. Lors de la phase de dégradation de contingence, les animaux sont soumis à deux sessions d'entraînement différentes. Au cours d'une des deux sessions, les animaux peuvent obtenir la même récompense que celle associée à l'action mais de façon non contingente. Par exemple, l'appui sur le levier 1 permet l'obtention de la récompense 1 (pastille) mais cette récompense peut aussi être distribuée sans production de l'action. Dans ce cas, la contingence action-récompense est dégradée car il n'est plus nécessaire de produire l'action (appui sur le levier 1) pour obtenir cette récompense particulière (pastille), et les animaux diminuent leur performance spécifiquement sur ce levier. A l'inverse, au cours de l'autre séance, seul l'appui sur le levier 2 permet d'obtenir la récompense 2 (solution de sucrose) (Dickinson et Mulatero, 1989 ; Balleine et Dickinson, 1998). Enfin, ils ont ajouté un test non récompensé (en extinction) à l'issue de la phase de dégradation (Balleine et Dickinson, 1998) permettant de montrer que même en l'absence de retour sensoriel, les animaux sont capables de se représenter les contingences spécifiques à chaque action afin de sélectionner préférentiellement l'action non-dégradée.

La sensibilité des réponses instrumentales à cette procédure de dégradation de contingence confirme que la réponse instrumentale n'est pas simplement guidée par des relations S-R mais implique l'encodage d'associations  $A \rightarrow O$ .

**A**

Conditions	Phases		
	Entraînement	Dégradation	Test
<b>Dégradé</b>	L1 → Pastille	$\left. \begin{array}{l} \text{L1} \rightarrow \text{Pastille} \\ \emptyset \rightarrow \text{Pastille} \end{array} \right] P_{\text{pastille/L1}} = P_{\text{pastille}/\emptyset}$	L1 → ∅
<b>Non-dégradé</b>	L2 → Sucrose	L2 → Sucrose	L2 → ∅



**Figure 3** : Protocole de dégradation de contingence instrumentale chez le rat. **(A)** Les animaux associent deux actions différentes avec l'obtention de deux récompenses différentes. Dans une phase successive de dégradation, l'une des deux récompenses (pastille) est distribuée sans appuis sur le levier selon la même probabilité que celle de l'obtenir après un appui. La contingence de l'action sur le levier 1 (L1) distribuant la même récompense est alors dégradée. Cependant, la contingence pour l'autre récompense (sucrose) est conservée car seule l'action sur le levier 2 (L2) permet de l'obtenir. À la suite de cette dégradation sélective, les rats sont testés lors d'une session en extinction. **(B)** Résultats typiques d'un apprentissage instrumental où deux actions sont entraînées en parallèle. **(C)** Résultats typiques d'une dégradation de contingence. Les animaux diminuent sélectivement leurs appuis sur l'action dégradée (l'action dont la récompense est la même que la récompense distribuée gratuitement). **(D)** Résultats typiques d'un test en extinction. Les rats diminuent sélectivement leurs appuis sur l'action précédemment dégradée. L1/L2 = levier 1/2 ; ∅ représente l'absence d'action (lors de la dégradation) ou l'absence de la récompense (lors du test).

## ***ii. Le critère de désir : la valeur de la conséquence***

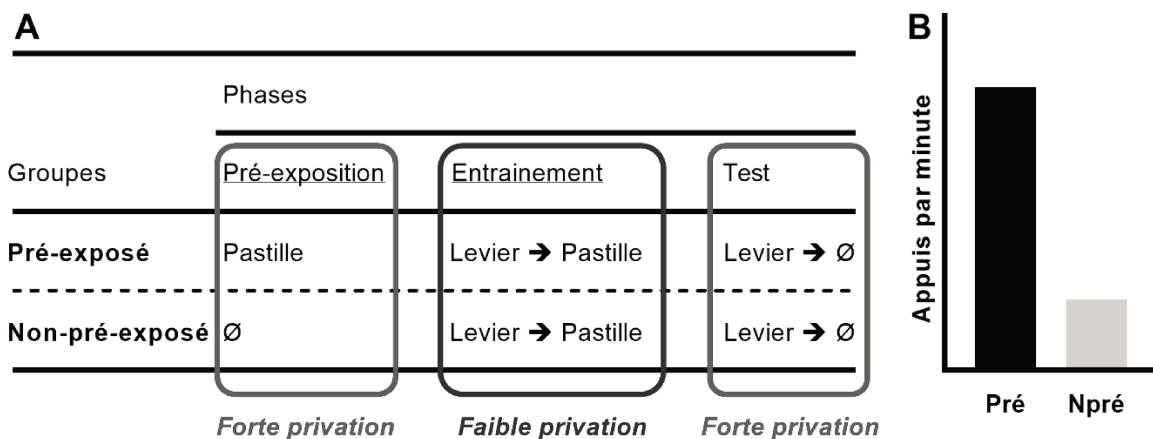
En plus de l'apprentissage des contingences  $A \rightarrow O$ , il a été montré que la représentation de la valeur de la récompense (O) permet aussi d'adapter son comportement. Ce critère de désir fait donc référence à la représentation de la valeur incitative de la récompense qui motive le désir des individus à initier une action. Cette représentation dépend de plusieurs paramètres et s'acquiert au cours d'un contact consommatoire direct avec la récompense et dépend de l'état motivationnel du sujet.

### **La motivation primaire**

Le paramètre le plus intuitif qui impacte cette représentation correspond aux besoins physiologiques du sujet : des rats en restriction alimentaire ou hydrique seront plus disposés à agir pour obtenir des récompenses qui leur permettront de répondre à leurs besoins et retrouver un équilibre énergétique ou hydrique. Des performances instrumentales plus élevées sont observées chez des animaux en privation alimentaire par rapport à des animaux non privés (Balleine 1992), suggérant que l'état de faim influe directement sur le désir d'obtenir la récompense, et donc sur la représentation de la valeur de cette récompense.

### **Les apprentissages incitatifs**

Un autre paramètre, moins intuitif, peut influencer les processus d'apprentissage de la valeur des récompenses, à savoir **l'apprentissage incitatif**. Ce processus peut être défini comme l'apprentissage de l'association entre la récompense, par consommation, et l'état physiologique du sujet au moment de l'apprentissage (Dickinson et Balleine, 1994 ; Figure 4). Dans une des expériences réalisées par Balleine (1992), des rats étaient entraînés à effectuer une action pour obtenir une pastille et ainsi apprendre une association  $A \rightarrow O$  dans un état de *faible privation*. À la suite de cet apprentissage, ces mêmes rats ont été mis dans un état de *forte privation* et ont été testés en extinction. On constate que ce changement de privation n'a augmenté la performance que pour les animaux qui avaient été pré-exposés à la pastille dans l'état de *forte privation* avant l'entraînement instrumental.



**Figure 4** : Protocole utilisé par Balleine (1992). **(A)** Les rats du groupe pré-exposés (Pré) ont accès aux pastilles avant la tâche instrumentale, à l'inverse des rats du groupe non-pré-exposé (Npré), dans un état motivationnel fort pour la nourriture. Ensuite, tous les animaux sont mis en faible privation alimentaire pour l'entraînement instrumental, induisant un état motivationnel primaire faible pour l'obtention de nourriture. À la suite de l'entraînement, les rats sont remis en forte privation, augmentant leur état motivationnel primaire pour l'obtention de nourriture, et sont ensuite testés en extinction. **(B)**. Seuls les rats Pré augmentent leur nombre d'appuis lorsqu'ils sont testés dans un état motivationnel fort pour la nourriture.

Cela démontre que les états motivationnels influencent les apprentissages incitatifs. La valeur que le sujet attribue à une récompense dépend de l'état motivationnel de ce dernier lorsqu'il est au contact de cette récompense. Lorsque plus tard, le sujet se retrouve dans ce même état, c'est la valeur qui avait été apprise dans ce même état qui sera retrouvée. (Balleine et Dickinson, 1994).

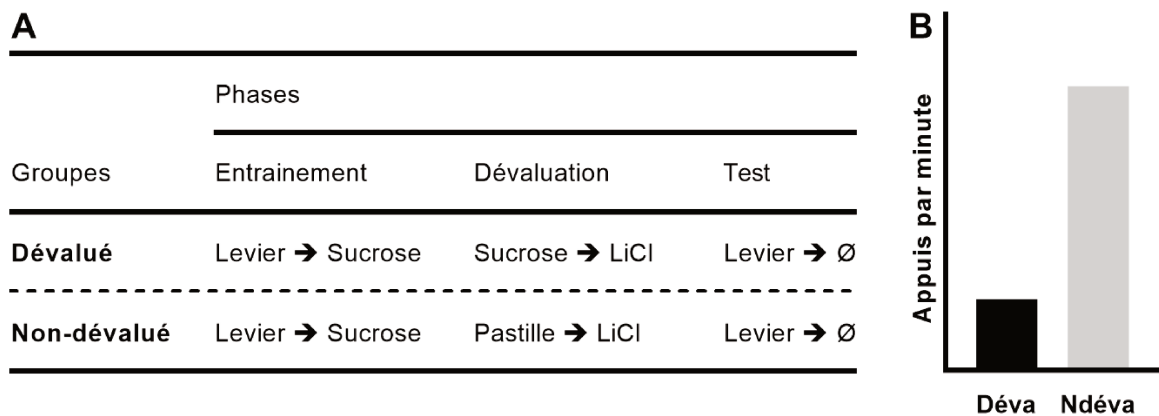
### La représentation de la valeur du but

Les études sur la représentation de la valeur de la récompense constituent un deuxième défi important pour la théorie S-R. Adams et Dickinson (1981), par exemple, ont entraîné des rats en privation alimentaire à appuyer sur un levier pour obtenir une récompense alimentaire (sucrose). En plus de cette récompense spécifique, un deuxième type de nourriture (pastille) était obtenu de façon non-contingente avec l'action (elle était distribuée indépendamment de la production de l'action). Ils ont ensuite dévalué la nourriture qui avait servi de récompense contingente, en

provoquant une aversion conditionnée à cette nourriture. Ils ont associé sa consommation avec l'injection de chlorure de lithium (LiCl), entraînant un malaise gastrique associé à la consommation de cette récompense spécifiquement. A l'issue de la dévaluation, ils ont de nouveau permis aux animaux d'appuyer sur le levier lors d'un test non récompensé. Ils ont comparé la performance de ce groupe à un groupe contrôle pour lequel l'aversion avait été conditionnée à la nourriture non-contingente, obtenue indépendamment de la production de l'action (Figure 5).

La théorie S-R prévoit que la performance au test devrait être imperméable à la dévaluation de la récompense. La formation instrumentale initiale aurait dû conférer aux stimuli de la cage de conditionnement la capacité de susciter la production de la réponse instrumentale. Comme le levier n'était pas présent dans la cage de conditionnement pendant l'aversion conditionnée à la récompense contingente, l'aversion n'a pas pu avoir d'impact direct sur la réponse. De plus, l'absence de présentation de la récompense pendant le test a permis de s'assurer que cette performance ne pouvait pas être directement influencée par un feedback sensoriel. Contrairement à cette prédiction, Adams et Dickinson (1981) ont observé que la dévaluation de la récompense contingente réduisait davantage la réponse instrumentale pendant le test que le conditionnement à l'aversion pour la récompense non-contingente.

Ce résultat est fondateur pour ce domaine de recherche car il a permis de considérer la valeur de la récompense (outcome, O) comme le cœur du conditionnement instrumental. Il démontre d'une part que l'animal encode l'association entre l'appui et la récompense durant la phase d'entraînement et qu'il est capable d'ajuster ses actions en fonction de la valeur incitative qu'il attribue à la récompense. Ce résultat ne pourrait pas être expliqué si ce comportement était médié par des associations S-R. Depuis, ce résultat a été reproduit à de nombreuses reprises et dans des situations variées (Colwill et Rescorla, 1985 ; Balleine et Dickinson, 1998 ; Balleine et O'Doherty, 2010).

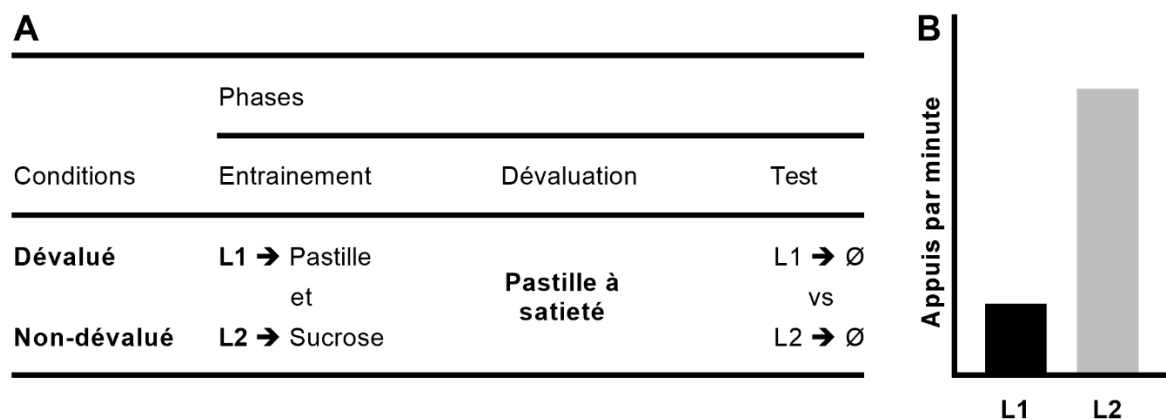


**Figure 5** : Protocole de dévaluation instrumentale de la récompense chez le rat selon le protocole d'Adams et Dickinson (1981). **(A)** Des rats apprennent à associer un appui sur un levier avec l'obtention d'une récompense (sucrose). Lors de la dévaluation de la récompense, deux groupes d'animaux sont créés, un groupe dévalué (Déva) pour lequel la consommation de la même récompense (sucrose) sera suivie d'une injection de LiCl, et un groupe non dévalué (Ndéva) pour lequel la consommation d'une autre récompense (pastille), non contingente à l'action sera suivie d'une injection de LiCl. Lors du test en extinction, le levier est présenté mais non récompensé, forçant l'animal à utiliser la représentation de la récompense pour guider son comportement. **(B)** Résultats lors du test en extinction. Seuls les rats ayant reçu l'aversion conditionnée à la récompense associée à l'action diminuent leurs appuis sur le levier.

La valeur de la récompense peut être manipulée de plusieurs façons, elle peut être réévaluée ou dévaluée et cela de façon permanente ou transitoire. Par exemple, la satiété sensorielle spécifique (Balleine et Dickinson, 1998) est souvent utilisée dans la littérature car elle permet de modifier la valeur subjective d'une récompense de façon temporaire, permettant de faire des tests répétés longitudinaux. Cette satiété spécifique se définit par la modification de la réponse hédonique face aux changements des propriétés sensorielles d'un aliment particulier quand il est consommé (Rolls, 1986). Cette faculté est commune à un grand nombre d'animaux (y compris les humains) car elle permet, lorsqu'un animal est confronté à une variété d'aliments d'adopter un régime alimentaire varié apportant tous les nutriments essentiels.

En effet, lorsque plusieurs aliments sont disponibles, l'animal a naturellement tendance à passer d'un aliment à l'autre plutôt que de se contenter de l'aliment qu'il

préfère (Rolls, 1986). Grâce à cette propriété, il est possible, après la phase d'entraînement instrumental, d'induire une dévaluation transitoire chez les rongeurs en leur permettant de consommer la récompense alimentaire qui a été précédemment obtenue lors de l'entraînement. Ensuite, la performance produite dans cette « condition dévaluée » peut être comparée à la performance, intra ou inter-sujets, produite dans une « condition non dévaluée » lors d'un test non récompensé. Dans la condition non dévaluée, les animaux sont préalablement nourris soit avec de la nourriture ordinaire, soit avec une autre récompense alimentaire (Figure 6). Il est important de mentionner que dans un protocole utilisant deux actions et deux récompenses distinctes, la capacité des rats à sélectionner l'action menant à la récompense non dévaluée lors du test repose aussi sur leur capacité à se représenter les associations A→O apprises précédemment.



**Figure 6** : Protocole de dévaluation instrumentale de la récompense chez le rat en utilisant deux actions (L1 et L2) et deux récompenses et la dévaluation par satiété sensorielle. **(A)** Des rats apprennent à associer les appuis sur deux leviers avec l'obtention de deux récompenses spécifiques. Ensuite, l'une des deux récompenses est dévaluée par satiété. Lors du test en extinction, les deux leviers sont présentés mais l'appui sur le levier n'est pas récompensé. **(B)** Résultats typiques du test en extinction. Les rats diminuent sélectivement leurs appuis sur le levier associé à la récompense dévaluée, mais conservent un taux d'appuis élevé sur le levier associé à la récompense non dévaluée.

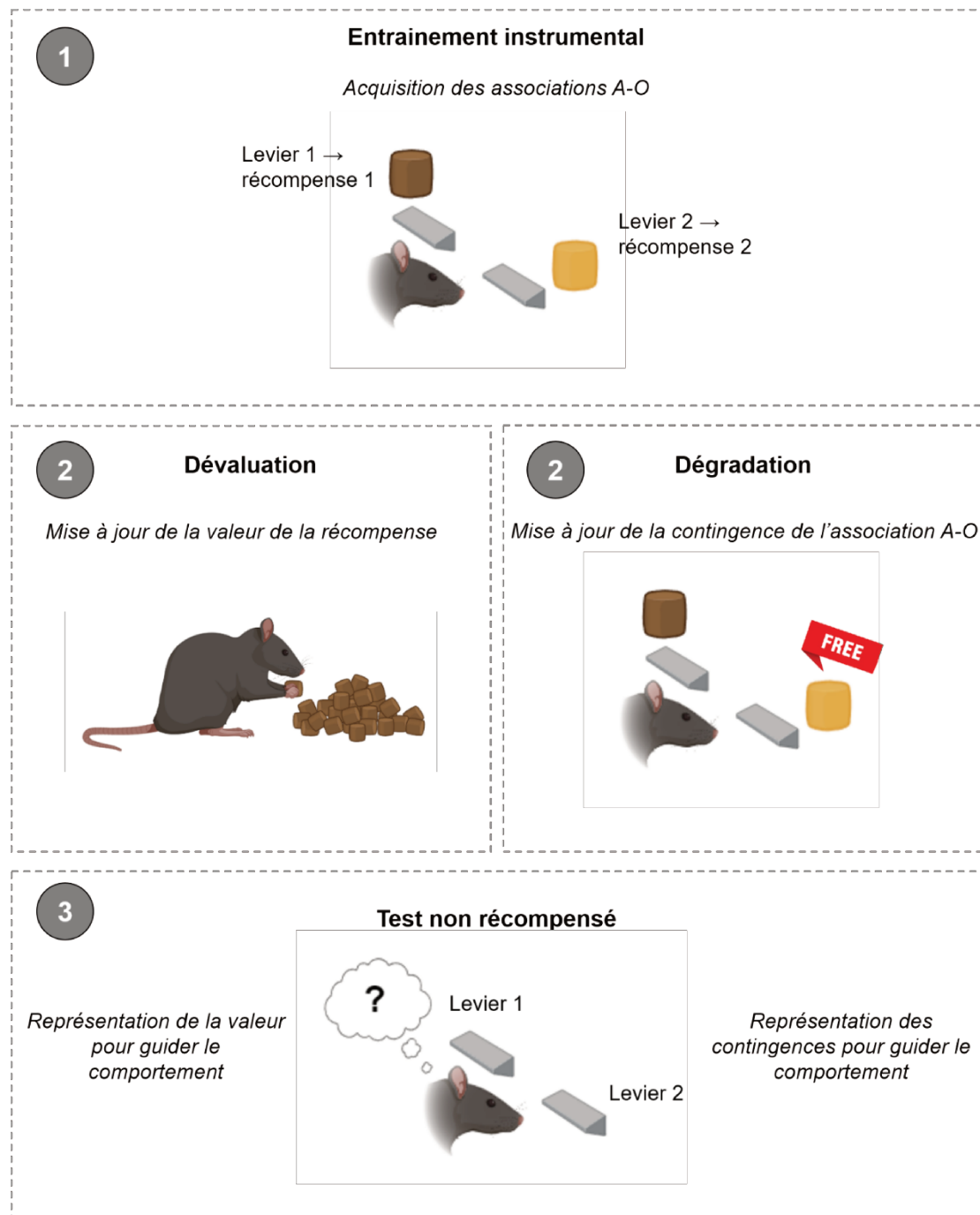
## **Les indices pavloviens incidentaux**

L'effet de la dévaluation de la récompense a été largement interprété comme la preuve que le conditionnement instrumental est médié par l'apprentissage de l'association entre l'action et la récompense, et non une relation S-R. Cependant, Comme Colwill et Rescorla (1985) l'ont noté, les procédures telles que celles décrites plus haut permettent la possibilité que les stimuli liés aux manipulandum (le levier) deviennent sélectivement associés à la récompense par des processus pavloviens durant l'entraînement. Compte tenu de la sensibilité du conditionnement pavlovien à la dévaluation de la récompense (Holland et Rescorla, 1975 ; Holland et Straub, 1979), cette analyse soulève la possibilité que l'effet de dévaluation soit médié par l'association pavlovienne entre les indices liés au manipulandum et la récompense plutôt que par l'association entre l'action effectuée sur le manipulandum et la récompense.

Colwill et Rescorla (1986) ont résolu ce problème en employant une procédure permettant d'effectuer différentes actions bidirectionnelles avec le même manipulandum. Ils ont entraîné des rats à déplacer une barre verticale vers la droite et vers la gauche, les déplacements dans les deux sens étant associés à deux récompenses différentes. Ils ont ensuite dévalué l'une des récompenses avant de redonner aux animaux l'accès à la barre verticale dans un test en extinction. L'entraînement instrumental aurait dû garantir que les indices liés au manipulandum soient associés de manière égale aux deux récompenses, de sorte que tout effet de dévaluation médié par ces associations pavloviennes affecte les deux actions similairement. Contrairement à cette prédiction, Colwill et Rescorla (1986) ont observé une réduction spécifique des performances sur l'action qui avait été entraînée avec la récompense dévaluée. Par la suite, Dickinson et collègues (1996) ont montré que l'utilisation d'un seul manipulandum associé à deux récompenses permet d'observer que la réponse instrumentale est sensible à tous les critères qui définissent les comportements dirigés vers un but (la dévaluation de la récompense, la dégradation

de contingence, le taux de renforcement), démontrant l'encodage par les animaux de la nature instrumentale de l'association  $A \rightarrow O$  (voir aussi Crimmins et al., 2022).

Les théories liées aux apprentissages associatifs sont donc étudiées par l'utilisation de tâches rigoureuses et bien contrôlées (Figure 7). Ces tâches nous ont permis de disséquer les différents processus qui contribuent aux comportements dirigés vers un but. Ces tests sont utilisés chez diverses espèces (insectes, rongeurs, primates non humains, humains) (Wit et Dickinson, 2009). Ils constituent de bons modèles pour mieux comprendre l'origine de certains dysfonctionnements dans la prise de décision qui peuvent être observés dans les troubles neuropsychiatriques et neurodégénératifs (Griffiths et al., 2014).



**Figure 7 :** Schéma des deux tâches utilisées dans cette thèse pour tester les comportements dirigés vers un but. Premièrement, les rats apprennent à associer deux actions avec deux récompenses alimentaires spécifiques lors d'une phase d'entraînement. Deuxièmement, (gauche) soit la valeur d'une des récompenses est dévaluée temporairement par satiété spécifique sensorielle, soit (droite) la contingence pour l'une des associations est modifiée par dégradation. À la suite de ces procédures, les rats vont être testés en extinction (test non récompensé) pour évaluer leur capacité à guider leur choix en fonction de la valeur des récompenses (après la dévaluation) ou des relations de contingence (après la dégradation).

## **C. Structures impliquées dans les comportements dirigés vers un but**

Des décennies de recherche sur les apprentissages associatifs ont été consacrées au développement de tâches comportementales qui nous permettent de comprendre et de délimiter les processus cognitifs que nous testons expérimentalement. Par exemple, la dévaluation de la récompense et la dégradation de contingence nous permettent d'étudier les différents processus cognitifs qui sous-tendent les comportements dirigés vers un but. Cela a permis de poser des bases solides pour l'étude des substrats neuronaux sous-jacents (Schreiner et al., 2020). Les apprentissages associatifs ont donc fourni d'excellents outils pour comprendre à la fois le comportement et, par conséquent, ce qui se passe dans le cerveau.

Il a été démontré que les processus cognitifs impliqués dans ces deux tâches diffèrent, et donc que les mécanismes neuronaux sous-jacents aussi. Ces différences ont pu être étudiées ces dernières années grâce au développement sophistiqué de stratégies élégantes et de nouveaux outils de plus en plus précis. Il a été possible de définir spécifiquement le rôle des différentes structures cérébrales, ainsi que leur connections anatomiques exclusives, dans les différents processus nécessaires pour un comportement adapté. Ces différents processus peuvent correspondre à l'acquisition initiale des actions, les changements dans les relations de contingence ou de la valeur de la récompense et l'expression de l'action dirigée vers un but.

Ici, je vais faire une brève présentation des principales structures impliquées dans ces différents processus, notamment des régions corticales, striatales, thalamiques et limbiques.

### ***i. Acquisition initiale des associations A→O***

Concernant l'acquisition des associations (Figure 8), L'**aire prélimbique (PL)** du cortex préfrontal médian joue un rôle crucial (Balleine et Dickinson, 1998 ; Corbit et Balleine, 2003). Initialement, il avait été montré que des lésions pré-entraînement de cette structure entraînaient des déficits dans une tâche de dévaluation et de dégradation (Balleine et Dickinson, 1998). Par la suite, il est apparu que le PL est nécessaire pour l'acquisition des associations A→O mais pas pour leur expression lors d'un test de dévaluation (Ostlund et Balleine, 2005 ; Tran-Tu-Yen et al., 2009). Par exemple, dans leur étude, Tran-Tu-Yen et collègues (2009) ont utilisé des procédures réversibles d'inactivation neuronale pour inhiber temporairement cette structure dans une tâche de dévaluation. Ils ont mis en évidence que cette manipulation uniquement pendant la phase d'entraînement produisait un déficit lors d'un test non récompensé, à savoir que les rats étaient incapables de sélectionner préférentiellement l'action associée à la récompense non dévaluée. Cependant, la même manipulation seulement au moment du test ne produisait aucun déficit, confirmant que le PL est spécifiquement impliqué de façon transitoire lors de l'étape d'encodage.

Ceci est un bon exemple permettant de démontrer comment des manipulations temporaires spécifiques permettent d'identifier la contribution spécifique des structures cérébrales dans les différents processus impliqués dans les comportements dirigés vers un but. En effet, bien que les lésions pré-entraînement permettent d'identifier la direction à prendre, elles ne permettent souvent pas d'identifier spécifiquement la contribution d'une structure quand plusieurs processus cognitifs se développent en parallèle (apprentissage instrumental et apprentissage incitatif dans cet exemple).

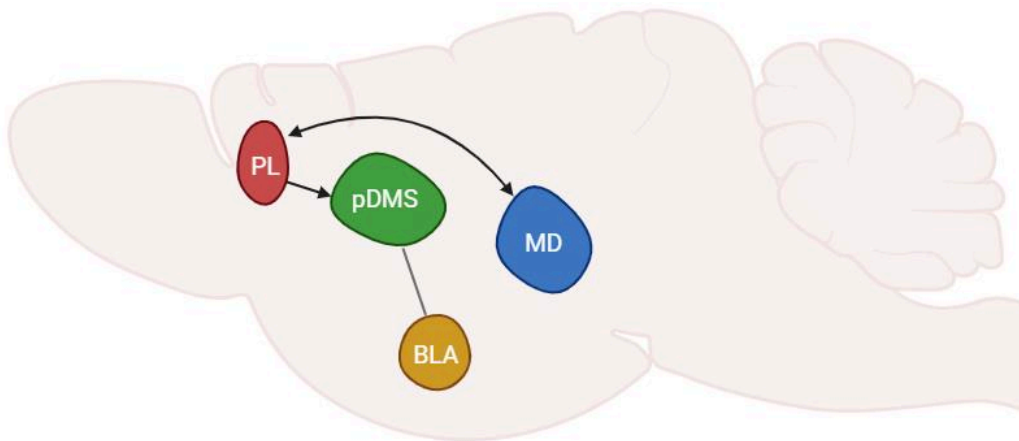
Au-delà du PL, il a été montré que la **partie postérieure du striatum dorso-médian (pDMS)** est nécessaire à l'encodage des associations A→O (Yin et al., 2005). Toutefois, le pDMS est aussi requis pour l'expression de ces associations lors du test (Yin et al., 2005 ; Corbit et Janak, 2010). Du fait du rôle de ces deux structures lors de l'étape d'encodage, il a été mis en évidence que le **circuit PL-pDMS** est nécessaire lors de ce processus (Hart et Balleine, 2016 ; Hart et al., 2018a ; Hart et al., 2018b).

Dans leur étude la plus récente, Hart et collègues (2018b) ont utilisé une approche intersectionnelle pour cibler les projections du PL vers le pDMS et ont démontré que les projections bilatérales du PL vers le pDMS sont nécessaires pendant l'entraînement afin d'exprimer un comportement dirigé vers un but lors d'un test de dévaluation.

Au niveau du thalamus, il est apparu que le **noyau médiodorsal du thalamus (MD)**, à l'image du PL, est temporairement requis pour l'encodage des associations  $A \rightarrow O$  mais pas pour leur expression (Corbit et al., 2003 ; Ostlund et Balleine, 2008). Du fait des connections réciproques entre le MD et le PL et de leur rôle parallèle dans les actions dirigées vers un but, une interaction fonctionnelle entre ces deux structures a été récemment démontrée au sein de l'équipe (Alcaraz et al., 2018). En utilisant une stratégie à double vecteur viral, ils ont mis en évidence que l'inhibition de la voie thalamo-corticale ( $MD \rightarrow PL$ ) et cortico-thalamique ( $PL \rightarrow MD$ ) entraînait un déficit dans une tâche de dévaluation. Cependant, seule l'inhibition de la voie thalamo-corticale ( $MD \rightarrow PL$ ) entraînait un déficit lors de la dégradation, démontrant l'hétérogénéité fonctionnelle qui peut exister dans les échanges fonctionnels au sein de circuits neuronaux (Alcaraz et al., 2018). Dans cette étude, l'inhibition de ces voies n'étant pas temporairement spécifique (les voies de projection étaient inhibées pendant l'entraînement et pendant les tests), il est donc compliqué de définir quels processus cognitifs elles sous-tendent. Mais à la vue du rôle des deux structures pendant l'encodage, ces interactions fonctionnelles pourraient donc être essentielles pour apprendre à associer les actions avec leurs récompenses spécifiques.

Finalement, le noyau **basolatéral de l'amygdale (BLA)** a aussi été impliqué lors du processus d'acquisition instrumentale (Balleine et al., 2003 ; Parkes et al., 2016a). Son inactivation seulement pendant la phase d'entraînement a entravé la capacité des rats à orienter leurs choix lors d'un test non récompensé après dévaluation, démontrant que la BLA est nécessaire durant l'apprentissage initial (Parkes et al., 2016a). Spécifiquement, la BLA est impliquée dans les processus d'apprentissage incitatif, permettant d'encoder la représentation de la valeur de la récompense et de l'associer à l'action (Corbit et Balleine, 2005 ; Balleine et Killcross,

2006 ; Wassum et al., 2012). Enfin, concernant l'interaction fonctionnelle entre la BLA et d'autres structures impliquées dans l'encodage des associations  $A \rightarrow O$ , il a été montré qu'une **déconnection fonctionnelle temporaire entre la BLA et le pDMS** spécifiquement pendant l'entraînement altère l'apprentissage des associations  $A \rightarrow O$  (Corbit et al., 2013), observable par une incapacité à sélectionner préférentiellement l'action menant à la récompense non dévaluée lors d'un test après dévaluation.



**Figure 8** : Schéma décrivant les structures impliquées dans l'encodage initial des associations  $A \rightarrow O$ . Les connexions fléchées (noires) représentent les voies de projection directes impliquées dans l'encodage des associations et les connexions par un trait gris représentent des interactions fonctionnelles définies par des méthodes de déconnection. Les régions corticales sont représentées en rouge, les régions striatales en vert, les régions thalamiques en bleu et les régions temporales en marron. PL : Aire prélimbique du cortex préfrontal médian ; pDMS : partie postérieure du striatum dorso-médian ; BLA : noyau basolatéral de l'amygdale ; MD : noyau médiodorsal du thalamus.

## ***ii. Mise à jour et expression des contingences instrumentales***

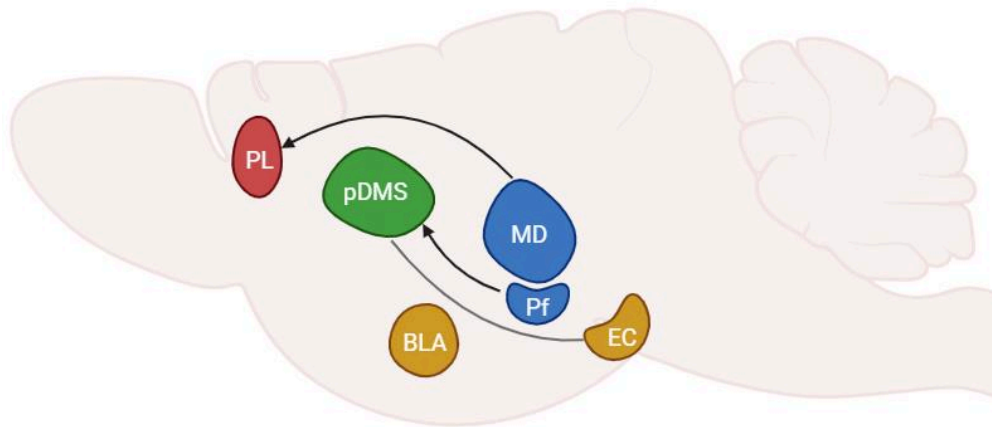
Concernant les structures impliquées dans la capacité à mettre à jour la représentation des contingences action-récompense lorsqu'elles sont modifiées (Figure 9), il n'est pas surprenant de retrouver les structures déjà mentionnés dans l'encodage des associations. Ainsi, le **PL** (Balleine et Dickinson, 1998), le **pDMS** (Yin et al., 2005), le **MD** (Parnaudeau et al., 2015) et la **BLA** (Balleine et al., 2003) sont nécessaires à l'expression d'un comportement sensible à la dégradation de

contingence. Plus spécifiquement, il a été montré que l'inactivation transitoire au moment de la dégradation du PL (Naneix et al., 2009 ; Coutureau et al., 2012), du pDMS (Yin et al., 2005) et du MD (Parnaudeau et al., 2015) altère la capacité d'adaptation des rats face à des changements de contingence.

En plus des structures déjà présentées, d'autres études ont permis de mettre en évidence l'implication de nouvelles structures et voies anatomiques spécifiquement impliquées dans la détection du changement de causalité entre actions et récompenses. Le **thalamus parafasciculaire (Pf)** (Bradfield et al., 2013) et la **voie Pf→pDMS** (Bradfield et al., 2013) ne sont pas requis pour l'encodage initial des associations A→O ni de la valeur de la récompense, comme démontré par l'absence de déficit lors d'une tâche de dévaluation lors de leur inhibition. Cependant, ils sont recrutés dès lors qu'une mise à jour des associations est nécessaire, à la suite d'un changement de contingence (dégradation) ou une inversion des associations (reversal) (Bradfield et al., 2013).

Concernant les régions temporales, il a été mis en évidence que les fibres efférentes du **cortex entorhinal (EC)**, et l'interaction fonctionnelle entre **l'EC et le pDMS** sont spécifiquement nécessaires à la détection de changements de contingence (Corbit et Balleine, 2000 ; Corbit et al., 2002 ; Lex et Hauber, 2010). Cela suggère que l'EC et le pDMS font partie d'un même système permettant la détection des changements dans la relation causale entre une action et sa récompense associée.

Ici, nous pouvons voir que certaines structures cérébrales ne sont impliquées que lors de certains processus spécifiques, et ces contributions n'auraient pu être constatées si seule la tâche de dévaluation avait été utilisée. Cela démontre que l'ensemble des tâches développées pour étudier les actions dirigées vers un but permet de tester des processus cognitifs différents régulés par des structures spécifiques.



**Figure 9** : Schéma décrivant les structures impliquées dans la mise à jour des contingences A→O lors de la dégradation. Les connexions fléchées (noires) représentent les voies de projection directes impliquées et les connexions par un trait gris représentent des interactions fonctionnelles définies par des méthodes de déconnection. Les régions corticales sont représentées en rouge, les régions striatales en vert, les régions thalamiques en bleu et les régions temporales en marron. PL : Aire prélimbique du cortex préfrontal médian ; pDMS : partie postérieure du striatum dorso-médian ; BLA : noyau basolatéral de l'amygdale ; MD : noyau médiodorsal du thalamus ; Pf : noyau parafasciculaire du thalamus ; EC : cortex entorhinal.

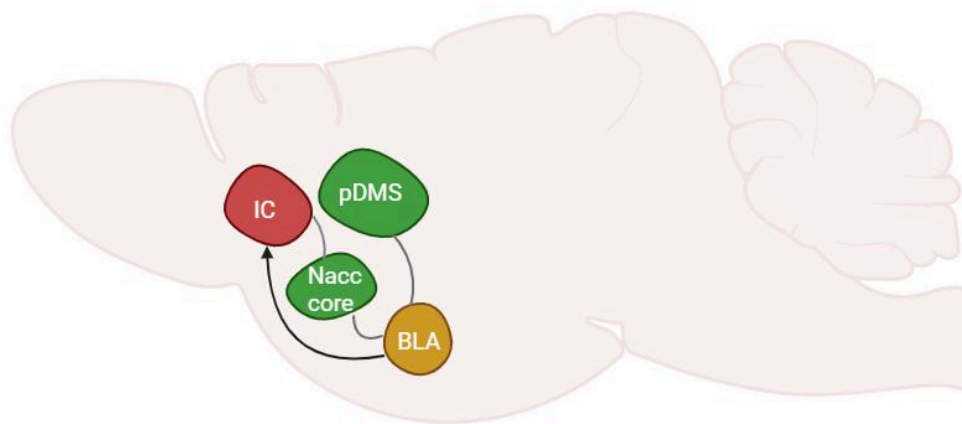
### *iii. Mise à jour et expression de la valeur de la récompense*

Concernant l'utilisation de la valeur pour guider le comportement (Figure 10), nous pouvons observer que, bien qu'il existe des structures communes à l'apprentissage des relations de contingence (pDMS et BLA), un circuit spécifique se dessine. Nous savons que le **pDMS** (Yin et al., 2005) et la **BLA** (Ostlund et Balleine 2008) sont impliqués, en plus de l'étape d'encodage, lors de l'étape d'évaluation. Ainsi, il n'est pas surprenant que, comme mis en évidence par Corbit et collègues (2013), une **déconnection fonctionnelle entre la BLA et le pDMS** avant le test de dévaluation entraîne un déficit dans la capacité des rats à sélectionner l'action menant à la récompense non dévaluée.

Plus spécifiquement, du fait du rôle de la BLA dans l'encodage des propriétés sensorielles spécifiques des récompenses, sa contribution au moment de la dévaluation (et donc de la mise à jour de la représentation de la valeur de la récompense) a été particulièrement étudiée. Il a été démontré que l'inhibition de la

BLA avant la dévaluation par satiété sensorielle, mais pas avant le test en extinction, abolit la sensibilité à la dévaluation (Parkes et Balleine, 2013). Cela démontre que la BLA est nécessaire, en plus de l'encodage des associations  $A \rightarrow O$ , lors de la réévaluation de la valeur d'une récompense pendant sa consommation, mais pas pour récupérer les valeurs actualisées des récompenses lors du test pour guider l'action.

En revanche, le **cortex insulaire (IC)** est nécessaire pour récupérer la valeur actuelle de la récompense au moment du test (Balleine et Dickinson, 1998 ; 2000). L'IC n'est pas impliqué dans l'encodage des associations  $A \rightarrow O$  (Parkes et al., 2016a ; Parkes et al., 2018) mais dans l'expression de ces associations, après dévaluation, lors d'un test non récompensé (Parkes et Balleine 2013, Parkes et al., 2018). Cela suggère donc que l'IC est impliqué pour guider l'action en utilisant la représentation actualisée de la valeur des récompenses. Il est apparu que l'IC recevait des informations sur la valeur actuelle de la récompense en provenance de la partie basolatérale de l'amygdale (Parkes et Balleine 2013) et interagissait avec le striatum ventral, plus particulièrement la partie cœur du **Noyau accumbens (Nacc core)** pour contrôler la performance lors du choix après dévaluation (Parkes et al., 2015).



**Figure 10** : Schéma décrivant les structures impliquées dans la mise à jour et l'expression de la valeur de la récompense. Les connections fléchées (noires) représentent les voies de projection directes impliquées dans la mise à jour de la valeur de la récompense et les connections par un trait gris représentent des interactions fonctionnelles définies par des méthodes de déconnection. Les régions corticales sont représentées en rouge, les régions striatales en vert et les régions temporales en marron. IC : cortex insulaire ; Nacc core : partie cœur du nucleus accumbens ; pDMS : partie postérieure du striatum dorso-médian ; BLA : noyau basolatéral de l'amygdale.

Nous venons de voir que les comportements dirigés vers un but impliquent de nombreuses structures. Bien que certaines de ces structures soient centrales et nécessaires aux différents processus cognitifs qui sous-tendent ces comportements, d'autres sont spécialisées lors de certaines étapes. De plus, ces structures interagissent fonctionnellement de manière tout autant spécifique, démontrant toute la complexité à l'origine de ces comportements adaptatifs.

## **D. Synthèse**

Dans cette première partie, nous venons de voir comment l'évolution de la compréhension des apprentissages associatifs a permis de développer des stratégies pour l'étude du contrôle intentionnel de l'action. Nous avons décrit l'apparition du concept de comportement dirigé vers un but, et démontré que ces comportements sont sous la dépendance de deux critères : l'apprentissage des associations action-récompense, qui dépend de la contingence entre les deux, et la représentation de la valeur attribuée à chaque récompense. Les tâches de dévaluation de la récompense et de dégradation de contingence ont permis d'étudier les différents processus cognitifs qui sous-tendent les comportements dirigés vers un but, et, grâce à des manipulations précises, de définir spécifiquement le rôle de certaines structures cérébrales lors de ces différents processus.

Alors que les apprentissages associatifs nous permettent de nous adapter afin de contrôler notre environnement, nous allons maintenant essayer de comprendre comment l'environnement peut, en retour, influencer l'apprentissage de ces associations instrumentales.

## II. CONTEXTE ET APPRENTISSAGES ASSOCIATIFS

---

Les comportements que nous adoptons ne se réalisent jamais de façon isolée, tout ce que nous faisons se déroule dans un lieu donné, à un moment donné et dans des circonstances spécifiques. Toutes ces caractéristiques qui entourent les différents événements leur donnent un sens ; elles sont essentielles pour se souvenir du passé, interpréter le présent et anticiper l'avenir. Cette influence de l'environnement sur les apprentissages associatifs est un sujet de recherche majeur depuis plusieurs décennies mais, historiquement, cette recherche s'est concentrée sur son rôle dans l'apprentissage pavlovien plutôt que sur les actions instrumentales (Rudy, 2009 ; Maren et al., 2013 ; Rosas et al., 2013 ; Urcelay et Miller, 2014).

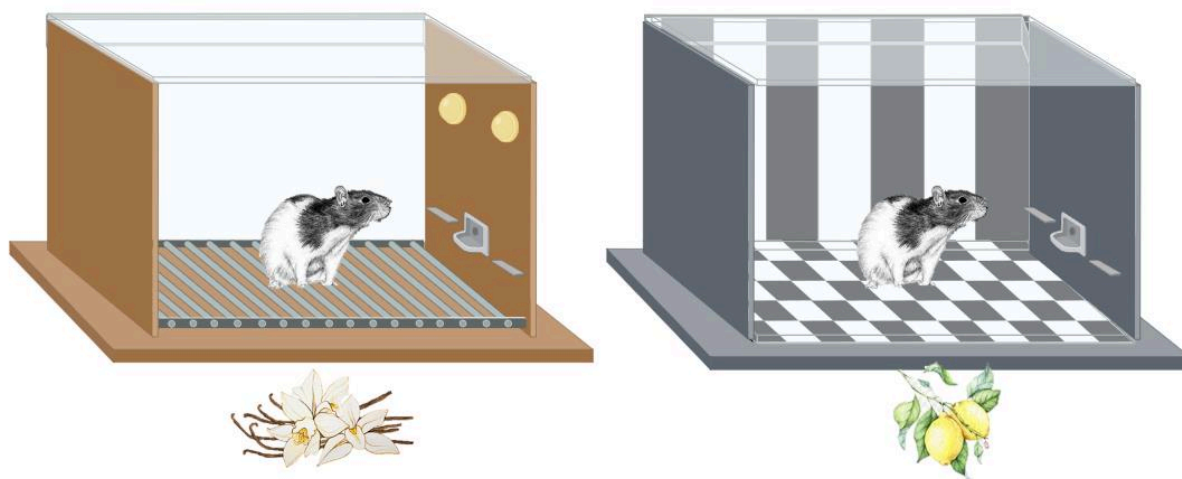
### A. Comment définir un contexte

Les contextes sont des ensembles complexes de stimuli étendus dans l'espace et le temps, et ces stimuli peuvent émaner de sources externes (environnement) et/ou internes (état interne d'un animal) (Bouton, 2010). Par exemple, il a été suggéré que ces contextes peuvent inclure l'environnement physique, comme la salle ou la cage dans laquelle l'apprentissage a lieu, mais aussi les états internes du sujet comme les niveaux d'hormones, la température corporelle, l'état de privation, les événements récemment vécus, les instructions de la tâche, ou même les stimuli qui sont en corrélation avec le passage du temps (Bouton, 2010). Cette variété de contextes possibles rend très difficile la définition spécifique de ce que représente un contexte. C'est pourquoi il sera défini de manière très générale comme "ce qui entoure" la situation à laquelle l'organisme est confronté (Rosas et al., 2013).

Comme dans de nombreux travaux relatifs aux apprentissages associatifs, (Rudy, 2009 ; Maren et al., 2013), dans le cadre de cette thèse, nous parlerons de contexte pour faire référence à l'environnement physique multisensoriel fixe dans lequel les rats apprennent à réaliser une tâche spécifique. Notre définition de ce qu'est un contexte provient des théories de l'apprentissage dans le cadre des apprentissages

associatifs. Il se définit au sens large comme l'ensemble des composants entourant un événement pertinent sur le plan comportemental. Ces composants doivent être "stables", c'est-à-dire que leurs caractéristiques et leurs relations mutuelles ne changent jamais. Ils doivent également être soumis à la "variation des composants", ce qui signifie qu'un élément peut être modifié, déplacé ou sa relation avec un autre réorganisé. Dans ce cas, un nouvel ensemble stable de caractéristiques existerait, mais serait différent de sa disposition précédente. De fait, en principe, un nouveau contexte est créé. La propriété de variation des composants est particulièrement importante dans le cadre des études de l'influence contextuelle sur les comportements car ce n'est que par la variation des composants que les contextes peuvent être manipulés expérimentalement (Rudy, 2009).

Au niveau expérimental, plusieurs contextes peuvent donc être utilisés, définis par des cages avec des ensembles de caractéristiques sensorielles spécifiques qui diffèrent, localisées dans des pièces différentes (Figure 11). Les contextes sont donc composés de nombreux éléments qui sont assemblés dans des représentations configurales (Maren et al., 2013), ce qui généralement les distingue des indices discrets, tels que les stimuli conditionnels. Les CS sont des signaux souvent temporaires permettant de signaler d'autres événements (particulièrement des stimuli inconditionnels). Contrairement aux indices discrets, les contextes sont donc multisensoriels, diffus et continuellement présents.



**Figure 11** : Exemple de deux contextes physiques différents. Ils se composent d'ensembles cohérents spécifiques d'éléments multisensoriels stables qui sont diffus et continuellement présents. Le contexte A (à gauche) est composé de murs en plastique marron (sur les côtés) et transparent (à l'avant et à l'arrière). Le sol est constitué de barres en acier inoxydable. Un parfum de vanille est continuellement diffusé et deux LED qui produisent une lumière constante ont été ajoutées en haut d'un des murs latéraux. Le contexte B (à droite) est situé dans une autre pièce. Les murs sont gris (sur les côtés) et transparents (à l'avant et à l'arrière), avec un motif vertical rayé noir et blanc sur le mur arrière. Le sol est en plastique lisse et solide avec un motif en damier noir et blanc et un parfum de citron est continuellement présent. Ainsi, ces deux environnements présentent des informations visuelles (les murs, la lumière), tactiles (le sol sur lequel se déplacent les animaux) et olfactives (les odeurs continuellement présentes) différentes qui permettent à l'animal de distinguer l'endroit dans lequel il se situe.

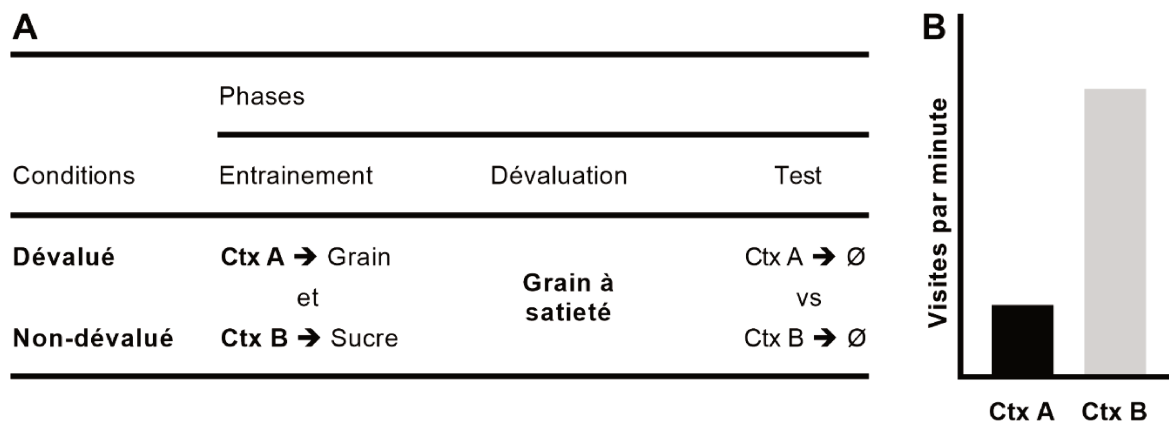
## B. Deux fonctions du contexte physique

Les différentes théories à l'origine de la définition des contextes supposent donc différents rôles pour ces derniers dans les apprentissages associatifs (Rudy, 2009). Bien que l'influence du contexte sur le comportement soit multiple et complexe, deux fonctions principales se dessinent (Urcelay et Miller, 2014). La première fonction est similaire à celle des indices discrets et permet aux contextes **d'éluciter** des réponses conditionnées et, potentiellement, de **rivaliser** avec d'autres événements discrets pour le contrôle du comportement. La seconde fonction est **modulatrice** et dans ce cas-là, les contextes ne provoquent pas de réponses conditionnées par eux-mêmes, mais **signalent** plutôt les associations entre différents événements en vigueur (Bouton et

Swartzentruber, 1986). Ici, le contexte est vu comme un « *occasion setter* » qui permet de retrouver la signification de différents indices, particulièrement lorsqu'ils sont associés à différents événements dans des environnements distincts (Maren et al., 2013). Dans cette partie, nous allons décrire ces deux fonctions du contexte et leurs influences dans les apprentissages instrumentaux à l'origine des comportements dirigés vers un but.

### ***i. Le contexte comme indice prédictif***

Une des deux fonctions principales du contexte est de prédire un événement. Dans certains cas, le contexte peut être le seul indice présent pour prédire ce qu'il va se passer et donc les animaux devront développer une représentation de chaque contexte pour adapter leur comportement. Dans une étude simple de conditionnement contextuel appétitif, Reichelt et collègues (2011) ont entraîné des rats à associer deux contextes (deux boîtes de conditionnement différentes contenant des éléments stables distincts entre les deux) avec deux récompenses distinctes. Dans un des deux contextes (contexte A), des pastilles de grain étaient distribuées dans la mangeoire de la cage de conditionnement alors que dans le second contexte (contexte B), des pastilles de sucre étaient distribuées (Figure 12). À la suite de cet apprentissage, une des deux récompenses a été dévaluée par satiété sensorielle spécifique. Immédiatement après la dévaluation, les rats ont reçu un test en extinction dans les deux contextes successivement et le taux de visites de la mangeoire dans chaque contexte a été mesuré. Le résultat de cette étude a montré que les rats, à la suite de la dévaluation, ont spécifiquement réduit leurs visites de la mangeoire dans le contexte qui a été précédemment associé à la récompense dévaluée, et ont maintenu un taux de visite plus élevé dans le contexte associé à la récompense non dévaluée (Reichelt et al., 2011). Les rats ont donc appris à associer chacun des contextes avec une récompense spécifique et ont été en mesure d'utiliser le contexte dans lequel ils se trouvaient pour prédire l'identité de la récompense disponible.



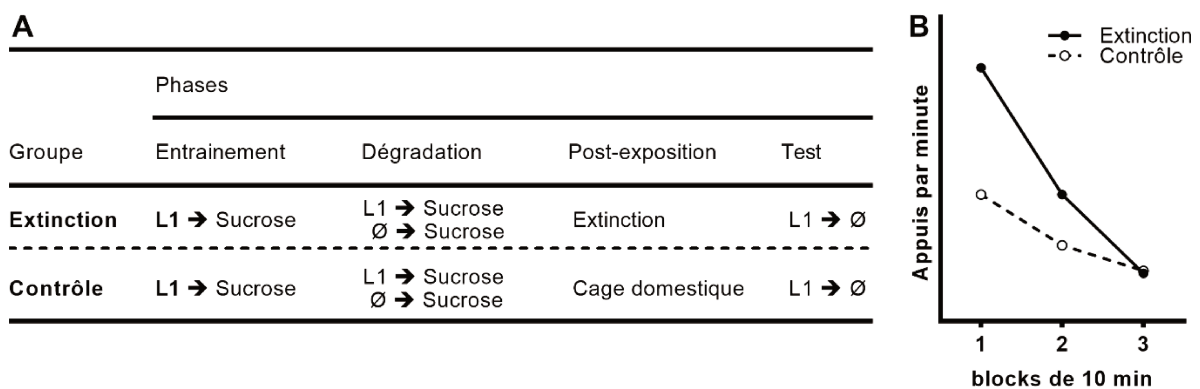
**Figure 12** : Protocole de dévaluation pavlovienne contextuelle chez le rat en utilisant deux contextes et deux récompenses. **(A)** Des rats apprennent à associer deux contextes (Ctx A et Ctx B) avec deux récompenses spécifiques. Une des deux récompenses est dévaluée par satiété. Lors du test en extinction, les rats sont testés dans les deux contextes (test non récompensé). **(B)** Résultats obtenus lors du test. Les rats diminuent sélectivement leurs visites de la mangeoire dans le contexte associé à la récompense dévaluée, mais conservent un taux de visites plus élevé dans le contexte associé à la récompense non dévaluée.

Cet exemple montre que les contextes seuls peuvent permettre de prédire un évènement (ici, l'identité de la récompense). Ainsi, dans des situations où un évènement est aussi prédit par un indice discret, les contextes, agissant comme des indices par eux-mêmes, peuvent entrer en compétition avec ces autres indices pour le contrôle du comportement (Randich et Ross, 1984 ; Rescorla, 1968).

La capacité du contexte à prédire la distribution d'une récompense peut aussi entrer en compétition avec une action, si cette dernière permet d'obtenir la même récompense. Cette observation remonte à l'étude de l'effet des changements de contiguïté et de contingence sur les performances instrumentales (Dickinson et Charnock, 1985 ; Reed et Reilly, 1990 ; Dickinson et al., 1992 ; Dickinson et al., 1996). Dans un premier temps, Dickinson et Charnock (1985) ont entraîné des rats dans une tâche instrumentale classique à appuyer sur un levier pour obtenir une récompense (Figure 13). Par la suite, cette association a été dégradée en permettant l'obtention de la récompense de façon non contingente (sans production de l'action), induisant une dépression dans la performance des animaux (comme décrit dans la **Partie I.B.**). Dans

une troisième étape, un groupe de rat a reçu plusieurs sessions d'extinction instrumentale (sans récompense distribuée et avec le levier rétracté) à la suite de la dégradation. Un autre groupe de rats a reçu la même série d'extinctions instrumentales (sans le levier) mais durant lesquelles les récompenses étaient tout de même distribuées gratuitement pendant les sessions. Un troisième groupe de rats n'a pas été soumis à la phase d'extinction, les rats sont restés dans leur cage domestique. Enfin, tous les rats ont de nouveau reçu un test en extinction avec cette fois-ci le levier disponible.

Lors de ce test, les rats qui ont été exposés aux sessions d'extinction sans distribution de récompenses ont montré une plus grande récupération de la production de l'action que les deux autres groupes (Dickinson et Charnock, 1985).



**Figure 13** : Procédure employée par Dickinson et Charnock (1985). **(A)** Trois groupes de rats (le groupe Extinction et deux groupes Contrôles, un seul est décrit ici) ont été entraînés à appuyer sur un levier (L1) pour obtenir une récompense (sucrose). À la suite de cet entraînement, l'association action-récompense a été dégradée pour tous les groupes avec l'introduction de récompenses gratuites obtenues sans production de l'action (Ø). La probabilité d'obtenir la récompense après la production de la récompense était la même que la probabilité de l'obtenir sans. À la suite de la dégradation, le groupe Extinction a reçu plusieurs sessions d'extinction (sans levier et sans récompense) dans la cage de conditionnement, alors que dans cet exemple, les rats du groupe Contrôle sont restés dans leur cage domestique. Finalement, tous les rats ont été testés pendant 30 min avec le levier disponible mais l'appui n'était pas récompensé (Ø). **(B)** Résultats obtenus lors du test. Les rats du groupe Extinction ont montré une plus grande récupération de la production de l'action, en début de test, que les rats des groupes Contrôles.

Ces résultats ont été reproduits dans différentes conditions, par exemple en préexposant les rats au contexte de conditionnement ou en associant la distribution de la récompense gratuite avec un indice discret (Reed et Reilly, 1990 ; Dickinson et al., 1992 ; Dickinson et al., 1996). Dans le cas de la préexposition, l'idée provient des théories liées à l'inhibition latente. Dans les conditionnements pavloviens, l'inhibition latente s'observe lorsque les sujets sont dans un premier temps pré-exposés au CS avant qu'il ne soit associé à l'US. Ensuite, lorsque les animaux doivent apprendre à associer le CS à l'US, il en résulte un retard et une atténuation de la réponse conditionnée au CS comparé à un groupe non-préexposé. Cette atténuation de la réponse conditionnée est appelée inhibition latente (Cole et al., 1996). Comme on l'a vu précédemment, le contexte peut parfois servir d'indice pour prédire une récompense. De fait, l'inhibition latente contextuelle s'observe lorsque la préexposition au contexte non récompensé déprime sa valeur prédictive pour la récompense. Comme observé par Dickinson et collègues (1996), l'exposition aux indices contextuels avec le levier retiré avant chaque session d'apprentissage instrumental a renforcé l'acquisition instrumentale dans des conditions où la contingence entre l'action et la récompense était faible (comparé à un groupe non-préexposé).

L'exposition non récompensée au contexte diminue l'attente associée au contexte pour la distribution de la récompense et augmente donc l'attente relative de la distribution de la récompense après un appui sur le levier, comme démontré par l'augmentation de la production de l'action dans les groupes exposés au contexte sans récompense. En d'autres termes, lorsque la récompense est potentiellement distribuée sans être associée à l'exécution de l'action, toute association entre le contexte et la récompense entrera en compétition avec l'action pour l'association avec la distribution de la récompense et dégradera de fait la relation de causalité entre l'action et la récompense.

Cet argument suggère donc que la sensibilité à la distribution non contingente d'une récompense dépend de la capacité des rats à former des associations entre le contexte et la récompense (Dickinson et Charnock, 1985 ; Dickinson et al., 1996 ; Cheung et cardinal, 2005). Ces résultats démontrent que le conditionnement

instrumental est sensible à la relation causale entre les événements et que la capacité à évaluer cette relation est influencée par le contexte.

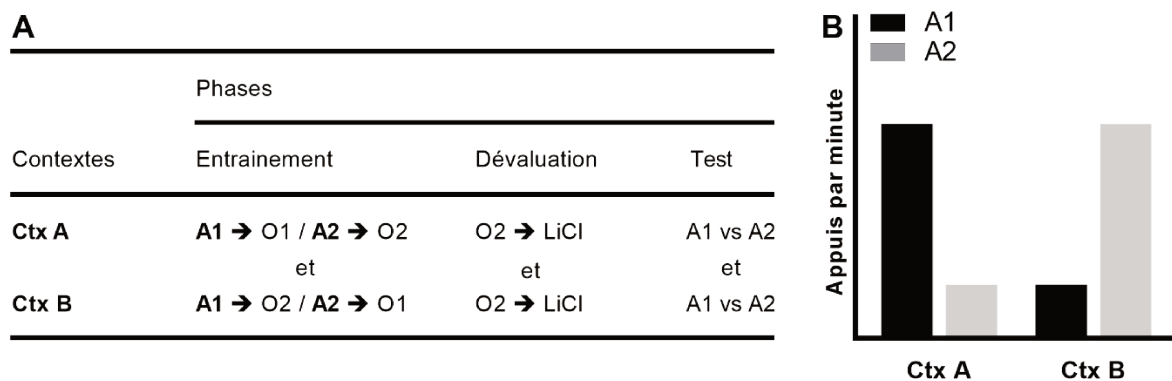
## ***ii. Le contexte comme modulateur***

La deuxième fonction du contexte correspond à sa capacité à signaler les associations en vigueur entre divers événements afin de répondre de façon adaptée. Pendant longtemps, le contexte a été vu comme un facilitateur de la récupération de la mémoire. Cette récupération facilitée ne reflète pas l'activation directe par le contexte d'une représentation du CS ou de l'US ; on suppose plutôt que le contexte agit sur l'association CS-US elle-même (Bouton et Swartzentruber, 1986 ; Maren et al., 2013 ; Trask et al., 2017). En effet, dans certaines conditions, des informations qui ne sont généralement pas spécifiques au contexte (par exemple, les associations indice-récompense) peuvent le devenir. Preston et collègues (1986) ont développé une tâche de discrimination contextuelle biconditionnelle pour entraîner des rats à faire la distinction entre deux indices dans deux contextes. Dans le contexte A, un stimulus discriminant (X+) était prédictif d'une récompense, alors que l'autre stimulus ne l'était pas (Y-). Dans le contexte B, les contingences étaient inversées (Contexte B : X- / Y+), à savoir que le stimulus X ne prédisait pas de récompense alors que le stimulus Y en prédisait. Les résultats ont montré que les rats ont été capables d'apprendre les associations spécifiques dans chaque contexte, et de répondre spécifiquement au stimulus récompensé dans chaque contexte (Contexte A : X+ et contexte B : Y+) (Preston et al., 1986). Les rats approchaient plus la mangeoire dans le contexte A lorsque le stimulus X était présenté et dans le contexte B lorsque Y était présenté.

Il est important de noter que les stimuli X et Y acquièrent deux "significations" concurrentes : l'un prédisant la récompense à venir et l'autre ne prédisant pas de récompenses dans un contexte, mais la signification des stimuli est inversée dans l'autre contexte. Lorsque les animaux sont confrontés à l'ambiguïté des stimuli, un processus de récupération contextuelle détermine la relation CS-US (et parallèlement CS - no US) en vigueur, ce qui permet aux animaux de faire la distinction entre les deux relations. Ici, ce n'est pas l'association directe entre le contexte et la récompense

qui guide la performance, mais la relation entre le contexte et les événements qu'il a accueillis qui influence le comportement (Maren et al., 2013).

Plus récemment, cette fonction de modulation du contexte dans le conditionnement instrumental a aussi été mise en évidence (Trask et Bouton, 2014). Dans cette étude, il a été montré que le contexte peut entrer dans une association hiérarchique avec des associations action-récompense ambiguës et acquiert la capacité de signaler qu'une action donnée produira une récompense donnée (Figure 14). Des rats ont été entraînés dans un contexte (contexte A) dans lequel la production de l'action 1 (A1, appuis sur le levier gauche) permettait d'obtenir la récompense 1 (O1, pastille de grain) et la production de l'action 2 (A2, appuis sur le levier droit) permettait d'obtenir la récompense 2 (O2, pastille de sucre). Dans un contexte différent (contexte B), A1 permettait d'obtenir O2 et A2 permettait d'obtenir O1. À la suite de cette phase d'entraînement, une des deux récompenses a été dévaluée. Immédiatement après, les rats ont été soumis à deux tests en extinction successifs (un dans chaque contexte) avec les deux actions disponibles simultanément. Durant cette série de tests, les rats ont diminué spécifiquement l'appui sur les leviers associés avec la récompense dévaluée en fonction du contexte dans lequel ils se situaient. Par exemple, si O2 était dévaluée, les rats ont diminué spécifiquement leur performance sur A2 dans le contexte A et sur A1 dans le contexte B. Cela indique que les rats ont appris des associations  $A \rightarrow O$  spécifiques dans un contexte particulier, et démontre que les animaux peuvent apprendre et utiliser des relations hiérarchiques contexte- ( $A \rightarrow O$ ) pour guider leur comportement.



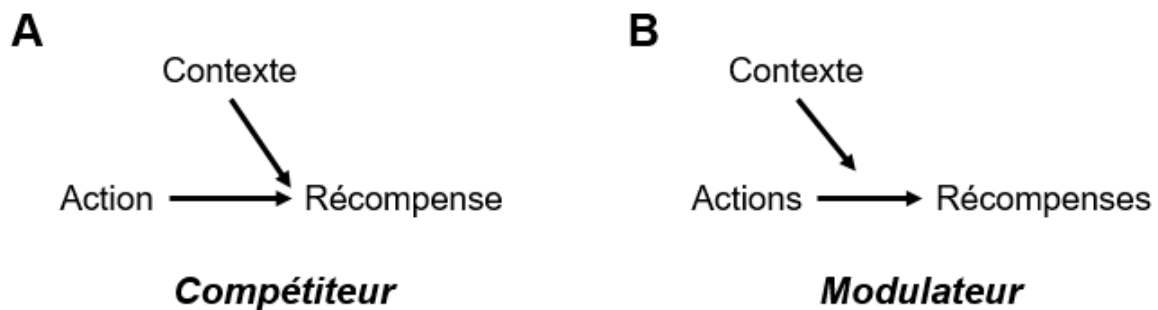
**Figure 14** : Protocole de dévaluation instrumentale démontrant un apprentissage hiérarchique contexte-(action-récompense) chez le rat. **(A)** Des rats apprennent à associer deux actions (A1/A2) avec deux récompenses spécifiques (O1/O2) dans deux contextes (Ctx A et Ctx B) avec les associations A→O inversées entre les deux contextes. Une des deux récompenses est dévaluée. Lors du test en extinction, les rats sont testés dans les deux contextes (test non récompensé) avec les deux actions simultanément disponibles. **(B)** Résultats obtenus lors du test. Les rats diminuent sélectivement leurs appuis sur les leviers associés à la récompense dévaluée en fonction du contexte dans lequel ils se situent.

Ici, chaque action était associée avec les deux récompenses de sorte que l'une des deux actions permettait d'obtenir la récompense 1 dans un contexte et la récompense 2 dans l'autre contexte, et inversement pour l'autre action. De ce fait, il est impossible de juste se reposer sur les relations « binaires » A→O pour sélectionner l'action menant à la récompense non dévaluée. En effet, lorsque les animaux sont confrontés aux deux actions lors du test non récompensé, un processus de récupération contextuelle est nécessaire pour déterminer les différentes associations A→O en vigueur, ce qui permet aux animaux de sélectionner l'action associée à la récompense non dévaluée en fonction du contexte dans lequel ils se situent (Trask et Bouton, 2014).

## C. Synthèse

Dans cette deuxième partie, nous avons défini les contextes, particulièrement les contextes physiques et leurs influences, dans certaines conditions, sur les apprentissages associatifs à l'origine des comportements dirigés vers un but. Le

contexte peut jouer deux fonctions adaptatives : l'une est compétitive et permet d'évaluer les actions en fonction de la corrélation entre les événements, l'autre est de signaler les diverses associations dans des situations ambiguës (Figure 15). Dans les comportements dirigés vers un but, la première fonction permet de différencier les actions selon les contingences, et la deuxième permet d'indiquer quelle action mène à la récompense ayant la plus forte valeur motivationnelle pour le sujet dans les situations où l'identification des simples associations binaires action-récompense ne suffit pas.



**Figure 15** : Les deux fonctions du contexte dans les apprentissages instrumentaux. **(A)** Le contexte peut entrer en compétition avec l'action pour la prédiction de la récompense. **(B)** Le contexte peut s'associer de manière hiérarchique avec les différentes associations action-récompense afin de faciliter la récupération des associations disponibles.

Dans la partie suivante, nous allons donc nous intéresser à une structure cérébrale spécifique qui a été, depuis des décennies, longuement impliquée dans l'encodage du contexte et la modulation contextuelle du comportement, à savoir l'hippocampe (Rudy, 2009 ; Maren et al., 2013 ; Smith et Bulkin, 2014).

### III. HIPPOCAMPE ET REGULATION CONTEXTUELLE DES APPRENTISSAGES

---

Étant donné le rôle essentiel du contexte dans la cognition, un défi scientifique majeur consiste à comprendre comment ces informations contextuelles sont traitées. Au cours des dernières décennies, de nombreuses recherches sur les rongeurs ont exploré la manière dont les contextes sont encodés dans le cerveau.

Depuis la publication du livre fondateur "*The hippocampus as a cognitive map*" de John O'Keefe et Lynn Nadel (1978), une abondante littérature a vu le jour, suggérant que l'information spatiale est médiée par l'hippocampe. On sait aujourd'hui que l'hippocampe est essentiel pour l'apprentissage spatial tout comme il est essentiel pour le traitement du contexte. Les premières données montraient en effet que l'apprentissage contextuel dépendait de l'activité de l'hippocampe, ce qui n'est pas le cas des apprentissages binaires CS-US ou action-récompense. Par exemple, de nombreuses études ont constaté que les lésions hippocampiques pratiquées après un conditionnement son-choc électrique interfèrent avec la réponse de peur face au contexte, mais pas face au son (Rudy, 2009 ; Maren et al., 2013). Depuis, les apprentissages contextuels ont été utilisés comme des tests pratiques pour étudier le rôle de l'hippocampe sur la modulation des comportements associatifs.

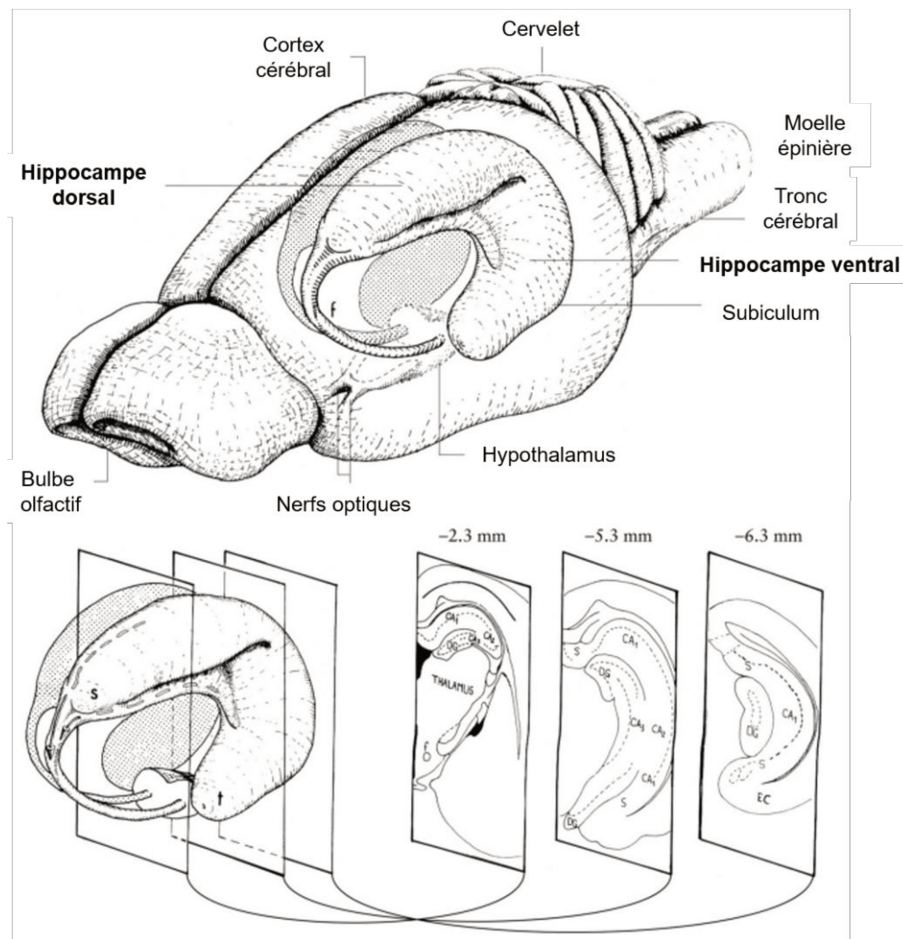
Dans cette partie, nous allons nous intéresser à l'hippocampe chez le rongeur, à la dichotomie entre hippocampe ventral et dorsal et par la suite à son rôle dans le contrôle contextuel des comportements adaptatifs.

## A. L'hippocampe

### i. Considérations anatomiques

L'hippocampe est une structure bilatérale en forme de "tube incurvé" située dans le lobe temporal médian et qui s'étend du septum médian jusqu'à la région temporale ventrale du cerveau. L'ensemble de la formation hippocampique est composé du *Cornu Ammonis*, subdivisée en trois zones sur la base de différences morphologiques et de connexions synaptiques spécifiques : CA1, CA2 et CA3, du gyrus denté (DG) et du subiculum (Sub) (Figure 16). La formation hippocampique constitue, avec la région parahippocampique (le cortex enthorinal, le cortex perirhinal et le cortex postrhinal) la région hippocampique.

Chez les mammifères, l'hippocampe présente un schéma d'organisation similaire. Les zones CA1, CA2 et CA3 contiennent principalement des cellules glutamatergiques pyramidales. Elles se composent de plusieurs couches, décrites ici de l'extérieur vers l'intérieur : l'*alveus*, contenant les axones des cellules pyramidales ; le *stratum oriens* contenant les dendrites basales des cellules pyramidales ainsi que des interneurones ; le *stratum pyramidale* constitué des corps cellulaires des neurones pyramidaux ; le *stratum radiatum* et le *stratum lacunosum-moleculare* (la couche moléculaire). Le DG contient principalement des cellules granulaires, mais aussi un autre type de neurones glutamatergiques également connus sous le nom de cellules moussues. Le DG se compose de trois couches : une couche moléculaire, une couche granulaire et une couche polymorphique (également appelée *hile*).

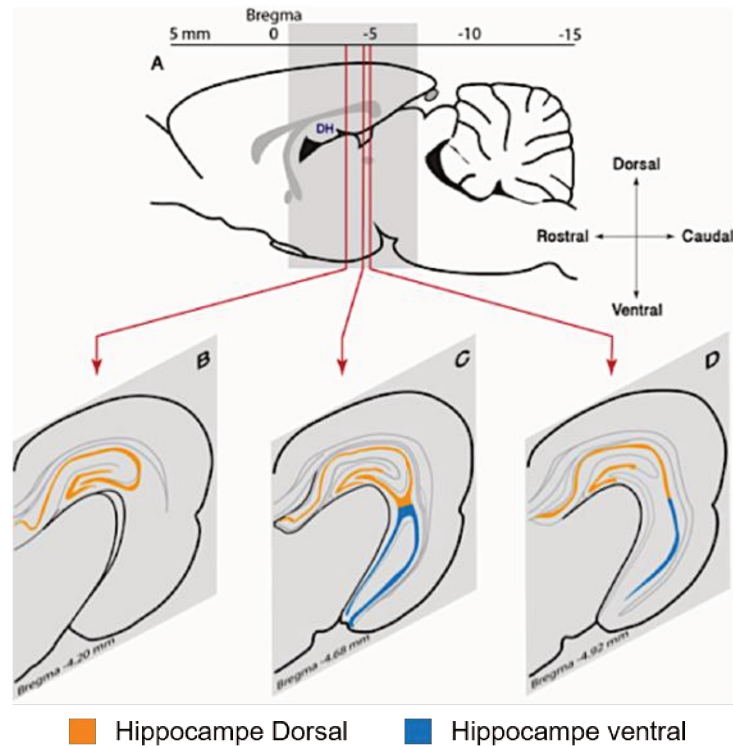


**Figure 16** : (Haut) Schéma de l'hippocampe du rat. Dessins du cerveau de rat montrant l'organisation tridimensionnelle de l'hippocampe et de structures connexes. (Bas) Trois coupes coronales de l'hippocampe gauche sont représentées, avec leurs coordonnées antéropostérieures approximatives par rapport à Bregma. CA1, CA2, CA3 : champs 1 à 3 du *Cornu Ammonis* ; DG : gyrus denté ; EC : cortex entorhinal ; f : fornix ; s : pôle septal de l'hippocampe ; S : subiculum ; t : pôle temporal de l'hippocampe. Cheung et Cardinal, 2005

L'hippocampe présente un profil de connexion intrinsèque particulier. Décrit par Ramon Y Cajal, ce circuit tri-synaptique présente principalement une connectivité unidirectionnelle (Cajal, 1911). Le cortex entorhinal représente l'entrée principale de l'hippocampe, via la voie perforante, vers les cellules granulaires du DG. Comme le cortex entorhinal reçoit des informations de différentes zones corticales et sous-corticales, il est considéré comme un relai entre les différentes régions du cerveau et l'hippocampe. Par la suite, les cellules granulaires du DG se projettent vers les cellules pyramidales CA3 par la voie des fibres moussues et les cellules de CA3 font synapses

au niveau de CA1 via les collatérales de Schaffer. Les neurones de CA1 contactent à la fois le subiculum, une zone de transition entre l'hippocampe et le cortex entorhinal, et le cortex entorhinal. Les cellules pyramidales de CA1 et du subiculum constituent la principale voie de sortie de l'hippocampe. Le cortex entorhinal est connectée avec le DG selon un gradient dorso-ventral différent. Sa partie dorsolatérale projette de façon prédominante vers le DG dorsal alors que la partie ventromédiane contacte le DG ventral.

Chez les rongeurs, l'hippocampe, du fait de sa forme particulière, est divisé en une partie dorsale et ventrale (correspondant à l'hippocampe postérieur et antérieur, respectivement, chez les primates et les humains) principalement du fait de connexions anatomiques et des propriétés fonctionnelle différentes (Moser et Moser, 1998 ; Fanselow et Dong, 2010). Ces deux sous-régions sont séparées par l'hippocampe intermédiaire sur la base d'un profil d'expression génétique et moléculaire qui différencie ces trois parties (Fanselow et Dong, 2010) (Figure 17). En ce qui concerne le réseau intra-hippocampe, les connexions sont principalement établies dans chaque subdivision, c'est-à-dire que le CA1 dorsal reçoit des entrées principalement du CA3 dorsal, tandis que le CA1 ventral reçoit principalement des entrées du CA3 ventral (Tao et al., 2021). Certaines connexions dorso-ventrales sont également présentes, comme des projections du CA2 dorsal vers le CA1 ventral (Meira et al., 2018) ou les projections des cellules moussues (situées dans le hile du DG) dans l'ensemble du DG dorso-ventrale de façon bilatérale (Houser et al., 2021).

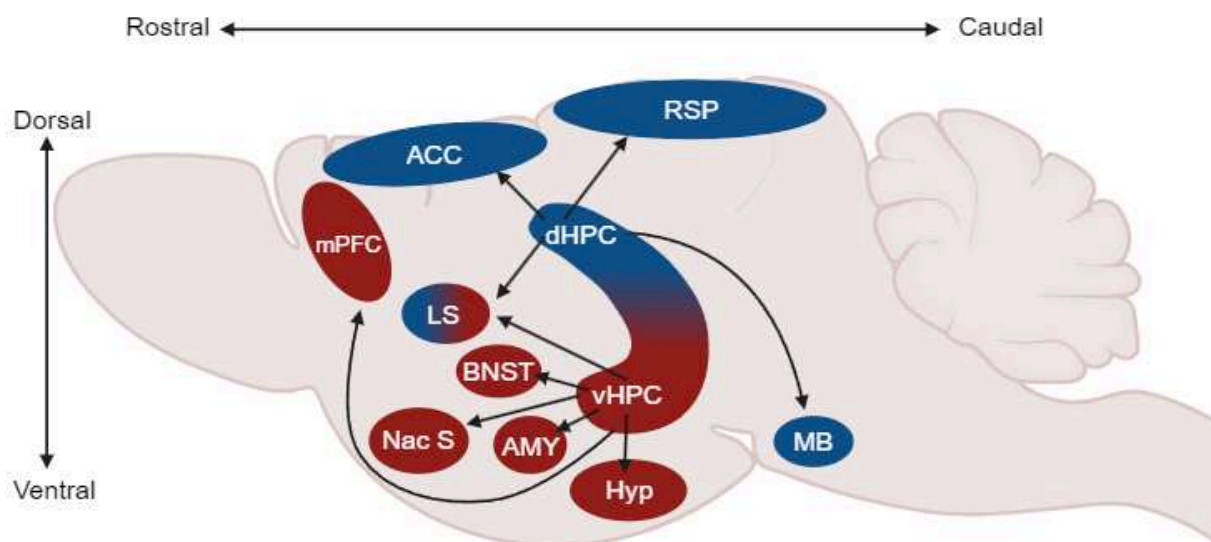


**Figure 17** : Représentations schématiques montrant l'organisation de la région hippocampique dorsale et ventrale dans le cerveau du rat. (A) Coupe sagittale du cerveau entier du rat. La partie ombrée représente la zone du cerveau qui contient l'hippocampe. Seul l'hippocampe dorsal (DH) est visible sur ce plan. (B - D) Illustrations montrant le changement progressif et l'organisation de la forme de l'hippocampe dans le sens rostrocaudal (B : Bregma = -4.20mm ; C : Bregma = -4.68 mm ; D : Bregma = -4.92mm). Ajayi, 2019.

## ***ii. Des connectivités spécifiques***

Si l'hippocampe dorsal et ventral partagent certaines entrées communes, fournies principalement par le cortex entorhinal, leur organisation peut varier le long de l'axe dorso-ventral (Tao et al., 2021). En revanche, certaines entrées sont spécifiques, comme les entrées corticales vers l'hippocampe dorsal et les entrées sous-corticales vers la partie ventrale de l'hippocampe (Bannerman et al., 2014). Les neurones pyramidaux excitateurs de CA1 et du subiculum constituent les principales projections de sortie de ces deux sous-régions (Graves et al., 2012). Elles peuvent projeter vers des zones cibles communes selon un gradient topographique, telles que le septum latéral (LS, Besnard et al., 2020 ; Fanselow et Dong, 2010) ou le noyau

accumbens. Cependant, il existe une distinction importante concernant les projections directes des deux parties de l'hippocampe (Figure 18). L'hippocampe dorsal projette principalement vers le cortex, en particulier le cortex cingulaire antérieur et le cortex rétrospénial, deux régions corticales impliquées dans le traitement cognitif des informations visuo-spatiales, le traitement de la mémoire et l'exploration de l'environnement (navigation spatiale) chez le rat (Fanselow et Dong, 2010). L'hippocampe ventral, lui, est très hétérogène, envoyant des projections vers de multiples structures corticales et sous-corticales dont certaines sont impliquées dans les apprentissages associatifs et les comportements dirigés vers un but. Par exemple, les neurones de la région ventrale de l'hippocampe projettent directement vers l'amygdale basale (BA), la partie coquille du noyau accumbens (Nac S) et le cortex préfrontal médian (cortex infralimbique et prélimbique).



**Figure 18** : Représentation de diverses projections directes provenant de l'hippocampe ventral (rouge) ou dorsal (bleu). ACC, cortex cingulaire antérieur ; AMY, amygdale ; BNST, noyau du lit de la stria terminalis ; dHPC, hippocampe dorsal ; Hyp, hypothalamus ; LS, septum latéral ; mPFC, cortex préfrontal médian (infralimbique et prélimbique) ; MB, corps mamillaires ; Nac S, partie coquille du noyau accumbens ; RSP, cortex rétrospénial ; vHPC, hippocampe ventral. Adaptée d'O'Leary et Cryan (2014).

Compte tenu de cette anatomie, il n'est pas surprenant que les deux sous-régions de l'hippocampe aient été décrites comme modulant des comportements différents (Moser et Moser, 1998 ; Fanselow et Dong, 2010). Par exemple, chez les rongeurs, des lésions de l'hippocampe dorsal, mais pas ventral, entraînent des déficits de mémoire spatiale (Moser et al., 1993 ; Pothuizen et al., 2004), ce qui renforce l'idée que la région dorsale de l'hippocampe est importante pour le traitement de la mémoire spatiale. Traditionnellement, c'est donc la sous-région dorsale qui a été impliquée dans les fonctions cognitives, principalement la mémoire épisodique et spatiale, tandis que l'hippocampe ventral a été principalement lié aux processus émotionnels et motivationnels (Bannerman et al., 2014 ; McHugh et al., 2011 ; Fanselow et Dong, 2010). Par exemple, des rats avec des lésions de l'hippocampe ventral mais pas dorsal passent plus de temps dans les bras ouverts d'un *elevated plus maze* (Kjelstrup, 2002), démontrant que l'hippocampe ventral est impliqué dans la régulation de l'anxiété.

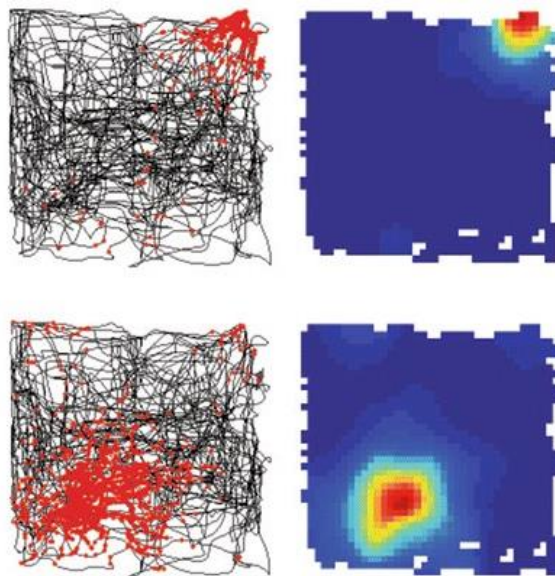
Ces trois arguments : les connections anatomiques spécifiques, le rôle spécifique de l'hippocampe dorsal dans la mémoire spatiale et la contribution exclusive de l'hippocampe ventral dans les réponses émotionnelles ont mené à l'idée que l'hippocampe pourrait ne pas agir comme une structure unitaire (Moser et Moser, 1998 ; Fanselow et Dong, 2010). Cependant, cette dichotomie fonctionnelle entre les deux est trop simple car des études plus récentes ont montré que l'hippocampe ventral participe aussi aux processus d'apprentissage et de mémoire, même lorsque l'état émotionnel n'est pas lié à ces fonctions (Loureiro et al., 2012 ; Naneix et al., 2021 ; Phillips et al., 2019). Par exemple, Loureiro et collègues (2012) ont montré que l'inhibition temporaire de l'hippocampe ventral, au même titre que dorsal, juste avant un test altère la performance des rats dans une tâche de *water maze*.

## **B. Hippocampe et contexte**

L'hippocampe, et particulièrement sa partie dorsale, a été très étudié pour son rôle dans la mémoire épisodique (*épisodique-like* chez les animaux) qui correspond à la mémoire autobiographique associé au contexte spatio-temporel (quoi, quand, où).

Ce type de mémoire suppose une représentation élaborée d'un événement passé, nécessitant l'acquisition et l'intégration de relations complexes entre différents types d'informations (temporelles, spatiales/contextuelles et émotionnelles) par l'hippocampe. Du fait de ses connexions (direct ou indirect) avec de nombreuses structures, l'hippocampe contribue à ces représentations complexes en intégrant divers stimuli (Fanselow et Dong, 2010).

De plus, la découverte des cellules de lieu chez le rat a contribué à l'hypothèse selon laquelle l'hippocampe sous-tend le développement d'une représentation spatiale de l'environnement, sous la forme d'une carte spatiale (O'Keefe et Dostrovsky, 1971 ; O'Keefe et Conway, 1978 ; Figure 19). L'élaboration de cette carte spatiale serait essentielle pour l'apprentissage et la mémoire spatiale. Il est intéressant de noter que l'apprentissage spatial peut correspondre à la composante spatiale d'une mémoire épisodique, associant un élément à un contexte (quoi et où).



**Figure 19** : Spécificité spatiale des cellules de lieu enregistrées dans la région CA3 dorsale. (Gauche) Vue aérienne des positions d'activité de deux cellules de lieu (une en haut et une en bas), représentées par des points rouges sur la trajectoire d'un rat (en noir) qui se déplace dans une arène carrée. (Droite) Carte d'activité de ces deux mêmes cellules en pseudo-couleurs. Le rouge correspond à une fréquence d'activité élevée et le bleu à une absence d'activité. Chaque cellule décharge à un endroit bien spécifique de l'arène (Fyhn et al., 2007).

### ***i. Cellules de lieu***

Les cellules de lieu sont présentes dans l'hippocampe dorsal et ventral (O'keefe et Dostrovsky, 1971 ; Poucet et al., 1994) et représenteraient la moitié des neurones pyramidaux de l'hippocampe. Elles ont pour caractéristique d'être silencieuses la plupart du temps, mais présentent des bouffées de décharge électrique lorsque l'animal se situe à certains emplacements de l'environnement. Leur champ d'activité, qui correspond à la zone de l'environnement dans laquelle ces cellules présentent une activité spontanée, est variable en termes de formes et de tailles. Ces champs d'activité se forment rapidement lorsque l'animal rencontre un nouvel environnement et restent stables dans le temps pendant plusieurs semaines (Thompson et Best, 1990 ; Wilson et McNaughton, 1993). Les caractéristiques de ces cellules fournissent un bon substrat cellulaire à la mémoire spatiale et à l'encodage du contexte (Smith et Bulkin, 2014). Les cellules de lieu présentes dans l'hippocampe dorsal sont caractérisées par des champs d'activités plus précis par rapport aux cellules de lieu situées plus ventralement (Poucet et al., 1994, Moser et Moser, 1998). Cette caractéristique a été un des arguments utilisés pour définir des rôles distincts entre les deux sous-régions de l'hippocampe, la partie dorsale étant considérée comme le « cold spot » impliquée dans l'apprentissage spatial, du fait d'une résolution spatiale plus élevée, et la sous-région ventrale comme « hot spot », impliquée dans la régulation de l'anxiété et des réponses au stress (Moser et Moser, 1998 ; Fanselow et Dong, 2010).

La grande majorité des études d'enregistrement électrophysiologique portant sur l'encodage du contexte dans l'hippocampe se sont concentrées exclusivement sur le pôle dorsal. Cependant, une étude relativement récente comparant l'activité des cellules dorsales et ventrales lorsque le contexte et les informations visuelles étaient modifiés suggère que les populations ventrales encodent une représentation plus distribuée de l'espace. De plus, la résolution des informations spatiales au niveau de cette population est comparable à celle des populations dorsales de taille similaire (Keinath et al., 2014).

## ***ii. Les contextes représentés par des ensembles de neurones***

Les idées actuelles sur le rôle de l'hippocampe dans le codage contextuel proviennent principalement de deux domaines de recherche parallèles : l'un utilisant le conditionnement pour tester les effets de la manipulation de l'activité de l'hippocampe sur les apprentissages contextuels, et l'autre sur la navigation spatiale. Les propriétés des neurones hippocampiques sont compatibles avec l'idée d'un rôle de cette structure dans la représentation des contextes (Nadel et al., 1985 ; Smith et Mizumori, 2006 ; Mizumori et al., 2007). Les cellules de lieu de l'hippocampe réagissent à des emplacements uniques dans l'espace, mais sont également fortement influencées par des modifications du contexte (Smith et Mizumori, 2006).

Par exemple, dans une étude, Anderson et Jeffery (2003), ont créé quatre contextes distincts en changeant les stimuli contextuels olfactifs et visuels dans la même enceinte. Ils ont ensuite examiné le champ de lieu des cellules de l'hippocampe des rats pendant qu'ils exploraient chaque environnement. Les neurones individuels présentaient un schéma hétérogène de *remapping*, certains neurones conservant leur profil d'activité dans tous les contextes, tandis que d'autres neurones remappaient leur champ ou l'abandonnaient complètement dans certains contextes. Cela suggère que des représentations uniques des différents contextes sont établies dans l'hippocampe. Ces contextes sont représentés par le codage des propriétés spatiales de l'environnement et par l'intégration des stimuli spatiaux et non spatiaux (c'est-à-dire contextuels) de l'environnement (Hayman et al., 2003 ; Maren et al., 2013).

Bien que ces ensembles de neurones fournissent un bon substrat pour l'encodage du contexte et la régulation contextuelle du compartiment, le lien causal est plus compliqué à démontrer. Des études sur le conditionnement pavlovien à la peur ont permis d'avancer considérablement dans cette direction. Ces études ont adopté une stratégie dans laquelle des souris ont reçu un entraînement contextuel et les neurones actifs ont été marqués à l'aide de techniques moléculaires qui ont permis de les réactiver à l'aide d'un ligand (pharmacogénétique) ou de la lumière (optogénétique). Elles ont ainsi pu déterminer si la réactivation de l'ensemble entraîne

la récupération de la mémoire entraînée (Garner et al., 2012 ; Liu et al., 2012 ; Ramirez et al., 2013). Dans une des études citées ci-dessus (Ramirez et al., 2013), des souris ont été exposées à un contexte (contexte A) et les neurones du gyrus denté (DG) ou du CA1 activés par l'exposition au contexte ont été marqués avec la channelrhodopsin-2. Le lendemain, les souris ont reçu des chocs dans un contexte différent (contexte B) tandis que les neurones marqués (du contexte A) étaient optiquement réactivés. Lorsque les souris ont ensuite été testées dans le contexte A sans stimulation lumineuse, elles ont exprimé une réponse conditionnée à la peur. Aucune réaction de peur de ce type n'a été provoquée par le test dans un nouveau contexte (contexte C). Les souris ont donc appris à craindre une représentation artificiellement réactivée du contexte A, même si elles n'ont jamais reçu de choc dans ce contexte. Le fait que l'activité de l'ensemble hippocampique ait pu remplacer le contexte physique semble démontrer que cet ensemble de neurones représentait bien le contexte (Ramirez et al., 2013).

Pour conclure, il semble donc que l'hippocampe encode des contextes définis par une variété de facteurs environnementaux, mais aussi comportementaux et motivationnels. En effet, les neurones hippocampiques sont également très sensibles à divers aspects non environnementaux de la situation expérimentale car ils réagissent à de nombreux types de stimuli, y compris des indices non spatiaux (Kennedy et Shapiro, 2009 ; Smith et Bulkin, 2014). La représentation de ces contextes prend la forme d'ensembles cohérents de cellules qui change de façon globale plutôt que de manière fragmentaire. La génération d'une nouvelle représentation du contexte peut être déclenchée lorsque les sujets sont confrontés à un nouvel environnement. Chaque contexte est codé par un ensemble neuronal stable et distinct (Maren et al. 2013 ; Smith et Bulkin, 2014). Avec l'expérience, ces codes contextuels hippocampiques seraient associés aux souvenirs et aux comportements appropriés à ce contexte. Lorsque les sujets reviennent dans un contexte familier, le code contextuel hippocampique est automatiquement réexprimé, ce qui permet d'amorcer les souvenirs pertinents et de réduire l'interférence des souvenirs associés à d'autres contextes (Smith et Mizumori, 2006).

## C. Hippocampe et apprentissages contextuels

Le rôle de l'hippocampe (particulièrement dorsal mais aussi ventral) a été fortement étudié dans la modulation contextuelle du comportement, principalement par le conditionnement à la peur (Corcoran et Maren, 2001 ; Hobin et al., 2006 ; Maren et al., 2013). Dans cette section, nous aborderons différents exemples appétitifs démontrant le rôle de l'hippocampe concernant les deux fonctions du contexte précédemment décrites (voir **Partie II.B.**). Premièrement, l'implication de l'hippocampe lorsque le contexte agit comme un indice prédicteur de la distribution d'une récompense et deuxièmement lorsque le contexte sert de modulateur signalant les associations en vigueur. Finalement, nous essaierons de lier le rôle de l'hippocampe dans la régulation contextuelle du comportement à des données obtenus dans l'étude des actions dirigées vers un but.

### *i. Rôle de l'hippocampe dans la fonction indice du contexte*

Précédemment, nous avons vu que le contexte peut à lui seul servir d'indice pour prédire la distribution de la récompense, et que cette fonction peut donc entrer en compétition avec d'autres indices pour le contrôle du comportement. Il a été montré que l'hippocampe était nécessaire pour pouvoir discriminer plusieurs associations contexte-récompense et utiliser le contexte pour prédire l'identité de la récompense disponible (Reichelt et al., 2011). Dans cette étude, les auteurs ont entraîné des rats, un groupe contrôle et un groupe avec des lésions de l'hippocampe (principalement dorsal mais aussi ventral) à apprendre deux associations contexte-récompense (voir **Partie II.B.**). À la suite de cette phase d'apprentissage, l'une des récompenses a été dévaluée, et immédiatement après la dévaluation, les deux groupes de rats ont été testés dans les deux contextes. Ici, seul le groupe contrôle a été en mesure de répondre de façon différentielle, en réduisant la visite de la mangeoire dans le contexte associé à la récompense dévaluée, alors que les rats du groupe lésion ont répondu de façon similaire dans les deux contextes (Reichelt et al., 2011), démontrant un rôle de l'hippocampe dans l'apprentissage des associations contexte-récompense.

Il est à noter que dans la même étude, ils ont entraîné les mêmes rats dans une tâche de dévaluation instrumentale. Ils devaient apprendre dans un seul contexte à associer deux actions avec deux récompenses spécifiques. Ici, comme démontré par d'autres études auparavant (Reichelt et al., 2011 ; Corbit et Balleine, 2000 ; Corbit et Balleine, 2002), il apparaît que l'hippocampe n'est pas nécessaire pour l'expression d'un comportement instrumental (associations action-récompense) sensible à la dévaluation. De fait, après dévaluation d'un des récompenses, les rats lésés étaient tout à fait en mesure de réduire sélectivement leur performance sur le levier qui avait été précédemment associé à la récompense dévaluée et de maintenir un taux d'appui élevé sur le levier associé à la récompense non-dévaluée. Ce résultat démontre que les rats dont l'hippocampe a été lésé ne sont pas dépourvus de capacité associative, et qu'ils ne sont pas non plus incapables d'encoder la valeur de la récompense. Cela suggère plutôt que l'hippocampe est nécessaire pour apprendre des comportements basés sur des associations contexte-récompense, mais pas des associations action-récompense. Cette dissociation reflète donc le fait que l'hippocampe est impliqué dans l'encodage d'informations liées à un conditionnement contextuel, mais pas liées à un conditionnement instrumental (Reichelt et al., 2011).

Une hypothèse limitante peut néanmoins être énoncée. Ce déficit pourrait être vu comme une incapacité des rats lésés à discriminer les deux contextes. En effet, si les rats sont incapables de comprendre qu'ils se situent dans deux contextes différents, alors l'absence de réponse différentielle lors du test semble logique. Cependant, il a été montré que l'hippocampe (dorsal et ventral) n'est pas nécessaire pour discriminer deux environnements (Holt et Maren, 1999 ; Hobin et al., 2006). Par exemple, dans une tâche simple de discrimination contextuelle pavlovienne où un seul contexte sur deux prédit la distribution de nourriture, alors des lésions de l'hippocampe dorsal n'entraînent pas de déficit dans ce cas-là (Good et Honey, 1991). Lors d'un test, les rats visitaient plus la mangeoire dans le contexte qui avait été précédemment associé à la récompense que dans le contexte qui ne l'a pas été. Cela suggère que l'hippocampe n'est pas nécessaire pour simplement discriminer un contexte qui est associé à une récompense d'un contexte qui ne l'est pas, mais bien pour distinguer

deux apprentissages contextuels spécifiques qui sont en compétition pour prédire l'identité ou la nature d'un événement (Reichelt et al., 2011 ; Corcoran et Maren, 2001 ; Hobin et al., 2006 ; Maren et al., 2013).

## ***ii. Rôle de l'hippocampe dans la fonction modulatrice du contexte***

L'intérêt pour l'hippocampe dans la récupération contextuelle de diverses associations CS-US a été un sujet de recherche majeur dans le conditionnement à la peur, spécifiquement avec l'étude de l'extinction et du renouvellement (*renewal*) de la réponse à la peur après un changement de contexte. Alors que l'apprentissage initial CS-US (son-choc électrique) est souvent considéré comme indépendant du contexte (cet apprentissage se transfère d'un contexte à l'autre), et indépendant de l'hippocampe, l'extinction du CS est, elle, dépendante du contexte. Le renouvellement de la réponse à la peur s'observe dès lors que le CS est testé hors du contexte d'extinction. Ici, le contexte est vu comme un récupérateur des différentes associations CS-US et CS- no US permettant de savoir, en fonction du contexte quand le CS est prédictif de l'US. Nous savons que cette fonction du contexte dépend de l'hippocampe dorsal (Holt et Maren, 1999 ; Corcoran et Maren, 2001 ; Matus-Amat et al., 2004) et ventral (Hobin et al., 2006 ; Hunsaker et Kesner, 2008).

Concernant les comportements appétitifs, la littérature est moins abondante et présente des résultats contradictoires. Dans un premier temps, l'hippocampe dorsal avait été impliqué dans la modulation contextuelle d'associations indice-récompense ambiguës (Good et Honey, 1991). Des lésions de cette structure ne permettaient pas aux rats de répondre de façon spécifique à un indice en fonction du contexte (contexte A : X+/Y- ; contexte B : X-/ Y+), particulièrement lors des stades précoces (Good et Honey, 1991). Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus par la suite, montrant que l'hippocampe était nécessaire pour la "spécificité contextuelle" de la réponse conditionnée lorsque des indices entraînés dans un contexte sont testés pour la première fois dans un second contexte, mais pas dans l'expression d'une tâche de discrimination contextuelle biconditionnelle (Good et al., 1998).

Plus récemment, en utilisant une tâche similaire où des rats devaient apprendre à “nose-spoke” pour obtenir une récompense lorsque l’indice X (mais pas Y) était présenté dans le contexte A et inversement dans le contexte B, une étude a démontré une dissociation fonctionnelle entre l’hippocampe ventral et dorsal (Riaz et al., 2017). Seulement l’inactivation post-acquisition de l’hippocampe ventral a altéré le comportement des animaux. C’est la première fois que, dans une tâche contextuelle appétitive, une différence fonctionnelle entre l’hippocampe ventral et dorsal était mise en évidence.

Les données concernant l’implication de l’hippocampe dans la fonction modulateur du contexte sur des tâches pavloviennes appétitives restent complexes à appréhender. Sa contribution dans une tâche instrumentale où le contexte signale les différentes associations action-récompense disponibles n’a pas encore été étudiée.

### ***iii. Hippocampe et comportements dirigés***

L’hippocampe a été hautement étudié dans le cadre du contrôle contextuel des processus de prédiction, mais jusqu’à récemment, peu de travaux se sont intéressés à sa contribution dans les comportements dirigés vers un but.

Les toutes premières évidences suggérant que l’hippocampe était impliqué dans la flexibilité du comportement instrumental remontent aux années 1980, particulièrement face à des changements de contingence instrumentale. Ces travaux se sont intéressés au rôle de l’hippocampe dans la « superstition ». Cette superstition peut être définie comme la production d’une réponse rigide, produite même lorsque le renforcement est indépendant de la réponse et se caractérise par des réponses séquentielles répétées de manière stéréotypée (Devenport, 1980, Devenport et Holloway, 1980). Ces études ont montré que des lésions complètes de l’hippocampe entraînaient le maintien de manière inappropriée d’une grande variété de réponses en présence d’une distribution de la récompense indépendamment de la production de la réponse instrumentale. Même lorsque les récompenses pouvaient être obtenues sans appuyer sur le levier, les rats lésés continuaient de produire une réponse instrumentale supérieure à celle des rats contrôles (Devenport, 1980).

Il a été proposé que l'hippocampe permettrait le contrôle du comportement par la contingence et que, sans cette structure, le comportement opérant est guidé par la superstition liée à un apprentissage précédent d'une contiguïté simple entre l'action et la récompense (Devenport et Holloway, 1980 ; voir aussi Cheung et Cardinal, 2005). Ces travaux démontrent que bien que l'hippocampe ne soit pas nécessaire pour l'apprentissage des associations action-récompense dans des conditions où la contingence et la contiguïté entre les deux événements est forte, cette structure devient importante dès lors que la relation causale entre l'action et la récompense est manipulée et que le sujet doit s'adapter. Par la suite, Il a été proposé que l'hippocampe était nécessaire à la détection de ces changements de corrélation car il favoriserait la formation, compétitivement, d'associations contexte-récompense (Cheung et Cardinal, 2005).

De nombreuses années plus tard, Corbit et Balleine (2000), en partant de ces observations ont produit des indications supplémentaires suggérant que des lésions de l'hippocampe dorsal rendaient les rats insensibles aux changements de contingence action-récompense (Corbit et Balleine, 2000). Cependant, ces résultats avaient été obtenus par des lésions électrolytiques de cette région, et il a été démontré par la suite que ces déficits étaient dus à des lésions des fibres de passage localisées à proximité plutôt qu'à l'hippocampe dorsal lui-même (Corbit et al., 2002). Ainsi, très rapidement, l'idée que l'hippocampe n'était pas impliqué dans les comportements dirigés est apparue bien que seulement sa partie dorsale fut étudiée (Corbit et al., 2002 ; mais voir Bradfield, 2020).

Pourtant, des études ont réintroduit récemment l'idée que l'hippocampe pourrait finalement être impliqué, particulièrement sa partie ventrale. Barfield et collègues (2017) ont étudié le rôle de l'hippocampe ventral dans les comportements dirigés en utilisant des souris exposées au stress. Brièvement, ils ont exposé des souris à la corticostérone (CORT) et ont observé que ce stress induit perturbait l'expression d'un comportement dirigé vers un but en favorisant l'expression d'un comportement habituel (Barfield et al., 2017 ; Barfield et Gourley, 2019), comme démontré par une insensibilité à la dégradation de contingence. Ce déficit serait médié par l'effet du

stress sur les récepteurs aux neurotrophines (trkB) au niveau de l'hippocampe ventral, suggérant que l'hippocampe ventral était nécessaire à l'expression des comportements dirigés vers un but en inhibant l'expression d'un comportement habituel promu par le stress (Barfield et al., 2017 ; mais voir Barker et al., 2018).

Ces résultats peuvent en premier abord paraître contradictoire avec d'anciennes études qui ont démontré que l'hippocampe ventral n'est pas impliqué dans les comportements dirigés vers un but (Machado et Bachevalier, 2007 ; Macedo et al., 2008). Par exemple, dans une de ces études, Macedo et collègues (2008) ont réalisé des lésions néonatales de l'hippocampe ventral et ont entraîné des rats à associer deux actions avec deux récompenses. Ils ont ensuite dévalué l'une des deux récompenses, et soumis les rats à un test non récompensé. Les rats lésés n'étaient pas perturbés dans leur capacité à sélectionner préférentiellement l'action menant à la récompense non dévaluée, suggérant que l'hippocampe ventral n'est pas impliqué dans les processus associatifs sous-tendant les actions dirigées vers un but (voir aussi Yoshida et al, 2019 ; Yoshida et al., 2021).

En résumé, tandis que l'on constate un regain d'intérêt pour le rôle de l'hippocampe ventral dans les comportements dirigés vers un but, l'ensemble de ces études s'accompagne de résultats et de conclusions contradictoires. Cependant, il est intéressant de noter que celles qui démontrent que cette structure est nécessaire pour l'expression d'un comportement adaptatif utilisent une tâche de dégradation de contingence (Barfield et al., 2017 ; Barfield et Gourley, 2019 ; Barker et al., 2018). Inversement, les travaux qui mettent en évidence que l'hippocampe ventral n'est pas impliqué dans ces comportements, eux, utilisent une tâche de dévaluation de la récompense (Barfield et al., 2017 ; Machado et Bachevalier, 2007 ; Macedo et al., 2008 ; Yoshida et al, 2019 ; Yoshida et al., 2021). Or, comme nous l'avons vu précédemment, les capacités à s'adapter à des changements de contingence ou à des changements de valeur des récompenses dépendent de processus cognitifs spécifiques et peuvent être sous-tendus par des circuits impliquant des structures cérébrales différentes.

Encore plus récemment, Bradfield et collègues (2020) ont montré que l'apprentissage de deux associations action-récompense dépendaient à la fois de l'hippocampe dorsal et du contexte physique lorsqu'elles sont entraînées de manière minimale. Ils ont mis en évidence que l'expression d'un comportement instrumental sensible à la dévaluation est dépendante du contexte physique et de l'hippocampe dorsal lorsque le test est réalisé après seulement deux jours d'entraînement, mais pas après six jours. Cette structure est donc nécessaire pour les actions dirigées vers un but ayant fait l'objet d'un entraînement minimal, car ces actions dépendent du contexte (Bradfield et al., 2020) mais cette double dépendance disparaît dès lors que l'apprentissage sur un plus long terme est permis, ce qui concorde avec les travaux précédents (Corbit et Balleine, 2000 ; Corbit et al., 2002).

Ces résultats peuvent être mis en relation avec l'idée qu'en début d'apprentissage, tout événement est surprenant. De plus, la récupération d'une acquisition initiale simple est spécifique au contexte lorsque le test a lieu à des stades précoces (Hall et Honey, 1990). Dans la plupart des cas, les sujets encodent les informations en fonction du contexte au début de l'entraînement (lorsque la surprise et l'erreur de prédiction est élevée), dépendance qui disparaît lorsque l'entraînement augmente et que l'apprentissage des associations CS-US, ou dans notre cas action-récompense, est achevé (lorsque la surprise et l'erreur de prédiction est devenue faible) (Hall et Honey, 1990).

L'apprentissage des associations action-récompense est donc dépendant du contexte, soit en début d'apprentissage (Bradfield et al., 2020), car à ce stade le contexte permet de signaler hiérarchiquement quelle action permet d'obtenir une récompense particulière, soit lorsque plusieurs associations ambiguës sont apprises dans différents contextes (Trask et Bouton, 2014, voir **Partie II.B**). De plus, cette modulation contextuelle semble être dépendante de l'hippocampe (Bradfield et al., 2020). L'ensemble de ces données tend donc à indiquer que l'hippocampe pourrait être spécifiquement impliqué dans la modulation contextuelle des comportements dirigés vers un but car les conséquences comportementales d'une manipulation de

l'activité de l'hippocampe n'apparaissent que lorsqu'un apprentissage contextuel est nécessaire.

## **D. Synthèse**

Dans cette partie, nous venons de voir que l'hippocampe, par les propriétés spécifiques des cellules qui le composent, fournit un bon substrat pour l'encodage du contexte. De plus, nous avons vu que la manipulation de l'activité de l'hippocampe perturbe les comportements dirigés vers un but dans certaines conditions. A la lumière des résultats précédemment décrits, une question se pose alors quant à l'origine de la contribution de l'hippocampe dans ces comportements.

Lorsque des déficits sont observés à la suite de la manipulation de l'activité de l'hippocampe, particulièrement ventral, ils se manifestent généralement par une insensibilité à des changements de la relation causale entre l'action et sa récompense associée (comme évalué par la dégradation de contingence) mais pas à des changements de valeur de la récompense (comme évaluée par une tâche de dévaluation de la récompense). Une interprétation de cette dissociation est que la sensibilité à la dégradation de la contingence  $A \rightarrow O$  repose sur la formation d'associations contexte-récompense, ce qui n'est pas le cas de la dévaluation.

Dans le cadre où le contexte joue un rôle de modulateur afin de signaler les différentes associations  $A \rightarrow O$ , la contribution de l'hippocampe, qu'il soit ventral ou dorsal n'a pas été étudiée. Cependant, en se basant sur la littérature pavlovienne, cet apprentissage contextuel hiérarchique pourrait bien être dépendant de cette structure.

## IV. OBJECTIFS DE LA THESE

---

Les comportements dirigés vers un but sont des comportements adaptatifs, sensibles à la corrélation entre les événements ainsi qu'à nos besoins et nos désirs. Ce contrôle intentionnel de l'action nous permet de maîtriser notre environnement afin de sélectionner les actions les plus avantageuses. Cependant, dans certaines conditions, il arrive que l'environnement lui-même influence ces comportements. On observe cela lorsque le lien de cause à effet entre l'action et la récompense devient complexe ou lorsqu'une même action est associée à différentes récompenses en fonction du contexte. L'hippocampe a été largement impliqué dans cette double influence contextuelle.

Ce travail de thèse vise donc à étudier le contrôle contextuel de l'action dirigée vers un but et le rôle potentiel de l'hippocampe, à la fois ventral et dorsal dans ce contrôle contextuel. Ces dernières années ont été marquées par un regain d'intérêt pour la relation entre le contexte et ces comportements adaptatifs. En parallèle, un regain pour le rôle de l'hippocampe, particulièrement sa partie ventrale, dans ces comportements est aussi observable. **Nous avons donc voulu réunir ces deux champs de recherche en mettant au cœur de nos travaux l'hypothèse selon laquelle l'origine de la contribution de l'hippocampe à l'action dirigée est liée à son rôle dans la régulation contextuelle de ce comportement.**

Sur le plan expérimental, mon travail s'est donc organisé autour de deux grands axes. Dans un premier temps, nous avons étudié le rôle de l'hippocampe dans la fonction de compétition du contexte. Pour cela, nous avons tout d'abord confirmé la contribution spécifique de l'hippocampe ventral dans les comportements dirigés vers le but, démontrant que cette structure est nécessaire seulement lorsque les animaux doivent s'adapter à une modification de la relation de causalité entre une action et sa récompense. Par la suite, à l'aide d'une approche chémo-génétique, nous avons

questionné l'origine de l'hétérogénéité fonctionnelle entre l'hippocampe ventral et dorsal dans la sensibilité à cette dégradation de contingence. Ce travail a fait l'objet d'une publication (publication 1) qui est actuellement *under review* à *Current Biology* (**CHAPITRE 2**).

Dans la deuxième partie, nous avons voulu définir la contribution spécifique des deux sous-régions de l'hippocampe dans la fonction de modulation du contexte. Pour cela, nous avons utilisé une approche de chémogénétique dans une tâche de dévaluation de la récompense où deux contextes signalent deux couples d'associations action-récompense inverses. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication (*in press*) dans *European Journal of Neuroscience* (**CHAPTITRE 3**).

## **CHAPITRE II**

Une voie hippocampo-corticale pour détecter les changements liés à la validité d'une action en tant que prédicteur de la récompense.

(Publication 1)

## I. AVANT-PROPOS

---

### **A Hippocampo-Cortical Pathway Detects Changes in the Validity of an Action as a Predictor of Reward.**

**Piquet R**, Faugère A, and Parkes SL. Under review at *Current Biology*.

Available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4554595>.

Au cours des dernières années, il y a eu un regain d'intérêt pour le rôle de l'hippocampe ventral dans les comportements dirigés vers un but. Cependant, ces travaux ont démontré des résultats qui à première vue semblent contradictoires. Cette première étude vise donc à clarifier la contribution de cette structure dans ces comportements. Dans un premier temps, nous avons utilisé une approche lésionnelle pour inspecter le rôle de la partie ventrale de l'hippocampe dans une tâche de dévaluation et de dégradation. Par la suite, nous avons cherché à comprendre quels sont les processus cognitifs régulés par cette structure qui expliquent que seul le pôle ventral de l'hippocampe est nécessaire pour la détection de changement de causalité entre une action et sa récompense associée. Pour cela, nous avons tout d'abord utilisé l'inhibition latente afin confirmer que la sensibilité à la dégradation repose sur un apprentissage contextuel et par la suite nous avons démontré, via une tâche de conditionnement contextuel pavlovien, que cet apprentissage requiert spécifiquement l'hippocampe ventral. Finalement, nous avons montré que la spécificité fonctionnelle de l'hippocampe ventral est liée à ses connections anatomiques exclusives avec le cortex préfrontal médian.

## II. PUBLICATION

---

### **A hippocampo-cortical pathway detects changes in the validity of an action as a predictor of reward**

Robin Piquet<sup>1</sup>, Angélique Faugère<sup>1</sup>, Shauna L. Parkes<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Univ. Bordeaux, CNRS, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France

\*Corresponding author and lead contact: [shauna.parkes@u-bordeaux.fr](mailto:shauna.parkes@u-bordeaux.fr)

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank Yoan Salafranque for expert animal care and Léa Caverzan for assistance in behavioral procedures. We are also grateful to Etienne Coutureau, Fabien Naneix, and Nathan Holmes for their comments on an earlier version of the manuscript. This work was supported by the French National Agency for Scientific Research (CoCoChoice ANR-19-CE37-0004-07) and a BBRF award (BBRF 27402) to S.L.P, as well as a PhD fellowship from the French Minister of Higher Education, Research and Innovation (Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation) awarded to R.P.

### **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

*Conceptualization, Formal analysis, Writing – original draft and review & editing:* R.P. and S.L.P. *Investigation and Methodology:* R.P., A.F., and S.L.P. *Project administration, Resources, and Supervision:* S.L.P. All authors approved the final version of the manuscript.

### **DECLARATION OF INTERESTS**

The authors declare no competing interests.

## SUMMARY

Much research has been dedicated to understanding the psychological and neural bases of goal-directed action. Yet, the relationship between context and goal-directed action is not well understood. Here, we used excitotoxic lesions, chemogenetics, and circuit-specific manipulations to demonstrate a role for ventral hippocampus (vHPC) in the contextual learning that supports sensitivity to action-outcome contingencies, a hallmark of goal-directed action. We found that chemogenetic inhibition of ventral, but not dorsal, hippocampus abolished sensitivity to instrumental contingency degradation. We then tested the hypothesis that this deficit was due to an inability to discern the relative validity of the action compared with the context as a predictor of reward. Using latent inhibition and Pavlovian context conditioning, we confirm that sensitivity to degradation of action-outcome contingencies relies on intact context-outcome learning and show that this learning is dependent on vHPC. Finally, we show that chemogenetic inhibition of vHPC terminals in the medial prefrontal cortex also impairs both instrumental contingency degradation and context-outcome learning. These results implicate a hippocampo-cortical pathway in adapting to changes in instrumental contingencies and indicate that the psychological basis of this deficit is an inability to learn the predictive value of the context. Our findings contribute to a broader understanding of the neural bases of goal-directed action and its contextual regulation.

**Keywords:** goal-directed behaviour, context, choice, rodent, DREADD, hippocampus, operant

## INTRODUCTION

Every day we make decisions based on internal goals and on the expectation that a given action will lead to goal achievement. Such 'goal-directed' behaviour is critical for adapting to our environment and is defined as an intention to act that is driven by knowledge of both the causal relation between an action and its associated outcome, and the value or current desirability of that outcome<sup>1,2</sup>. The involvement of the hippocampus in this behaviour is debated. Despite an early demonstration that lesions of dorsal hippocampus rendered rats insensitive to changes in the causal consequences of their actions<sup>3</sup>, it was later shown that these deficits were caused by damage to fibres of passage rather than to the hippocampus itself<sup>4</sup> and further studies confirmed that goal-directed behaviour was intact in rats with perturbed hippocampal activity<sup>5-7</sup>. Yet, there is increasing evidence that this behaviour is, in fact, impaired following hippocampal inhibition<sup>8-14</sup>.

A question then arises regarding the origin of the hippocampal contribution to goal-directed behaviour. When impairments are observed, they typically manifest as an insensitivity to the causal relationship between action and outcome rather than to outcome value. Rats with hippocampal damage or inhibition are able to select actions based on the current value of the associated outcome, as assessed via satiety-induced outcome devaluation<sup>3,5-8</sup>, yet they can appear insensitive to degradation of the action→outcome (A→O) contingency through presentation of unsignalled outcomes, particularly when ventral hippocampus (vHPC) is manipulated<sup>8,9</sup>. One interpretation of this dissociation is that sensitivity to degradation of the A→O contingency relies on the formation of context-outcome associations but selective satiation does not<sup>7</sup>.

Contingency degradation involves ‘free’ delivery of outcomes that are not earned by performing an action<sup>15</sup> and is believed to generate context-outcome associations that compete with the A→O association<sup>3,16–18</sup>, which causes the action’s causal relationship with the outcome to degrade. The context, understood as the environmental cues that surround a learning experience, is therefore capable of serving as a cue that enters into associative competition with the instrumental action<sup>19,20</sup>. An inability to detect the current A→O contingency might then be attributed to failing to encode the relative validity of the action compared with the context as a predictor of reward<sup>3,16–18</sup>.

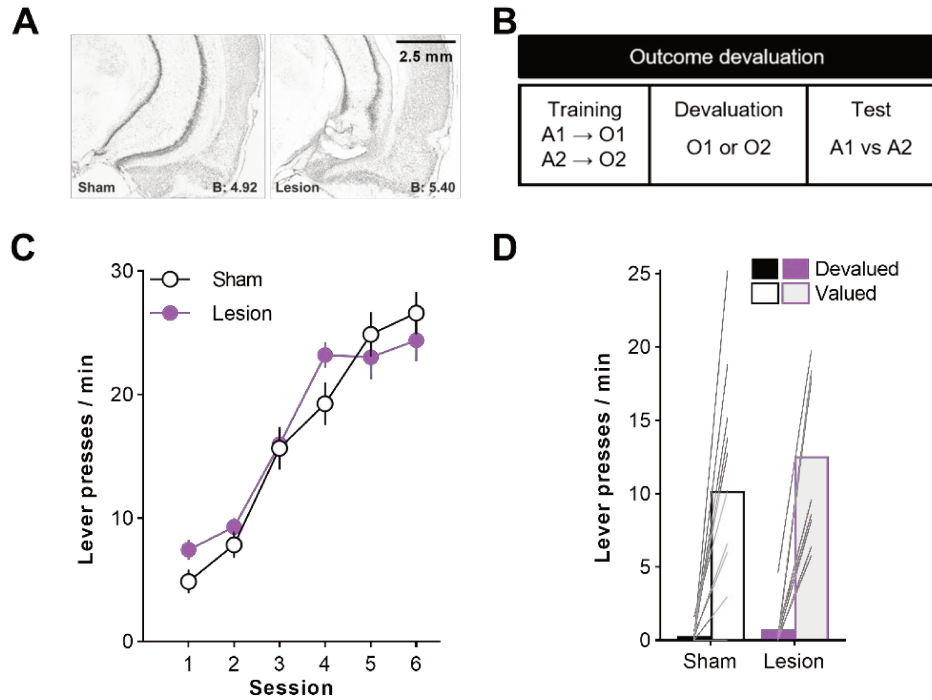
Here, we sought to determine the psychological mechanism that is supported by the hippocampus to produce goal-directed behaviour. We showed that dysfunction of ventral, but not dorsal, hippocampus attenuates sensitivity to degradation of the A→O relationship. We then combined latent inhibition and context conditioning to show that adapting to a change in the A→O contingency requires intact context-outcome learning, and this learning is indeed vHPC-dependent. Chemogenetic synaptic silencing of vHPC terminals in the dorsal medial prefrontal cortex (dmPFC) also impaired both instrumental contingency degradation and context-outcome learning, indicating that hippocampal input to dmPFC is required to learn the predictive value of the context and, thus, to successfully adapt to changes in action causality. Our findings demonstrate a fundamental role of context in disambiguating action causality and reveal vHPC as a vital player in the contextual regulation of goal-directed behaviour.

## RESULTS

### **Inactivation of ventral, but not dorsal, hippocampus impairs sensitivity to degradation of instrumental contingencies**

Rodents with perturbed hippocampal activity are able to adapt to changes in outcome value<sup>3,5–8</sup> but not to changes in the A→O causal contingency, particularly when ventral hippocampus (vHPC) function is targeted<sup>8,9</sup>. Therefore, we first investigated if vHPC is required for goal-directed behaviour by testing the impact of excitotoxic vHPC lesions on instrumental outcome-specific devaluation (Figure 1) and instrumental contingency degradation (Figure 2).

Rats received sham or vHPC lesions (Figure 1A) and were trained to perform two actions for two distinct food outcomes while mildly food restricted. One of the outcomes was then devalued via sensory-specific satiety and rats were subsequently given an unrewarded choice test with the two actions (Figure 1B). Typically, rats will perform the action associated with the valued (non-prefed) outcome more than the action associated with the devalued outcome, indicating that they use current outcome value to guide their choice. Sham and Lesion groups did not differ across instrumental acquisition (Figure 1C; effect of session:  $F_{1,18} = 300.31$ ,  $p < 0.01$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,18} = 3.11$ ,  $p = 0.10$ ) and, at test (Figure 1D), devaluation was intact for both groups (effect of devaluation:  $F_{1,18} = 82.76$ ,  $p < 0.01$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,18} = 1.75$ ,  $p = 0.20$ ). There was also no difference between groups in the rate of extinction on the non-degraded lever across the test (effect of time:  $F_{1,18} = 15.65$ ,  $p < 0.01$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,18} = 1.74$ ,  $p = 0.20$ ), indicating that extinction learning was unaffected<sup>21</sup>. vHPC lesions did not, therefore, affect the rats' ability to select the action associated with the more valuable outcome.



**Figure 1. vHPC lesions leave instrumental outcome devaluation intact.**

**A.** Representative image of a sham (left) and ventral hippocampus (vHPC) lesion (right). Scale bar: 2.5 mm. The extent of the lesion is shown in Supplemental Figure 1A. Three rats were excluded from group Lesion due to unilateral lesions, yielding the following group sizes: group Sham ( $n = 11$ ) and group Lesion ( $n = 9$ ).

**B.** Rats were trained on two different action→outcome associations (A1→O1; A2→O2). One of the outcomes was devalued via specific satiety (O1 or O2) and rats were then given an unrewarded choice test with the two actions (A1 and A2).

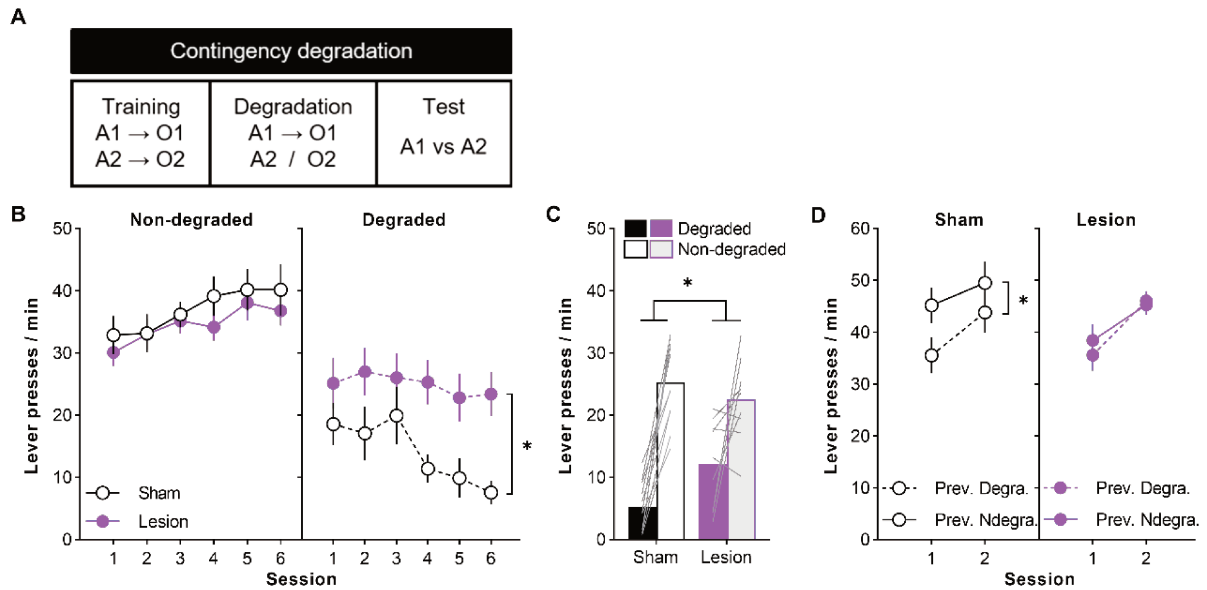
**C.** Average lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across instrumental training, averaged across the two levers for each group.

**D.** Average lever presses per minute during the outcome devaluation test.

Having confirmed that rats with vHPC lesions can (1) learn A→O associations and (2) use outcome value to guide choice, we next assessed the rats' ability to adapt to a change in the causal relationship between an action and its outcome using instrumental contingency degradation (Figure 2A). Rats were re-trained on the same A→O associations (largest  $F_{1,18} = 1.79$ ,  $p=0.20$ ; data not shown). Then, one A→O association was degraded across 6 sessions such that delivery of that outcome occurred independently of lever pressing (Degraded). The contingency was

maintained for the other A→O association (Non-degraded). Across degradation (Figure 2B), rats with vHPC lesions were less sensitive to the change in the A→O contingency (group x lever interaction:  $F_{1,18} = 8.78$ ,  $p=0.01$ ) but both groups performed the degraded action less than the non-degraded action (simple effect for sham:  $F_{1,18} = 58.00$ ,  $p<0.01$ , and lesion:  $F_{1,18} = 8.37$ ,  $p=0.01$ ). Post-hoc two-way ANOVAs revealed no differences in responding on the non-degraded lever ( $F_{1,18} = 0.47$ ,  $p=0.50$ ) but a significant difference on the degraded lever ( $F_{1,18} = 6.93$ ,  $p=0.02$ ), such that group Lesion pressed more on the degraded lever than group Sham. Food port entries during these sessions are shown in Supplemental Figure 2A.

During the choice retrieval test (Figure 2C), we again observed that degradation was attenuated for group Lesion (effect of degradation:  $F_{1,18} = 47.68$ ,  $p<0.01$ ; no group effect:  $F_{1,18} = 1.50$ ,  $p=0.24$ ; group x lever interaction:  $F_{1,18} = 4.96$ ,  $p=0.04$ ; simple effect for Sham:  $F_{1,18} = 46.32$ ,  $p<0.01$  and Lesion:  $F_{1,18} = 9.95$ ,  $p=0.01$ ). This was also evident during a subsequent reacquisition test during which rats were re-trained on the two actions (Figure 2D). Group Sham continued to press less on the previously degraded action relative to the previously non-degraded action but Lesion rats did not show this difference (group x lever interaction:  $F_{1,18} = 5.10$ ,  $p=0.04$ ; simple effect for Sham but not Lesion:  $F_{1,18} = 15.1$ ,  $p<0.01$  and  $F_{1,18} = 0.22$ ,  $p=0.64$ , respectively).



**Figure 2. vHPC lesions impair sensitivity to instrumental contingency degradation.**

**A.** Rats were re-trained on the action→outcome associations (A1→O1; A2→O2) and then one A→O contingency was degraded (e.g., A2 / O2) while the contingency was maintained for the other association (A1→O1). Rats were then given an unrewarded choice test with the two actions.

**B.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across degradation training, presented as performance on the Non-degraded lever (left) and the Degraded lever (right). Food port entries during these sessions are shown in Supplemental Figure 2A. \*significant group effect in post-hoc two-way ANOVA.

**C.** Lever presses per minute during the choice test. \*group x lever interaction

**D.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) during reacquisition on the lever that was previously degraded (Prev. Degra.) and the lever that was previously non-degraded (Prev. Ndegra.) for Sham (left) and Lesion groups (right). \*simple effect of lever.

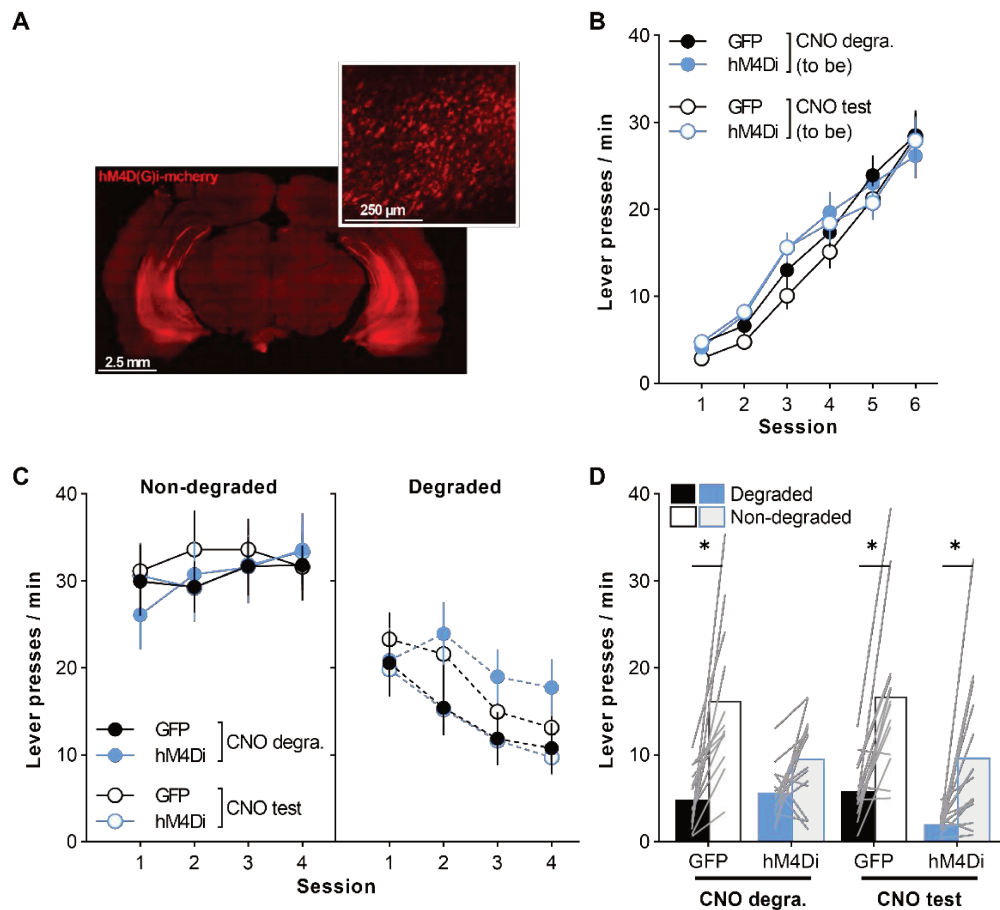
We next examined the temporal specificity of the deficit in contingency degradation by selectively inhibiting vHPC during degradation training or during the choice retrieval test. We used an inhibitory hM4Di DREADD (designer receptor exclusively activated by a designer drug<sup>22</sup>), based on a validated procedure<sup>23</sup>. Half of the rats were injected in vHPC with an adeno-associated virus carrying the hM4Di receptor (vHPC-hM4Di; Figure 3A), and the other half were injected with a GFP virus

(vHPC-GFP) to control for potential off-target effects of the DREADD ligand, CNO<sup>24</sup>. CNO or vehicle was injected 30 min before degradation training or test.

Instrumental training proceeded normally (Figure 3B; effect of session:  $F_{1,52} = 336.84$ ,  $p < 0.01$ ; no effect of virus, treatment “to be”, or any interactions: largest  $F_{1,52} = 1.29$ ,  $p = 0.26$ ). During degradation (Figure 3C), there was an effect of degradation ( $F_{1,52} = 157.46$ ,  $p < 0.01$ ), no effect of treatment, virus, or two-way interactions (largest  $F_{1,52} = 1.3$ ,  $p = 0.26$ ), however the three-way interaction approached significance ( $F_{1,52} = 3.67$ ,  $p = 0.06$ ). When performance was expressed as a percentage of baseline responding during the final instrumental training day, we observed that the vHPC-hM4Di group injected with CNO pressed more on the degraded lever than the vHPC-GFP group injected with CNO (Supplemental Figure 3A). Food port entries during these sessions also differed between groups, with all groups entering the food port more during the degraded than the non-degraded session except the vHPC-hM4Di group injected with CNO (Supplemental Figure 2B).

An analogous pattern was observed during the subsequent unrewarded choice test (Figure 3D; see also Supplemental Figure 3B). Here, the vHPC-hM4Di group that received CNO during training failed to show a preference for the non-degraded lever (effect of degradation and virus: smallest  $F_{1,52} = 12.15$ ,  $p < 0.01$ ; no treatment effect:  $F_{1,52} = 0.17$ ,  $p = 0.68$ ; overall virus x degradation interaction:  $F_{1,52} = 5.7$ ,  $p = 0.02$ ; post-hoc virus x degradation interaction for rats receiving CNO during degradation:  $F_{1,52} = 5.37$ ,  $p = 0.02$ , but not during test:  $F_{1,52} = 1.07$ ,  $p = 0.31$ ; simple effect of degradation for all groups:  $F_{1,52}$  values  $> 13.03$ ,  $p$  values  $< 0.01$ , except the vHPC-hM4Di group that received CNO during degradation training:  $F_{1,52} = 3.26$ ,  $p = 0.08$ ). Thus, impaired contingency degradation was observed only when vHPC was inhibited during

degradation training and not when it was inhibited during test, which indicates a specific role for vHPC during updating of the A→O contingency.



**Figure 3. Silencing vHPC during degradation training impairs instrumental contingency degradation.**

**A.** Representative image of viral expression (AAV8-CamKII-hM4Di-mCherry) in ventral hippocampus (vHPC). Scale bar: 2.5 mm. Inset: magnification of the area of interest, transfected neurons appear in red. Scale bar: 250  $\mu$ m. A schematic showing the extent of the viral expression in vHPC is shown in Supplemental Figure 1B. Two GFP and three hM4Di rats were excluded due to misplaced injection. Two GFP rats were also removed due to an experimenter mistake during contingency degradation training, yielding the following between-subject group sizes: CNO during degradation training (CNO degra.): GFP ( $n = 13$ ), hM4Di ( $n = 14$ ), and CNO during test (CNO test): GFP ( $n = 14$ ), hM4Di ( $n = 15$ ).

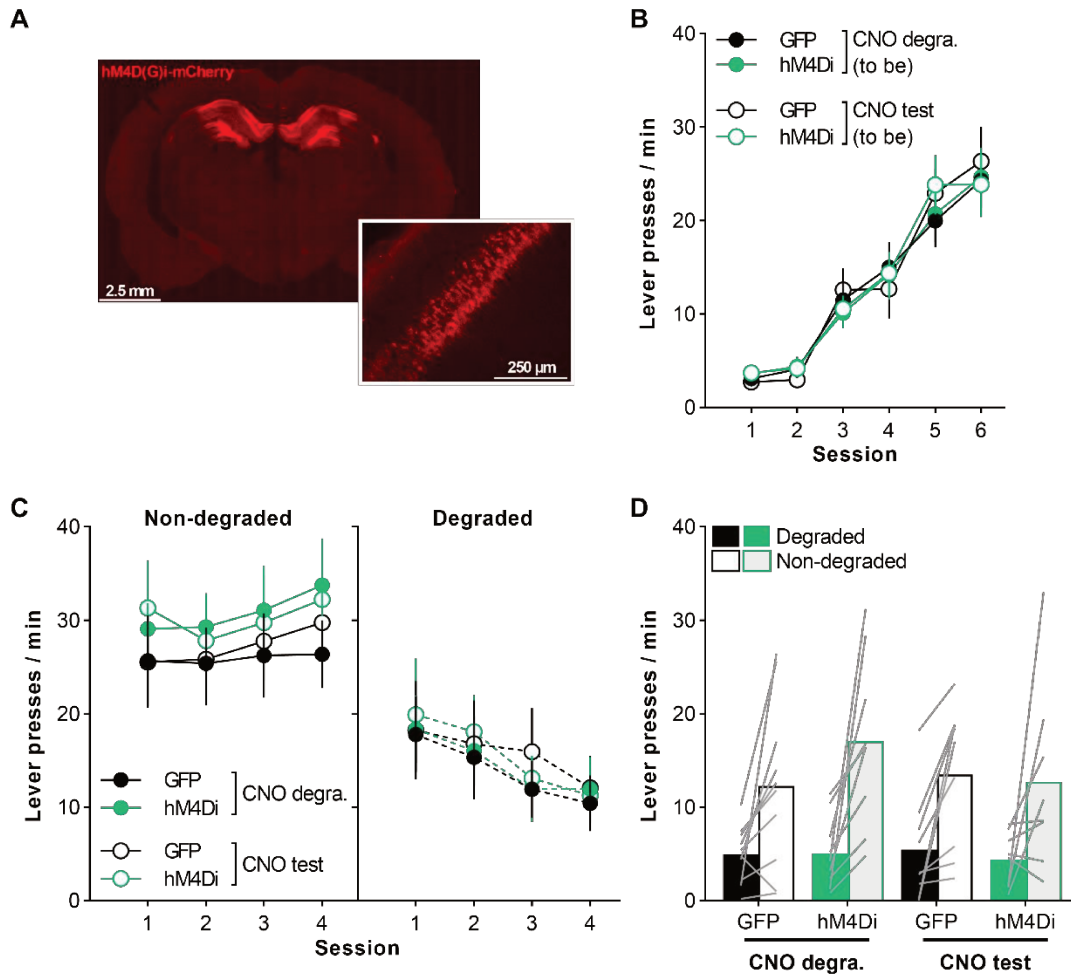
**B.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across instrumental training, averaged across the two levers.

**C.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across degradation training on the Non-degraded lever (left) and Degraded lever (right). Food port entries during these sessions are shown in Supplemental Figure 2B.

**D.** Lever presses per minute during the choice test. \*simple effect of lever.

We then established the regional specificity of our results by using the same chemogenetic approach to inhibit dorsal hippocampus (dHPC) during degradation training or test (Figure 4A). Instrumental training progressed smoothly (Figure 4B; effect of session:  $F_{1,32} = 208.12$ ,  $p < 0.01$ ; no effect of virus, treatment “to be”, or any interactions: largest  $F_{1,32} = 0.33$ ,  $p = 0.57$ ). Inspection of responding across degradation training (Figure 4C) indicates that dHPC inhibition did not affect performance, with all groups performing the degraded action less than the non-degraded action (effect of degradation:  $F_{1,32} = 108.44$ ,  $p < 0.01$ ; no effect of virus, treatment, or any interactions: largest  $F_{1,32} = 2.02$ ,  $p = 0.17$ ) and all groups showed intact sensitivity to degradation during the choice test (Figure 4D; effect of degradation:  $F_{1,32} = 35.02$ ,  $p < 0.01$ ; no effect of virus, treatment, or any interactions: largest  $F_{1,32} = 0.93$ ,  $p = 0.34$ ).

Therefore, unlike vHPC inhibition, inhibition of dHPC did not impair sensitivity to contingency degradation. Overall, these results indicate that vHPC plays a specific role in detecting and encoding changes in action causality.



**Figure 4. Silencing dHPC leaves sensitivity to instrumental contingency degradation intact.**

**A.** Representative image of viral expression (AAV8-CamKII-hM4Di-mCherry) in the dorsal hippocampus (dHPC). Scale bar: 2.5 mm. Inset: magnification of the area of interest, transfected neurons appear in red. Scale bar: 250  $\mu$ m. A schematic showing the extent of viral expression in dHPC is shown in Supplemental Figure 1C. Two hM4Di rats were excluded due to misplaced injections, yielding the following between-subject group sizes: CNO at degradation training (CNO degra.): GFP ( $n = 10$ ), hM4Di ( $n = 9$ ), and CNO at test (CNO test): GFP ( $n = 9$ ), hM4Di ( $n = 8$ ).

**B.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across instrumental training, averaged across the two levers.

**C.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across degradation training, presented as performance on the Non-degraded lever (left) and Degraded lever (right). Food port entries are shown in Supplemental Figure 2C.

**D.** Lever presses per minute during the choice test.

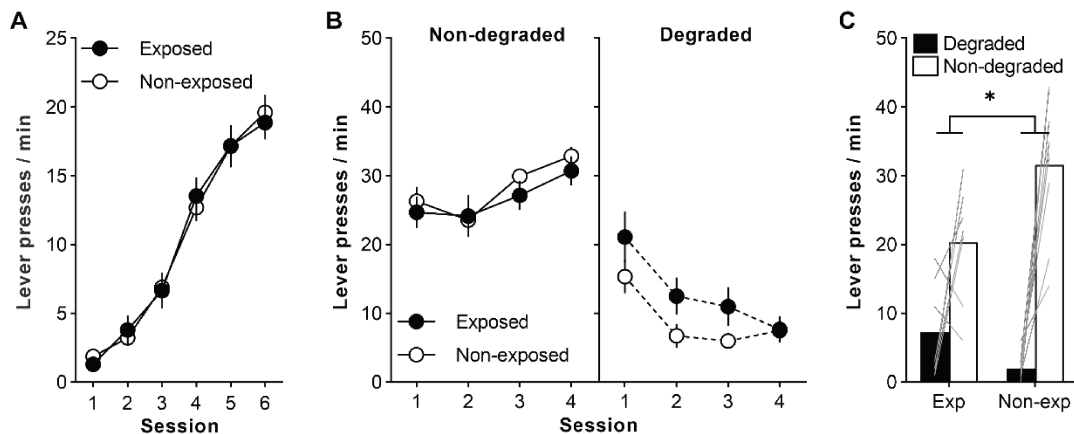
## **Sensitivity to contingency degradation relies on intact context-outcome learning**

The previous experiments showed that inhibition of vHPC, but not dHPC, during degradation training impaired sensitivity to degradation of the A→O contingency. It has been proposed that reduced performance on a degraded action is the result of a decrease in the effectiveness of that action compared with the context as a predictor of reward<sup>3,4,7,16–18,25</sup>. That is, to update the A→O causal contingency, one must learn that it is the context, and not the instrumental action, that now signals reward delivery. We reasoned that the reduced sensitivity to contingency degradation that we observed with vHPC inhibition may result from failing to learn that the context predicts reward (i.e., impaired context-outcome learning)<sup>3,4</sup>. To test this, we used a new cohort of rats to see if reducing the predictive validity of the context via extensive context pre-exposure (latent inhibition of the context<sup>20,26,27</sup>) would, like vHPC inhibition, impair instrumental contingency degradation.

Instrumental training proceeded without incident (Figure 5A; effect of session:  $F_{1,13} = 266.11$ ,  $p < 0.01$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,13} = 0.01$ ,  $p = 0.94$ ). Then, half of the rats were given 4 sessions (2.5 h/session) of exposure to the training context (group Exposed) whereas the remaining half (group Non-exposed) were handled and weighed but remained in the animal facility. For group Exposed, food port entries decreased across context pre-exposure (data not shown;  $F_{1,6} = 13.33$ ,  $p = 0.01$ ) with an average rate of 1.64 entries/min on the final session.

We then assessed the impact of this exposure on contingency degradation (Figure 5B). Context exposure did not affect degradation training itself (effect of lever:  $F_{1,13} = 81.74$ ,  $p < 0.01$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,13} = 2.42$ ,  $p = 0.14$ ). However, during the test (Figure 5C), we observed that context exposure had attenuated, but not abolished, sensitivity to contingency degradation (no group effect:

$F_{1,13} = 1.81$ ,  $p=0.20$ ; effect of lever:  $F_{1,13} = 38.92$ ,  $p<0.01$ ; group x lever interaction:  $F_{1,13} = 5.92$ ,  $p=0.03$ ; simple effect of degradation for group Exposed:  $F_{1,13} = 6.79$ ,  $p=0.02$ , and Non-exposed:  $F_{1,13} = 40.28$ ,  $p<0.01$ ). These results indicate that context-outcome learning supports the updating of the A→O contingency and that pre-exposure to the context can, like vHPC inhibition, reduce sensitivity to contingency degradation. More pronounced deficits in contingency degradation may be observed if the context-outcome association was further weakened by increasing the amount of context pre-exposure.



**Figure 5. Context pre-exposure attenuates sensitivity to instrumental contingency degradation.**

**A.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across instrumental training, averaged across the two levers.

**B.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across degradation training, presented as performance on the Non-degraded lever (left) and Degraded lever (right).

**C.** Average lever presses per minute during the test for the Exposed (Exp) and Non-exposed (Non-exp) groups. One rat was excluded from group Exposed for performing  $> 2$  standard deviations from the mean during the test, yielding  $n = 7$  for group Exposed and  $n = 8$  for group Non-exposed. \*significant group x lever interaction.

## Context-outcome learning is vHPC-dependent

We next directly tested if vHPC is indeed required to encode context-outcome (C-O) associations. A new cohort of rats with sham or vHPC excitotoxic lesions was trained in a Pavlovian context outcome devaluation task<sup>7</sup> during which they learned to associate one context (e.g., context A) with one outcome (e.g., grain pellet) and another context (B) with a different outcome (e.g., sugar pellet). One of these outcomes was then devalued via sensory specific satiety and rats were finally tested in each context (Figure 6A). The dependent variable was the number of food port entries. If rats had successfully learned the C-O associations, they should enter the food port less in the context associated with the devalued outcome relative to the context associated with the still valued outcome.

Food port entries across C-O training sessions did not differ between Sham and Lesion groups (Figure 6B; largest  $F_{1,19} = 3.01$ ,  $p=0.10$ ) however, during the unrewarded tests, it appeared that sham rats were sensitive to devaluation (entries in context paired with devalued outcome < entries in context paired with valued outcome) but vHPC lesion rats were not (Figure 6C), although unfortunately the interaction did not reach statistical significance (group x devaluation interaction:  $F_{1,19} = 3.2$ ,  $p=0.09$ ). Satiety-induced devaluation was effective as both groups consumed significantly less of the devalued outcome compared to the valued outcome during a choice consumption test (data not shown; effect of outcome:  $F_{1,19} = 79.36$ ,  $p<0.01$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,19} = 0.78$ ,  $p=0.39$ ). Lesions of vHPC also had no impact on general exploration in an open field (Supplemental Figure 4A).

We next attempted to replicate these results using the chemogenetic approach described above. Rats that had previously been used to assess the impact of vHPC or dHPC inhibition on instrumental contingency degradation were re-trained on the

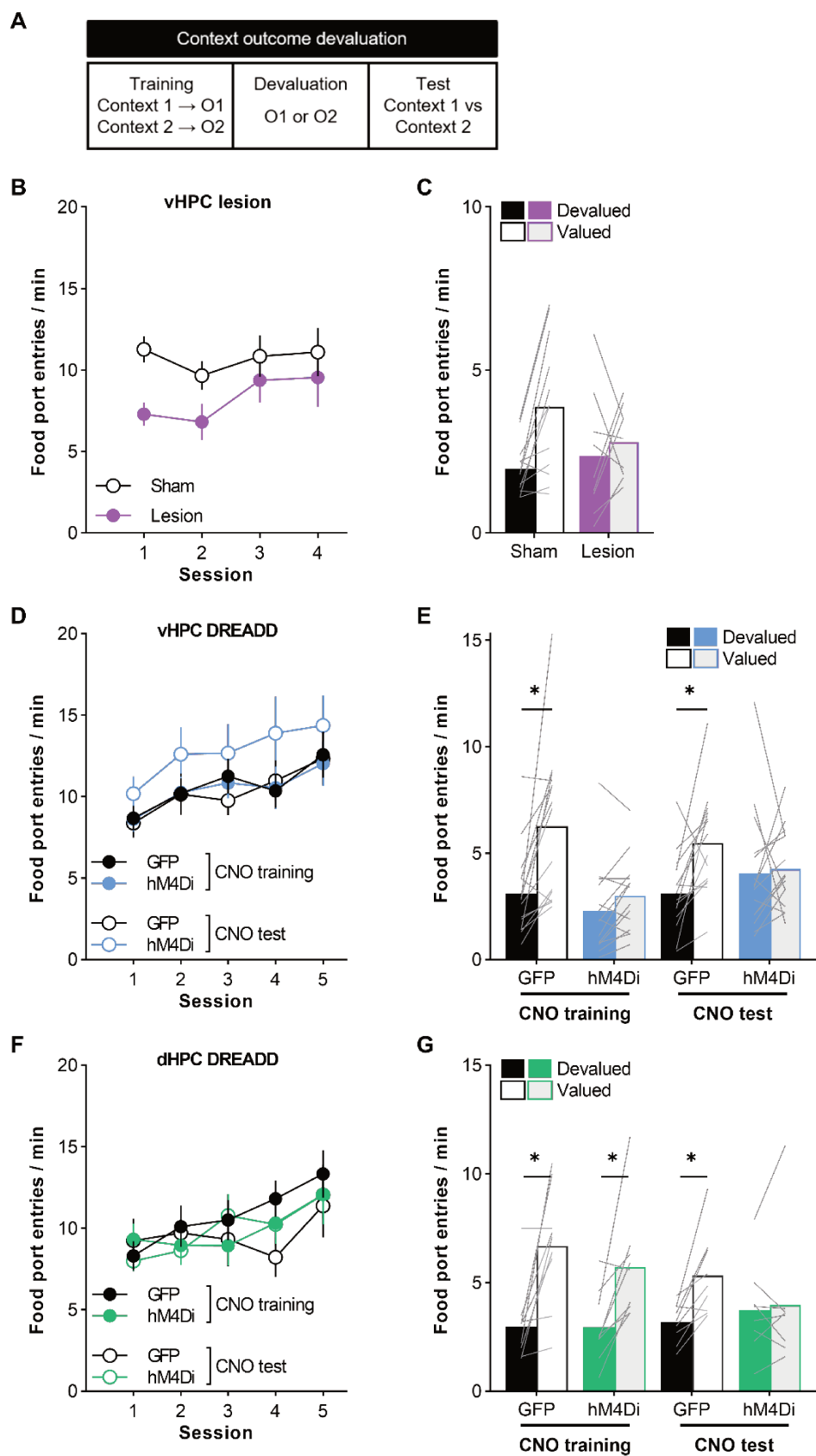
context outcome devaluation task. CNO or vehicle was injected before each C-O training session and before the retrieval test.

Inhibition of vHPC had no observable effect across C-O training and both groups increased their food port entries across days (Figure 6D; effect of session:  $F_{1,54} = 26.17$ ,  $p < 0.01$ ; no effect of virus, treatment, or any interactions: largest  $F_{1,54} = 1.26$ ,  $p = 0.27$ ). However, at test (Figure 6E), vHPC-GFP rats were sensitive to devaluation (entries in context paired with devalued outcome < entries in context paired with valued outcome), but vHPC-hM4Di rats that received CNO during training *or* during the retrieval test were not (no treatment effect:  $F_{1,54} = 1.19$ ,  $p = 0.28$ ; effect of devaluation and virus: smallest  $F_{1,54} = 4.41$ ,  $p = 0.04$ ; overall virus x devaluation interaction:  $F_{1,54} = 10.22$ ,  $p < 0.01$ ; post-hoc virus x devaluation interaction for rats receiving CNO during training:  $F_{1,54} = 5.77$ ,  $p = 0.02$ ; and during test:  $F_{1,54} = 4.49$ ,  $p = 0.04$ ). Indeed, a simple effect of devaluation was detected for both vHPC-GFP groups (CNO training:  $F_{1,54} = 19.92$ ,  $p < 0.01$ , and CNO test:  $F_{1,54} = 10.24$ ,  $p < 0.01$ ) but not for vHPC-hM4Di groups (CNO training:  $F_{1,54} = 0.95$ ,  $p = 0.34$ , and CNO test:  $F_{1,54} = 0.07$ ,  $p = 0.79$ ). Again, satiety-induced devaluation was effective for all groups, as demonstrated by performance in the choice consumption test (data not shown; effect of outcome:  $F_{1,54} = 132.67$ ,  $p < 0.01$ ; no effect of virus, treatment, or any interactions: largest  $F_{1,54} = 1.52$ ,  $p = 0.22$ ). Thus, vHPC inhibition impaired the encoding and retrieval of context-outcome associations.

Next, we inhibited dHPC during either C-O training or during test. We observed no effect of dHPC inhibition on training (Figure 6F; effect of session:  $F_{1,32} = 15.62$ ,  $p < 0.01$ ; no effect of virus, treatment, or any interactions: largest  $F_{1,32} = 2.25$ ,  $p = 0.14$ ). At test (Figure 6G), all groups showed intact devaluation except the dHPC-hM4Di group that received CNO at test (effect of devaluation:  $F_{1,32} = 35.58$ ,  $p < 0.01$ ; no virus or treatment effect: largest  $F_{1,32} = 0.75$ ,  $p = 0.39$ ; overall treatment x devaluation

interaction:  $F_{1,32} = 7.61$ ,  $p=0.01$ ; virus x devaluation interaction that approached significance:  $F_{1,32} = 3.77$ ,  $p=0.06$ ; significant post-hoc treatment x devaluation interaction for hM4Di rats:  $F_{1,32} = 5.53$ ,  $p=0.03$ , but not for GFP rats:  $F_{1,32} = 2.34$ ,  $p=0.14$ ; simple effect of devaluation for all groups: smallest  $F_{1,32} = 8.48$ ,  $p=0.01$ , except the dHPC-hM4Di group receiving CNO at test:  $F_{1,32} = 0.08$ ,  $p=0.78$ ). Once again, the consumption test results indicated that satiety-induced devaluation was intact for all groups (data not shown; effect of outcome:  $F_{1,32} = 121.50$ ,  $p<0.01$ ; no effect of virus, treatment, or any interactions: largest  $F_{1,32} = 2.48$ ,  $p=0.13$ ). Thus, dHPC inhibition impairs the retrieval, but not encoding, of C-O associations.

Overall, these results show that vHPC, but not dHPC, is required to learn C-O associations, which is a prerequisite for successful adaptation to contingency degradation. Both vHPC and dHPC were required for the retrieval of C-O associations. Neither vHPC or dHPC inhibition affected general exploration in an open field (Supplemental Figure 4B-C).



**Figure 6. vHPC, but not dHPC, encodes context-outcome associations.**

**A.** Rats were trained to associate one context (e.g., context A) with one outcome (e.g., O1) and another context (B) with the other outcome (O2). One of these outcomes was then devalued via sensory specific satiety and rats were finally tested in each context<sup>7</sup>. The dependent variable was the number of food port entries.

**B.** Food port entries per minute ( $\pm$ SEM) across context-outcome training, averaged across the two contexts. A new cohort of rats with sham or ventral hippocampus lesions (vHPC) were used in this experiment. One rat was excluded from group Lesion due to a unilateral lesion, yielding the following group sizes: group Sham ( $n = 12$ ) and group Lesion ( $n = 9$ ).

**C.** Food port entries per minute during test averaged across the two contexts.

**D.** Food port entries per minute ( $\pm$ SEM) across context-outcome training, averaged across the two contexts for vHPC-GFP and vHPC-hM4Di rats. These rats were the same as those used in the contingency degradation experiment, with the same group sizes: CNO at degradation training (CNO degrad.): GFP ( $n = 15$ ), hM4Di ( $n = 14$ ), and CNO at test (CNO test): GFP ( $n = 14$ ), hM4Di ( $n = 15$ ).

**E.** Food port entries per minute during test averaged across the two contexts for vHPC-GFP and vHPC-hM4Di rats. \*simple effect of devaluation.

**F.** Food port entries per minute ( $\pm$ SEM) across context-outcome training, averaged across the two contexts for dHPC-GFP and dHPC-hM4Di rats. These rats were the same as those used in the contingency degradation experiment, with the same group sizes: CNO at training (CNO degrad.): GFP ( $n = 10$ ), hM4Di ( $n = 9$ ), and CNO at test (CNO test): GFP ( $n = 9$ ), hM4Di ( $n = 8$ ).

**G.** Food port entries per minute during test averaged across the two contexts for dHPC-GFP and dHPC-hM4Di rats. \*simple effect of devaluation

**Inhibition of vHPC terminals in mPFC impairs sensitivity to A→O contingency degradation and context-outcome learning.**

Finally, we asked how information encoded in vHPC makes contact with the broader neural circuit to support sensitivity to the causal relation between action and outcome. The medial prefrontal cortex (mPFC), particularly its dorsal subregion, is also required to adapt to changes in A→O contingencies<sup>28–30</sup> and is the recipient of direct projections from vHPC<sup>31–36</sup>. We thus hypothesized that input from vHPC to mPFC may be critical to update A→O contingencies. We used DREADD-mediated inhibition of vHPC terminals in mPFC by combining our viral injections in vHPC with intracerebral

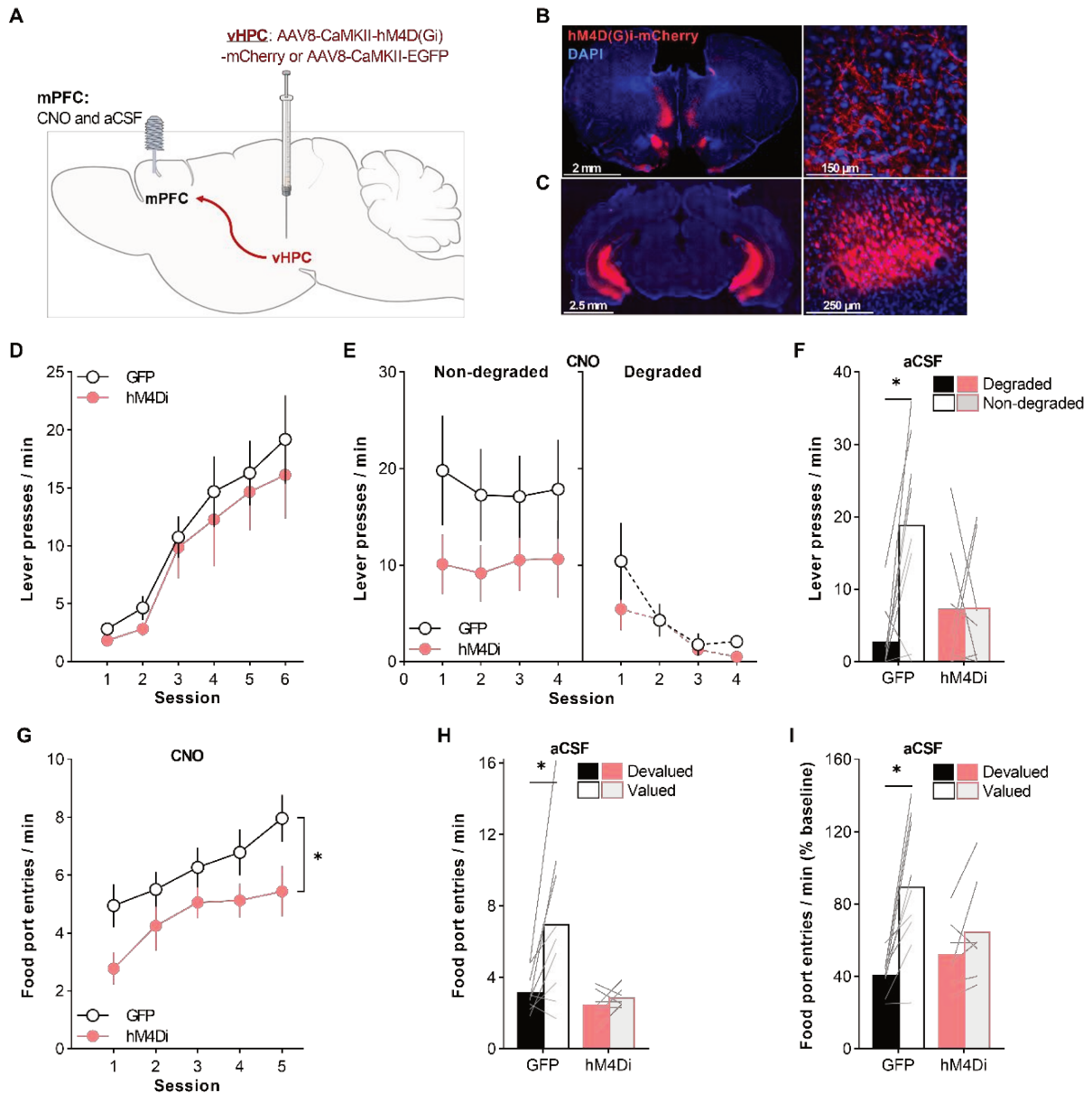
infusions of CNO<sup>37-40</sup> or artificial cerebrospinal fluid (aCSF) in the mPFC (Figure 7A-C).

Rats were first trained in the contingency degradation task. CNO was microinjected across degradation training and aCSF was microinjected at test. This allowed us to inhibit vHPC terminals in mPFC specifically during degradation training as we identified this as the critical period for vHPC involvement (see Figure 3). One GFP rat was excluded from contingency degradation analyses for performing > 2 standard deviations from the mean. Performance across instrumental training did not differ between groups (Figure 7D; effect of session:  $F_{1,13} = 41.57$ ,  $p < 0.01$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,13} = 0.35$ ,  $p = 0.56$ ) and, across degradation training, both groups decreased their responding on the degraded lever relative to the non-degraded lever (Figure 7E; effect of lever:  $F_{1,13} = 22.99$ ,  $p < 0.01$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,13} = 2.07$ ,  $p = 0.17$ ). Importantly, during the choice test (Figure 7F), we observed that inhibition of vHPC terminals in mPFC during degradation training rendered rats unable to subsequently bias their choice towards the non-degraded action (no group effect:  $F_{1,13} = 1.05$ ,  $p = 0.32$ ; effect of lever:  $F_{1,13} = 5.13$ ,  $p = 0.04$ ; group x lever interaction:  $F_{1,13} = 4.95$ ,  $p = 0.04$ ; simple effect for group GFP:  $F_{1,13} = 10.80$ ,  $p < 0.01$ , but not for group hM4Di:  $F_{1,13} < 0.01$ ,  $p = 0.98$ ). These results indicate that activation of the vHPC projection to mPFC is required to detect a change in the A→O contingency.

We then trained the same rats in the context outcome devaluation task. We microinjected CNO during training and aCSF at test to inhibit vHPC terminals in mPFC only during C-O learning. Inhibition of these terminals decreased the number of food port entries across C-O training (Figure 7G; effect of group:  $F_{1,14} = 4.81$ ,  $p = 0.045$ ; and session:  $F_{1,14} = 16.3$ ,  $p < 0.01$ ; no interaction:  $F_{1,14} = 0.11$ ,  $p = 0.75$ ) however, both groups

consumed all the pellets and, therefore, experienced the same amount of C-O pairings. Moreover, the latency to first food port entry in each session did not differ between groups suggesting that both groups learned the predictive value of the contexts (data not shown; effect of session:  $F_{1,14} = 5.81$ ,  $p=0.03$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,14} = 0.64$ ,  $p=0.44$ ).

At test (Figure 7H), GFP rats showed selective devaluation and correctly entered the food port more in the context associated with the valued outcome relative to the context associated with the devalued outcome, but this was not the case for group hM4Di (effect of group, devaluation and group x devaluation interaction: smallest  $F_{1,14} = 4.85$ ,  $p=0.045$ ; simple effect for group GFP:  $F_{1,14} = 13.95$ ,  $p<0.02$ , but not for group hM4Di:  $F_{1,14} = 0.13$ ,  $p=0.73$ ). Given the difference between groups during the C-O training phase, we also expressed the test data as a percentage of baseline food port entries in each context on the final day of C-O training. Again, group hM4Di failed to show selective outcome devaluation (Figure 7I; no group effect:  $F_{1,14} = 0.37$ ,  $p=0.55$ ; effect of devaluation:  $F_{1,14} = 17.25$ ,  $p=0.01$ ; group x devaluation interaction:  $F_{1,14} = 6.04$ ,  $p=0.03$ ; simple effect for group GFP:  $F_{1,14} = 24.97$ ,  $p<0.01$ , but not for group hM4Di:  $F_{1,14} = 1.28$ ,  $p=0.28$ ). Sensitivity to selective satiety was also intact for both groups during the consumption test (data not shown; effect of outcome:  $F_{1,14} = 38.08$ ,  $p<0.01$ ; no group effect or interaction: largest  $F_{1,14} = 1.51$ ,  $p=0.24$ ). Finally, inhibition of vHPC terminals in mPFC did not impact general exploration in an open field (Supplemental Figure 4D). These data show that CNO-hM4Di inactivation of vHPC terminals in mPFC impaired context-outcome learning.



**Figure 7. Inhibition of the vHPC terminals in mPFC impairs sensitivity to instrumental contingency degradation and context-outcome learning.**

**A.** Schematic representation of the strategy used to inhibit ventral hippocampus (vHPC) input to medial prefrontal cortex (mPFC). Rats were injected with the GFP or hM4Di virus in vHPC and a bilateral cannula was implanted just above mPFC. CNO or artificial cerebrospinal fluid (aCSF) was then microinjected in mPFC. Rats were trained in contingency degradation (GFP:  $n = 8$ ; hM4Di:  $n = 7$ ) followed by context-outcome devaluation (GFP:  $n = 9$ ; hM4Di:  $n = 7$ ). One GFP rat was excluded from all contingency degradation task analyses for performing  $> 2$  standard deviations from the mean.

**B.** Representative image of vHPC terminals in the mPFC. Scale bar: 2 mm. Inset: magnification of vHPC efferent fibres in mPFC. Scale bar: 150  $\mu\text{m}$ . A schematic representation of the tip of the guide cannula in the mPFC for each rat is shown in

Supplemental Figure 1D. The infusion cannula projected 1.5 mm from the tip of the guide.

**C.** Representative image of viral expression (AAV8-CamKII-hM4Di-mCherry) in vHPC. Scale bar: 2.5 mm. Inset: magnification of the area of interest, transfected neurons appear in red. Scale bar: 250  $\mu$ m. A schematic showing the largest (grey) and smallest (black) viral expression in vHPC is shown in Supplemental Figure 1E.

**D.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across instrumental training, averaged across the two levers.

**E.** Lever presses per minute ( $\pm$ SEM) across degradation training, presented as performance on the Non-degraded lever (left) and Degraded lever (right). Food port entries during these sessions are shown in Supplemental Figure 2D.

**F.** Lever presses per minute during the choice test. \*simple effect of degradation.

**G.** Food port entries per minute ( $\pm$ SEM) across context-outcome training, averaged across the two contexts. \*main effect of group

**H.** Food port entries per minute during test, averaged across the two contexts. \*simple effect of devaluation.

**I.** Food port entries per minute during test, expressed as % baseline of responding on final training day, averaged across the two contexts. \*simple effect of devaluation.

## DISCUSSION

Our results demonstrate that perturbation of ventral hippocampus (vHPC) function impairs the monitoring of action→outcome (A→O) contingencies. We show that this impairment is both temporally and anatomically specific and results from a failure to calculate background rates of reinforcement based on the formation of context-outcome associations.

Contingency knowledge permits the distinction between dependent and adventitious relationships in the environment<sup>41–43</sup> and allows us to assess the extent to which performance of an action is predictive of a given outcome. When the predictive status of an action is degraded, the functional validity of the action in relation to other available cues must be ascertained<sup>16,44,45</sup>. The context may therefore contribute to goal-directed behaviour by serving as a predictive cue that enters into associative competition with the instrumental action<sup>17,25,46–48</sup>. Here, we provide empirical evidence for the relationship between contextual learning and the detection of action causality. Latent inhibition of contextual learning attenuated sensitivity to degradation, which provided the psychological basis for the deficits we observed following perturbation of vHPC activity. Given its well-established role in contextual learning<sup>7,49–53,53,54</sup>, it was indeed hypothesized that the hippocampus may contribute to goal-directed behaviour by forming context-outcome associations and thus allowing animals to differentiate between actions that are causal and those that are not<sup>3,4,7,41–43</sup>.

Our results confirm that rats with hippocampus inactivation do not lack associative ability<sup>41–43</sup>; rats with vHPC lesions remain sensitive to outcome value<sup>4,8</sup> but show impaired sensitivity to the causal consequences of their actions. Consistent with previous findings<sup>4,8,9</sup>, we show that sensitivity to a change in the contingency between action and outcome was impaired following vHPC inhibition. Importantly, this deficit

only emerged when vHPC was inhibited during degradation training and not when it was inhibited at test, indicating that vHPC is required only during the updating of the  $A \rightarrow O$  contingency. Inactivation of vHPC also had no effect on the rate of extinction during test indicating that the deficit we observed in contingency degradation was not simply a failure of response inhibition. The deficit was also anatomically specific as inhibition of dorsal hippocampus (dHPC) did not affect degradation.

We next directly assessed the involvement of vHPC and dHPC in contextual learning<sup>49,55–57</sup>. Our results showed a specific role for vHPC in encoding context-outcome (C-O) associations. A dissociation was observed such that vHPC inhibition impaired the encoding *and* retrieval of C-O associations but dHPC inhibition affected only the retrieval. Thus, both vHPC and dHPC are involved in the retrieval of the C-O association but neither are required to retrieve the  $A \rightarrow O$  association. This confirms our conclusion that the formation of C-O associations is critical for the online updating of  $A \rightarrow O$  contingencies but, once updated, the C-O association (and, thus, hippocampal activity) is no longer needed. It also suggests that the C-O is not asserting an inhibitory effect over the intact  $A \rightarrow O$  association. If this were the case, we would expect impaired sensitivity to degradation when vHPC was inhibited during the instrumental test. That is, vHPC inhibition would impair retrieval of the dominant C-O association, which would ‘reinstate’ the degraded  $A \rightarrow O$  contingency. Instead, it appears that the strengthening of the C-O association across degradation training results in a revaluation or weakening of the  $A \rightarrow O$  association itself<sup>58</sup>. Our findings support the view that the hippocampus is involved in representing the content of contextual, but not instrumental, conditioning episodes<sup>7</sup>.

Bradfield and colleagues<sup>13</sup> also recently showed that A→O learning was impaired following inhibition of dHPC. However, this impairment was only observed during initial A→O training when learning is thought to be encoded according to the context, such that a shift between the training and test context significantly reduces conditioned performance<sup>13,59–61</sup>. With additional training, Bradfield and colleagues indeed found that A→O learning was no longer dependent on dHPC activation nor did they observe a decrease in instrumental responding when rats were tested outside the training context. This appears consistent with findings that dHPC cells quickly represent distinct location and conjunctive representations of events in a new environment, while vHPC cell ensembles are shaped by learning to later distinguish between behaviourally meaningful contexts<sup>62–64</sup>. Together, our results suggest that dorsal and ventral hippocampus both contribute to the contextual control of goal-directed behaviour but the psychological nature of their contribution is distinct.

vHPC shares anatomical connections with the broader neural circuitry known to modulate goal-directed behaviour, including the basolateral amygdala<sup>65</sup>, orbitofrontal cortex<sup>31,66</sup>, and medial prefrontal cortex<sup>31–36</sup>. Lesions of basolateral amygdala impair contingency degradation<sup>67,68</sup> but these deficits likely reflect an inability to relate the sensory features of the outcome to their motivational value rather than a deficit in contingency learning<sup>68</sup>. It has also been proposed that vHPC input to medial orbitofrontal cortex (mOFC) supports goal-directed behaviour however, if true, it is again likely that this pathway relays information regarding the current motivational properties of a rewarding outcome<sup>10</sup>. In addition, mOFC itself is not required to adapt to degradation of the A→O contingency<sup>69</sup>. Lateral OFC is also not required to learn A→O associations<sup>23,70,71</sup> and studies examining the lateral OFC in instrumental contingency degradation have produced mixed results<sup>72–74</sup>. Nevertheless, it has been

reported that inactivation of vHPC neurons projecting to lateral OFC impairs degradation<sup>9</sup> although the existence of collateral projecting vHPC neurons<sup>75–77</sup> makes it unclear whether the deficits observed were specific to inhibition of the vHPC→lateral OFC pathway.

We show that information encoded in vHPC regarding the predictive value of the context is transmitted to medial prefrontal cortex (mPFC) to produce goal-directed behaviour. Dorsal mPFC has a well-established role in encoding the contingent relationship between an action and its outcome<sup>28–30,78</sup> and the vHPC→mPFC pathway has been implicated in the contextual modulation of other behaviours, including fear expression<sup>35,79–82</sup>. Here, hM4Di-mediated inhibition of vHPC terminals in mPFC impaired both instrumental contingency degradation and context-outcome learning, which suggests that the contextual representations encoded in vHPC are interlaced with initial A→O learning in dorsal mPFC. The hippocampus has been proposed as a comparator of expected versus actual outcomes and, in the event of a discrepancy between what is expected and what is obtained, it sends an error signal to mPFC to prevent the execution of the next action<sup>83</sup>. Consistent with this suggestion, we observe that inhibition of vHPC input to mPFC prevents the updating of the A→O association, leading animals to persist on a futile behaviour.

The past few years have seen a renewed interest in the relationship between context and goal-directed behaviour<sup>13,84–86</sup>. In this study, we provide psychological and neurobiological evidence that vHPC contributes to the contextual learning that supports goal-directed action. We show that vHPC encodes the background rate of reward and transmits this information to mPFC, which allows the animal to detect the relative validity of the action compared with the context as a signal of reward. The

origin of the hippocampal contribution to goal-directed action is thus inextricably linked with its role in the contextual regulation of acquired behaviour.

## STAR METHODS

### KEY RESOURCES TABLE

REAGENT or RESOURCE	SOURCE	IDENTIFIER
Antibodies		
Rabbit Anti-RFP	MBL International	Cat#: PM005; RRID:AB_591279
Biotin-SP-AffiniPure Goat Anti-Rabbit IgG	Jackson ImmunoResearch Labs	Cat#: 111-065-003; RRID: AB_2337959
Alexa Fluor 594 Streptavidin	Jackson ImmunoResearch Labs	Cat#: 016-580-084
Bacterial and virus strains		
AAV8-CaMKII-hM4D(Gi)-mCherry	Addgene	RRID:Addgene_50477
AAV8-CaMKII-EGFP	Addgene	RRID:Addgene_50469
Chemicals, peptides, and recombinant proteins		
Clozapine N-Oxide	Enzo Life Sciences	Cat#: BML-NS105-0025
Deposited data		
Source data	This paper	Zenodo: 10.5281/zenodo.8220640
Experimental models: Organisms/strains		
Rat: Long Evans	Janvier, France	
Software and algorithms		
PSY open access statistical program <a href="https://www.unsw.edu.au/science/our-schools/psychology/our-research/research-tools/psy-statistical-program">https://www.unsw.edu.au/science/our-schools/psychology/our-research/research-tools/psy-statistical-program</a>	<i>Kevin Bird, Dusan Hadzi-Pavlovic, and Andrew Issac © School of Psychology, University of New South Wales.</i>	
Other		
45 mg grain-based dustless precision pellets	Bio-Serv, NJ	Cat#: F0165
45 mg sugar reward precision pellets	TestDiet	Cat#: 5TUT

## **RESOURCE AVAILABILITY**

### **Lead contact**

Further information and requests for resources should be directed to and will be fulfilled by the lead contact, Dr. Shauna Parkes (shauna.parkes@u-bordeaux.fr).

### **Materials availability**

This study did not generate any new reagents.

### **Data and code availability**

All source data is publicly available at Zenodo as of the date of publication. DOI is listed in the key resources table.

Any additional information required to reanalyse the data reported in this paper is available from the lead contact on request.

## **EXPERIMENTAL MODEL AND SUBJECT DETAILS**

### **Subjects**

Subjects were 178 experimentally naïve, male Long-Evans rats aged 3-4 months (Janvier, France). Rats were housed in pairs in plastic boxes located in a climate controlled room maintained on a 12 h light/dark cycle (lights on at 07:00). All behaviour occurred during the light phase of the cycle. Rats were handled daily for five days before the behavioural procedures and were put on food restriction two days before behaviour to maintain them at approximately 90% of their *ad libitum* feeding weight. All experimental procedures were conducted in agreement with French (council directive 2013-118, February 1, 2013) and European (directive 2010-63, September 22, 2010, European Community) legislations and received project approval #24486 from the local Ethics Committee.

## METHOD DETAILS

### Viral vectors and ligand

In experiments with chemogenetic inhibition, an adeno-associated viral vector carrying the inhibitory hM4Di designer receptor exclusively activated by designer drugs<sup>22,87</sup> was obtained from Viral Vector Production Unit (Universitat Autònoma de Barcelona, Spain) using a plasmid obtained from Addgene (pAAV-CaMKIIa-hM4D(Gi)-mCherry; Addgene plasmid # 50477; <http://n2t.net/addgene:50477>; RRID:Addgene\_50477; gift from Bryan Roth). The vector used was AAV8-CaMKII-hM4D(Gi)-mCherry ( $1.46 \times 10^{12}$  gc/ $\mu$ l). In addition, a control vector lacking the hM4Di receptor was obtained from Addgene (AAV8-CaMKII-EGFP;  $2.1 \times 10^{12}$  gc/ $\mu$ l Addgene viral prep # 50469-AAV8; <http://n2t.net/addgene:50469>; RRID:Addgene\_50469; plasmid was a gift from Bryan Roth).

The exogenous ligand, clozapine-N-oxide (CNO; Enzo Life Sciences) was dissolved in 0.9% saline containing 0.5% of dimethyl sulfoxide (DMSO; Sigma) to obtain a final concentration of 1 mg/ml. CNO or vehicle (0.9% saline containing 0.5% DMSO) was injected intraperitoneally (i.p., 1 mg/kg) 30 min before behaviour. For intracerebral CNO infusions, CNO was dissolved in aCSF to obtain a final concentration of 1 mM. CNO or aCSF was intracranially infused over 1 min (0.25  $\mu$ l in each hemisphere) 10 min before behaviour<sup>39</sup>.

### Surgeries

Rats were anaesthetized using Isoflurane (5% induction; 1-2% maintenance) and mounted on a stereotaxic apparatus (Kopf). The incision site was subcutaneously injected with 0.2 ml of local anaesthetic (ropivacaine) and then disinfected using betadine. During surgery, a heating pad was placed under the rat to maintain body

temperature and rats were rehydrated with subcutaneous injections of warm saline (0.9%, 10 ml/kg/hour).

For lesion experiments, half of the rats received intra-cerebral injections of N-Methyl-D-aspartic acid (NMDA; 20  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  diluted in 0.1M PBS; group Lesion) and the remaining rats received intra-cerebral injections of 0.1M PBS (group Sham). NMDA or PBS was bilaterally pressure injected using a glass micropipette (Picospritzer II, General Valve Corporation) over 5 minutes to deliver 0.075  $\mu\text{l}$  in each injection site (three sites per hemisphere). The coordinates to target the ventral hippocampus were: AP - 5.4, ML  $\pm$  5.3, DV - 7.5; AP - 5.4, ML  $\pm$  5.8, DV - 7.2; and AP - 6.0, ML  $\pm$  4.6, DV - 8.2 (in mm from Bregma; Paxinos and Watson, 2014).

For chemogenetic experiments, the viral vector was injected using a 10  $\mu\text{l}$  Hamilton syringe connected to a microinjector (UMP3 UltraMicroPump II with Micro4 Controller, World Precision Instruments). For each experiment, half of the rats received the AAV8-CaMKII-hM4D(Gi)-mCherry vector (group hM4Di) and the other half received the control construct (group GFP). 0.8  $\mu\text{l}$  of AAV was injected in either the ventral hippocampus (vHPC) or the dorsal hippocampus (dHPC) at a rate of 0.2  $\mu\text{l}/\text{min}$  at two sites in each hemisphere, i.e., 1.6  $\mu\text{l}$  per hemisphere. The co-ordinates for vHPC were the same as those used for NMDA injections. The co-ordinates for dHPC were: AP -3.5, ML  $\pm$ 1.4, DV -3.0 and AP -3.8, ML  $\pm$ 3.0, DV -2.5 (mm from bregma).

To target vHPC terminals in the medial prefrontal cortex (mPFC), the viral vector (hM4Di or GFP) was injected bilaterally in the vHPC as previously described and rats were implanted with a stainless steel bilateral 26-gauge cannula (5 mm, Plastics One) above the mPFC (AP +3.0, ML  $\pm$ 0.5, DV -2.5). The cannula was cemented to the skull and a dummy cannula was kept in the guide at all times.

At the end of surgery, rats were subcutaneously injected with a nonsteroidal anti-inflammatory drug (meloxicam, 2 mg/ml/kg). For 1-2 h post-surgery, rats were individually housed in a warm cage with facilitated access to food and water and were continuously monitored. Finally, all rats were given at least 5 days of post-operative care and were allowed a minimum of 7 days (lesion experiments), 4 weeks (chemogenetic experiments with i.p. CNO injection) or 6 weeks (chemogenetic experiment with intracerebral CNO infusion) to recover before behavioral procedures began.

### **Intracerebral infusions**

During intracerebral infusions, the dummy cannula was removed and CNO (1 mM) or aCSF was injected via a 33-gauge bilateral injection cannula. The internal cannula was connected to a 10  $\mu$ L glass syringe attached to an infusion pump (Pump 11 Elite, Harvard Apparatus) and projected 1.5 mm from the tip of the guide cannula. A total volume of 0.25  $\mu$ L was delivered per hemisphere at a rate of 0.25  $\mu$ L/min. The internal cannula remained in place for a further 1 min after the infusion.

### **Behavioural procedures and analysis**

#### ***Apparatus***

Instrumental training and testing took place in 8 operant chambers (40 cm width x 30 cm depth x 35 cm height, Imetronic, France) enclosed in sound and light resistant shells. Each chamber was equipped with two pellet dispensers that delivered grain or sugar pellets into a single, common food port when activated. The chambers contained two retractable levers that could be inserted to the left and right of the food port, and a house light illuminated the chamber. Experimental events were controlled and recorded by a computer located in the room. Outcome devaluation and consumption

tests occurred in individual polycarbonate feeding cages located in a different room to the operant chambers.

The Pavlovian context-outcome devaluation experiments occurred in two distinct sets of cages located in different rooms (Context A and Context B). These cages were different to those used for instrumental training and testing. Context A was composed of two grey plastic side walls and two transparent Plexiglass walls (front and back). The back wall was covered with vertical black and white stripes. The floor consisted of stainless steel bars. Drops of 10% lemon scent (Arôme citron, Vahiné, France) were added to the bedding below the cage floor each day. Context B was located in a different experimental room and was composed of two grey plastic side walls and two transparent Plexiglass walls (front and back). The floor consisted of solid Plexiglass with a black and white checkered print and no odour was added.

### ***Instrumental conditioning***

Rats were first trained over 3 days to enter the recessed food port to retrieve grain pellets (45 mg; BioServ; 3.35 kcal/g) and sugar pellets (45mg; Test Diet; 3.4 kcal/g) that were automatically delivered on a variable 60 s interval. During each daily 40 min session, rats received 20 pellets of each in a random order. The levers were withdrawn during these sessions. For the next 6 days, rats were given two successive instrumental training sessions per day in which one lever (left or right) was presented and responding on the lever earned a specific food outcome (grain or sugar pellets). Lever-outcome associations were fully counterbalanced between rats and the order (left or right lever first) was counterbalanced between rats and across days. Each session lasted 20 min and rats could earn a maximum of 40 pellets per session (40 grain and 40 sugar pellets maximum per day). For the first 2 days, rats were trained under continuous reinforcement (CRF), then under an RR5 schedule (on average,

rewards were delivered after 5 presses) for 2 days, and under an RR10 schedule (on average, reward delivered after 10 presses) for the last 2 days.

### ***Instrumental outcome-specific devaluation***

Rats received instrumental training as detailed above and, 24 h later, they were given 1 h access to one of the rewards in polycarbonate feeding cages. The identity of the reward (grain or sugar pellet) was fully counterbalanced. Rats were habituated to the polycarbonate cages for 1 h the day before the devaluation session. Immediately after devaluation, rats were given an unrewarded choice test in the same operant chambers used for training. During this 10 min test, both levers were presented simultaneously but no rewards were delivered (see Figure 1B). Finally, immediately after the unrewarded test, rats were given a choice consumption test. They were placed back in the feeding cages and were given 10 min access to both food pellets to test the effectiveness of the specific satiety-induced devaluation.

### ***Instrumental contingency degradation***

Rats received instrumental training as described above. Then, the instrumental contingency for one of the action→outcome (A→O) associations was maintained on the RR10 schedule (non-degraded) but the other A→O association was degraded, such that the pellets previously associated with this lever were randomly delivered throughout the session (Figure 2A). The duration of the degraded session was determined based on individual performance so that the rate of pellets delivered per minute matched the rate of pellets earned during the last day of instrumental training<sup>89,90</sup>. The degraded A→O association was counterbalanced between rats. For 4 days (chemogenetic experiments) or 6 days (lesion experiment), rats were given two training sessions per day, one for each association (degraded and non-degraded). The order of the sessions (degraded or non-degraded) was fully counterbalanced between

rats and across days and the sessions were separated by approximately 10 min. Twenty-four hours after the final degradation training day, rats performed an unrewarded choice test in the same operant chambers used for training. During this 10 min test, both levers were presented simultaneously but no rewards were delivered.

### ***Context exposure and instrumental contingency degradation***

Rats received instrumental training (see above) and then half of the rats were given 2.5 h exposure to the training context once per day for 4 days (group Exposed). These rats were placed in the training cages and the house light was turned on. No levers or outcomes were presented during these sessions. The rats that were not exposed to the context (group Non-exposed) were handled and weighed but remained in the colony room. Next, all rats were given 4 days of contingency degradation, which was identical to that previously described except that rats in group Exposed received 30 min of context exposure immediately prior to the first training session of the day. These rats were placed into the cages for 30 min and were then removed. Twenty minutes later, rats in group Exposed and Non-exposed were then placed in the cages for their first contingency degradation session of the day. As explained above, the first session of the day was either the Non-degraded session or the Degraded session and this was counterbalanced across the 4 days of training. Rats in group Exposed thus had 12 h of additional exposure to the context in the absence of the instrumental levers and outcomes prior to the test. Twenty-four hours after the final contingency degradation session, all rats were returned to the operant cages and were given an unrewarded choice test during which both levers were presented simultaneously but no rewards were delivered.

### ***Pavlovian context-outcome devaluation***

Rats received 4 days (lesion experiment) or 5 days (chemogenetic experiments) of training with two sessions per day (one in each context), separated by approximately 10 min. During each session of 20 min, rats were placed in a context (A or B) and 20 outcomes were delivered (grain or sugar pellets) on a variable interval 60 s schedule. No levers were presented. Twenty-four hours after the final training session, rats underwent outcome specific devaluation via sensory specific satiety in polycarbonate feeding cages located in a third room, as previously described. Immediately after devaluation, rats were given one 10 min unrewarded test in Context A and one in Context B (see Figure 6A)<sup>7</sup>. The two tests were separated by approximately 10 min. During these tests, food port entries were recorded but no rewards were delivered. The order of the tests and the identity of the devalued outcome was counterbalanced between rats and across groups. Finally, rats were placed back in the polycarbonate feeding cages and were given a consumption test of specific satiety. Forty-eight hours later, rats were given a second outcome devaluation test with the other outcome devalued; if rats previously received grain pellets during satiation, they now received sugar pellets and vice versa.

### **Tissue processing and immunofluorescence labelling**

After behavioral testing, rats received an i.p. injection of lidocaine (1 ml/kg) followed by a lethal i.p. injection of pentobarbital (Euthasol; 1ml/300g; diluted in saline). For lesion experiments, rats were then perfused transcardially with 150 ml of NaCl 0.9% followed by 300 ml of 10% formalin. Brains were stored in 10% formalin for 24 h and were then sectioned coronally at 50  $\mu$ m using a VT1200S Vibratome (Leica microsystems). Every fourth section was mounted onto gelatin-coated slides, stained with thionine, and cover-slipped with Eukitt (Sigma-Aldrich).

In chemogenetic experiments, rats were perfused transcardially with 4% paraformaldehyde in 0.1M phosphate buffer. Brains were removed and post-fixed in 4% paraformaldehyde overnight. Subsequently, 40 µm coronal sections were cut using a VT1200S Vibratome (Leica Microsystems). Every fourth section was collected to form a series.

To visualize vHPC fibres in the mPFC, immunofluorescence was performed for mCherry. Free-floating sections were prepared by rinsing in 0.1M phosphate buffered saline with 0.3% Triton X-100 (PBST) for 4\*5 min, incubated in 0.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> diluted in 0.1M PBST, rinsed in 0.1M PBST for 4\*5 min, blocked (1 h, PBST 0.1M, 4% normal goat serum) and placed in 1:1000 rabbit anti-RFP (red fluorescent protein; PM005 CliniSciences; RRID:AB\_591279) diluted in 0.1M PBST at room temperature overnight. Sections were rinsed, incubated in 1:500 Biotin-SP AffiniPure Goat Anti-Rabbit IgG (Jackson ImmunoResearch Labs; 111-065-003; RRID: AB\_2337959) diluted in 0.1M PBST for 2 h at room temperature, rinsed again, and then placed in 1:400 Alexa Fluor® 594 Streptavidin (Jackson ImmunoResearch Labs; 016-580-084) diluted in 0.1M PBS. Sections were then rinsed and incubated in 1:5000 bisBenzimide H 33258 (Sigma-Aldrich; 14530) diluted in 0.1M PBS for 15 min. Finally, sections were rinsed, mounted, and cover-slipped with Fluoromount-G (SouthernBiotech).

The location and size of the lesion or viral expression was determined under a microscope by a trained observer, unaware of the subjects' group designations, using the boundaries defined by the atlas of Paxinos and Watson (2014).

## **QUANTIFICATION AND STATISTICAL ANALYSIS**

All tasks used mixed methods designs with between-subject factors (lesion versus sham; hM4Di versus GFP; CNO versus vehicle) and within-subject factors (session; devalued versus non-devalued; degraded versus non-degraded). The

dependent variables were rate of lever presses or food port entries, amount of food consumed (in grams), or latency to first food port entry. Data were analysed using sets of between and within orthogonal contrasts controlling the per contrast error rate at  $\alpha = 0.05$  (Harris, 1994; Hays, 1963). Simple effects analyses were conducted to establish the source of significant interactions. Statistical analyses were performed using PSY Statistical Program (<https://www.unsw.edu.au/science/our-schools/psychology/our-research/research-tools/psy-statistical-program>; Kevin Bird, Dusan Hadzi-Pavlovic, and Andrew Issac © School of Psychology, University of New South Wales) and graphs were created using GraphPad Prism. Statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ . Data are presented as mean  $\pm$  SEM and individual data points are supplied on histograms depicting test data. Rats performing  $> 2$  standard deviations from the mean were excluded from statistical analyses. Two rats were excluded based on this criterion.

## REFERENCES

1. Dickinson, A., and Balleine, B.W. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior* 22, 1–18.
2. Balleine, B.W., and Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37, 407–419.
3. Corbit, L.H., and Balleine, B.W. (2000). The role of the hippocampus in instrumental conditioning. *J. Neurosci.* 20, 4233–4239.
4. Corbit, L.H., Ostlund, S.B., and Balleine, B.W. (2002). Sensitivity to Instrumental Contingency Degradation Is Mediated by the Entorhinal Cortex and Its Efferents via the Dorsal Hippocampus. *J. Neurosci.* 22, 10976–10984. 10.1523/JNEUROSCI.22-24-10976.2002.
5. Machado, C.J., and Bachevalier, J. (2007). Measuring reward assessment in a semi-naturalistic context: the effects of selective amygdala, orbital frontal or hippocampal lesions. *Neuroscience* 148, 599–611. 10.1016/j.neuroscience.2007.06.035.
6. Macedo, C.E., Sandner, G., Angst, M.-J., and Guibertau, T. (2008). Rewarded associative and instrumental conditioning after neonatal ventral hippocampus lesions in rats. *Brain Research* 1215, 190–199. 10.1016/j.brainres.2008.03.069.
7. Reichelt, A.C., Lin, T.E., Harrison, J.J., Honey, R.C., and Good, M.A. (2011). Differential role of the hippocampus in response-outcome and context-outcome learning: Evidence from selective satiation procedures. *Neurobiology of Learning and Memory* 96, 248–253. 10.1016/j.nlm.2011.05.001.
8. Barfield, E.T., Gerber, K.J., Zimmermann, K.S., Ressler, K.J., Parsons, R.G., and Gourley, S.L. (2017). Regulation of actions and habits by ventral hippocampal trkB and adolescent corticosteroid exposure. *PLoS Biol* 15, e2003000. 10.1371/journal.pbio.2003000.

9. Barfield, E.T., and Gourley, S.L. (2019). Glucocorticoid-sensitive ventral hippocampal-orbitofrontal cortical connections support goal-directed action - Curt Richter Award Paper 2019. *Psychoneuroendocrinology* 110, 104436. 10.1016/j.psyneuen.2019.104436.
10. Gourley, S.L., Lee, A.S., Howell, J.L., Pittenger, C., and Taylor, J.R. (2010). Dissociable regulation of instrumental action within mouse prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 32, 1726–1734. 10.1111/j.1460-9568.2010.07438.x.
11. Wikenheiser, A.M., Marrero-Garcia, Y., and Schoenbaum, G. (2017). Suppression of Ventral Hippocampal Output Impairs Integrated Orbitofrontal Encoding of Task Structure. *Neuron* 95, 1197-1207.e3. 10.1016/j.neuron.2017.08.003.
12. Dhungana, A., Becchi, S., Leake, J., Morris, G., Avgan, N., Balleine, B.W., Vissel, B., and Bradfield, L.A. (2023). Goal-Directed Action Is Initially Impaired in a hAPP-J20 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *eNeuro* 10, ENEURO.0363-22.2023. 10.1523/ENEURO.0363-22.2023.
13. Bradfield, L.A., Leung, B.K., Boldt, S., Liang, S., and Balleine, B.W. (2020). Goal-directed actions transiently depend on dorsal hippocampus. *Nat Neurosci*. 10.1038/s41593-020-0693-8.
14. Barker, J.M., Bryant, K.G., and Chandler, L.J. (2019). Inactivation of ventral hippocampus projections promotes sensitivity to changes in contingency. *Learn. Mem.* 26, 1–8. 10.1101/lm.048025.118.
15. Hammond, L.J. (1980). The effect of contingency upon the appetitive conditioning of free-operant behavior. *J Exp Anal Behav* 34, 297–304. 10.1901/jeab.1980.34-297.
16. Wagner, A.R., Logan, F.A., and Haberlandt, K. (1968). Stimulus selection in animal discrimination learning. *Journal of Experimental Psychology* 76, 171–180. 10.1037/h0025414.
17. Dickinson, A., and Charnock, D.J. (1985). Contingency effects with maintained instrumental reinforcement. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology B: Comparative and Physiological Psychology* 37B, 397–416. 10.1080/14640748508401177.
18. Colwill, R.M., and Rescorla, R.A. (1986). Associative Structures In Instrumental Learning. In *Psychology of Learning and Motivation*, G. H. Bower, ed. (Academic Press), pp. 55–104. 10.1016/S0079-7421(08)60016-X.
19. Urcelay, G.P., and Miller, R.R. (2014). The functions of contexts in associative learning. *Behav Processes* 0, 2–12. 10.1016/j.beproc.2014.02.008.
20. Urcelay, G.P., and Miller, R.R. (2010). Two roles of the context in Pavlovian fear conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 36, 268–280. 10.1037/a0017298.
21. Barker, J.M., Bryant, K.G., and Chandler, L.J. (2019). Inactivation of ventral hippocampus projections promotes sensitivity to changes in contingency. *Learning & memory* 26, 1–8. 10.1101/lm.048025.118.
22. Armbruster, B.N., Li, X., Pausch, M.H., Herlitze, S., and Roth, B.L. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 5163–5168. 10.1073/pnas.0700293104.
23. Parkes, S.L., Ravassard, P.M., Cerpa, J.-C., Wolff, M., Ferreira, G., and Coutureau, E. (2018). Insular and Ventrolateral Orbitofrontal Cortices Differentially Contribute to Goal-Directed Behavior in Rodents. *Cereb. Cortex* 28, 2313–2325. 10.1093/cercor/bhx132.
24. Gomez, J.L., Bonaventura, J., Lesniak, W., Mathews, W.B., Sysa-Shah, P., Rodriguez, L.A., Ellis, R.J., Richie, C.T., Harvey, B.K., Dannals, R.F., et al. (2017). Chemogenetics revealed: DREADD occupancy and activation via converted clozapine. *Science* 357, 503–507. 10.1126/science.aan2475.
25. Dickinson, A., Watt, A., and Varga, Z.I. (1996). Context conditioning and free-operant acquisition under delayed reinforcement. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology B: Comparative and Physiological Psychology* 49B, 97–110.

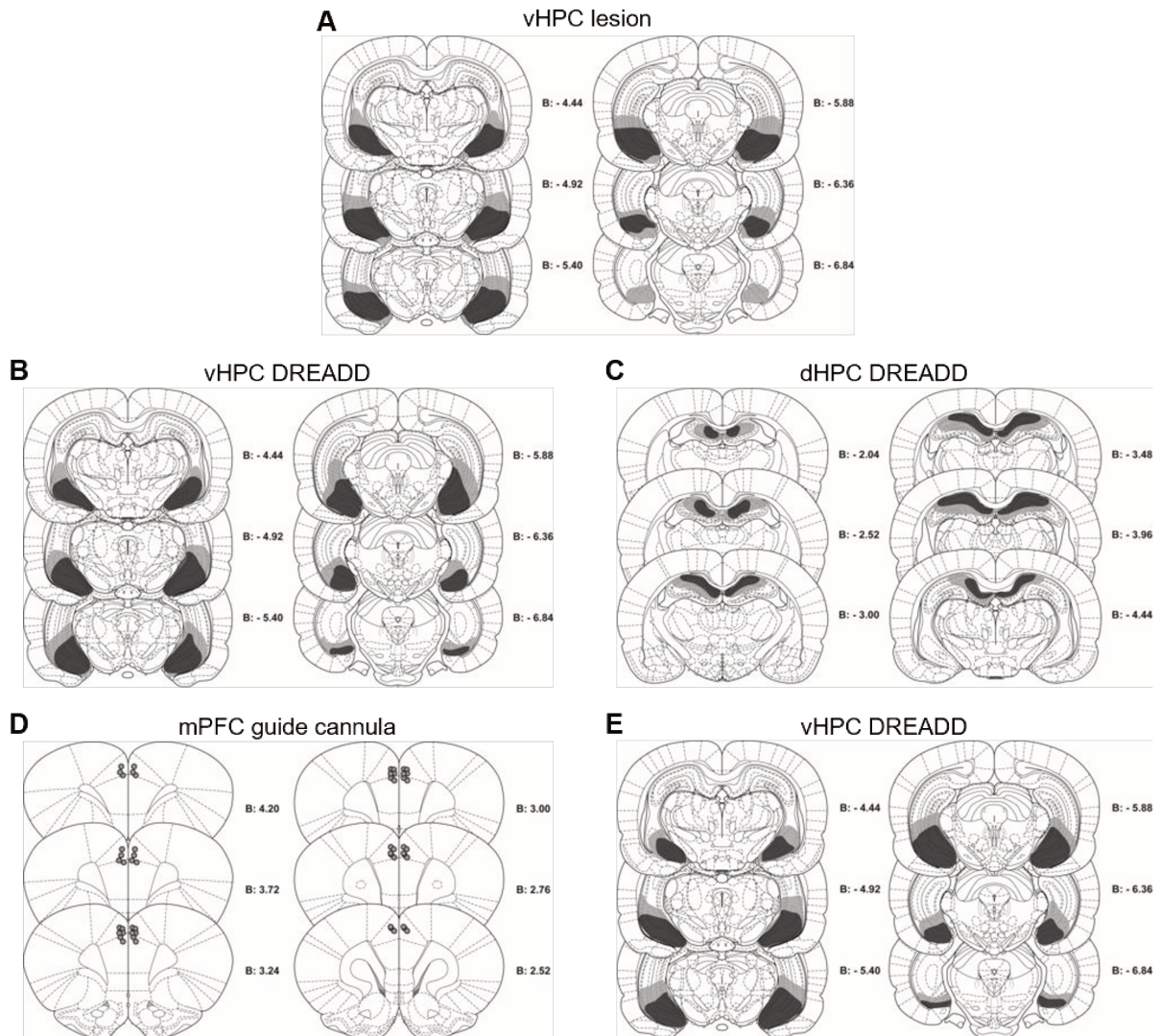
26. Lubow, R.E., and Moore, A.U. (1959). Latent inhibition: The effect of nonreinforced pre-exposure to the conditional stimulus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 52, 415–419. 10.1037/h0046700.
27. Cole, K.C., VanTilburg, D., Burch-Vernon, A., and Riccio, D.C. (1996). The Importance of Context in the US Preexposure Effect in CTA: Novel versus Latently Inhibited Contextual Stimuli. *Learning and Motivation* 27, 362–374. 10.1006/lmot.1996.0021.
28. Corbit, L.H., and Balleine, B.W. (2003). The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behav. Brain Res.* 146, 145–157.
29. Coutureau, E., Esclassan, F., Di Scala, G., and Marchand, A.R. (2012). The role of the rat medial prefrontal cortex in adapting to changes in instrumental contingency. *PloS one* 7, e33302. 10.1371/journal.pone.0033302.
30. Swanson, A.M., DePoy, L.M., and Gourley, S.L. (2017). Inhibiting Rho kinase promotes goal-directed decision making and blocks habitual responding for cocaine. *Nature communications* 8, 1861. 10.1038/s41467-017-01915-4.
31. Jay, T.M., and Witter, M.P. (1991). Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.* 313, 574–586. 10.1002/cne.903130404.
32. Thierry, A.M., Gioanni, Y., Dégénétais, E., and Glowinski, J. (2000). Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus* 10, 411–419. 10.1002/1098-1063(2000)10:4<411::AID-HIPO7>3.0.CO;2-A.
33. Dégénétais, E., Thierry, A.-M., Glowinski, J., and Gioanni, Y. (2003). Synaptic influence of hippocampus on pyramidal cells of the rat prefrontal cortex: an in vivo intracellular recording study. *Cereb Cortex* 13, 782–792. 10.1093/cercor/13.7.782.
34. Vertes, R.P. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience* 142, 1–20. 10.1016/j.neuroscience.2006.06.027.
35. Jin, J., and Maren, S. (2015). Fear renewal preferentially activates ventral hippocampal neurons projecting to both amygdala and prefrontal cortex in rats. *Sci Rep* 5, 8388. 10.1038/srep08388.
36. Liu, X., and Carter, A.G. (2018). Ventral Hippocampal Inputs Preferentially Drive Corticocortical Neurons in the Infralimbic Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 38, 7351–7363. 10.1523/JNEUROSCI.0378-18.2018.
37. Mahler, S.V., Vazey, E.M., Beckley, J.T., Keistler, C.R., McGlinchey, E.M., Kaufling, J., Wilson, S.P., Deisseroth, K., Woodward, J.J., and Aston-Jones, G. (2014). Designer receptors show role for ventral pallidum input to ventral tegmental area in cocaine seeking. *Nat Neurosci* 17, 577–585. 10.1038/nn.3664.
38. Stachniak, T.J., Ghosh, A., and Sternson, S.M. (2014). Chemogenetic Synaptic Silencing of Neural Circuits Localizes a Hypothalamus→Midbrain Pathway for Feeding Behavior. *Neuron* 82, 797–808. 10.1016/j.neuron.2014.04.008.
39. Lichtenberg, N.T., Pennington, Z.T., Holley, S.M., Greenfield, V.Y., Cepeda, C., Levine, M.S., and Wassum, K.M. (2017). Basolateral Amygdala to Orbitofrontal Cortex Projections Enable Cue-Triggered Reward Expectations. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 37, 8374–8384. 10.1523/JNEUROSCI.0486-17.2017.
40. Cope, Z.A., Vazey, E.M., Floresco, S.B., and Aston Jones, G.S. (2019). DREADD-mediated modulation of locus coeruleus inputs to mPFC improves strategy set-shifting. *Neurobiol Learn Mem* 161, 1–11. 10.1016/j.nlm.2019.02.009.
41. Devenport, L.D. (1979). Superstitious bar pressing in hippocampal and septal rats. *Science* 205, 721–723. 10.1126/science.462183.
42. Devenport, L.D. (1980). Response–reinforcer relations and the hippocampus. *Behavioral & Neural Biology* 29, 105–110. 10.1016/S0163-1047(80)92526-1.

43. Devenport, L.D., and Holloway, F.A. (1980). The rat's resistance to superstition: Role of the hippocampus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 94, 691–705. 10.1037/h0077703.
44. Dweck, C.S., and Wagner, A.R. (1970). Situational cues and correlation between CS and US as determinants of the conditioned emotional response. *Psychonomic Science* 18, 145–147. 10.3758/BF03332345.
45. Baker, A.G. (1990). Contextual conditioning during free-operant extinction: Unsignaled, signaled, and backward-signaled noncontingent food. *Animal Learning & Behavior* 18, 59–70. 10.3758/BF03205240.
46. Reed, P., and Reilly, S. (1990). Context extinction following conditioning with delayed reward enhances subsequent instrumental responding. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 16, 48–55.
47. Dickinson, A., Watt, A., and Griffiths, W.J.H. (1992). Free-Operant Acquisition with Delayed Reinforcement. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B* 45, 241–258. 10.1080/14640749208401019.
48. Cheung, T.H.C., and Cardinal, R.N. (2005). Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. *BMC Neurosci* 6, 36. 10.1186/1471-2202-6-36.
49. Honey, R.C., and Good, M. (1993). Selective hippocampal lesions abolish the contextual specificity of latent inhibition and conditioning. *Behavioral Neuroscience* 107, 23–33. 10.1037/0735-7044.107.1.23.
50. Maren, S., and Fanselow, M.S. (1997). Electrolytic lesions of the fimbria/fornix, dorsal hippocampus, or entorhinal cortex produce anterograde deficits in contextual fear conditioning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 67, 142–149. 10.1006/nlme.1996.3752.
51. Maren, S. (1999). Neurotoxic or electrolytic lesions of the ventral subiculum produce deficits in the acquisition and expression of Pavlovian fear conditioning in rats. *Behavioral Neuroscience* 113, 283–290. 10.1037/0735-7044.113.2.283.
52. Cheung, T.H., and Cardinal, R.N. (2005). Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. *BMC Neurosci* 6, 36. 10.1186/1471-2202-6-36.
53. Lelos, M.J., Thomas, R.S., Kidd, E.J., and Good, M.A. (2011). Outcome-specific satiety reveals a deficit in context-outcome, but not stimulus- or action-outcome, associations in aged Tg2576 mice. *Behav Neurosci* 125, 412–425. 10.1037/a0023415.
54. Lee, I., and Lee, C.H. (2013). Contextual behavior and neural circuits. *Front Neural Circuits* 7, 84. 10.3389/fncir.2013.00084.
55. Phillips, R.G., and LeDoux, J.E. (1994). Lesions of the dorsal hippocampal formation interfere with background but not foreground contextual fear conditioning. *Learning & Memory* 1, 34–44.
56. Rudy, J.W., and Sutherland, R.J. (1995). Configural association theory and the hippocampal formation: an appraisal and reconfiguration. *Hippocampus* 5, 375–389. 10.1002/hipo.450050502.
57. O'Reilly, R.C., and Rudy, J.W. (2001). Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function. *Psychol Rev* 108, 311–345. 10.1037/0033-295x.108.2.311.
58. Crimmins, B., Burton, T.J., McNulty, M., Laurent, V., Hart, G., and Balleine, B.W. (2022). Response-independent outcome presentations weaken the instrumental response-outcome association. *J Exp Psychol Anim Learn Cogn* 48, 396–412. 10.1037/xan0000340.
59. Bonardi, C., Honey, R.C., and Hall, G. (1990). Context specificity of conditioning in flavor-aversion learning: Extinction and blocking tests. *Animal Learning & Behavior* 18, 229–237. 10.3758/BF03205280.
60. Hall, G., and Honey, R.C. (1990). Context-specific conditioning in the conditioned-emotional-response procedure. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 16, 271–278.

61. Rosas, J.M., Todd, T.P., and Bouton, M.E. (2013). Context Change and Associative Learning. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 4, 237–244. 10.1002/wcs.1225.
62. Komorowski, R.W., Garcia, C.G., Wilson, A., Hattori, S., Howard, M.W., and Eichenbaum, H. (2013). Ventral Hippocampal Neurons Are Shaped by Experience to Represent Behaviorally Relevant Contexts. *Journal of Neuroscience* 33, 8079–8087. 10.1523/JNEUROSCI.5458-12.2013.
63. Keinath, A.T., Wang, M.E., Wann, E.G., Yuan, R.K., Dudman, J.T., and Muzzio, I.A. (2014). Precise spatial coding is preserved along the longitudinal hippocampal axis. *Hippocampus* 24, 1533–1548. 10.1002/hipo.22333.
64. Biane, J.S., Ladow, M.A., Stefanini, F., Boddu, S.P., Fan, A., Hassan, S., Dundar, N., Apodaca-Montano, D.L., Zhou, L.Z., Fayner, V., et al. (2023). Neural dynamics underlying associative learning in the dorsal and ventral hippocampus. *Nat Neurosci*, 1–12. 10.1038/s41593-023-01296-6.
65. McDonald, A.J., and Mott, D.D. (2016). Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory. *J. Neurosci. Res.* 10.1002/jnr.23709.
66. Cenquizca, L.A., and Swanson, L.W. (2007). Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. *Brain Research Reviews* 56, 1–26. 10.1016/j.brainresrev.2007.05.002.
67. Balleine, B.W., Killcross, A.S., and Dickinson, A. (2003). The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *J Neurosci* 23, 666–675. 10.1523/JNEUROSCI.23-02-00666.2003.
68. Ostlund, S.B., and Balleine, B.W. (2008). Differential involvement of the basolateral amygdala and mediodorsal thalamus in instrumental action selection. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 28, 4398–4405. 10.1523/JNEUROSCI.5472-07.2008.
69. Bradfield, L.A., Dezfouli, A., van Holstein, M., Chieng, B., and Balleine, B.W. (2015). Medial Orbitofrontal Cortex Mediates Outcome Retrieval in Partially Observable Task Situations. *Neuron* 88, 1268–1280. 10.1016/j.neuron.2015.10.044.
70. Ostlund, S.B., and Balleine, B.W. (2007). Orbitofrontal cortex mediates outcome encoding in Pavlovian but not instrumental conditioning. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 27, 4819–4825. 10.1523/jneurosci.5443-06.2007.
71. Panayi, M.C., and Killcross, S. (2018). Functional heterogeneity within the rodent lateral orbitofrontal cortex dissociates outcome devaluation and reversal learning deficits. *eLife* 7. 10.7554/eLife.37357.
72. Zimmermann, K.S., Yamin, J.A., Rainnie, D.G., Ressler, K.J., and Gourley, S.L. (2017). Connections of the Mouse Orbitofrontal Cortex and Regulation of Goal-Directed Action Selection by Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Biol. Psychiatry* 81, 366–377. 10.1016/j.biopsych.2015.10.026.
73. Zimmermann, K.S., Li, C., Rainnie, D.G., Ressler, K.J., and Gourley, S.L. (2017). Memory Retention Involves the Ventrolateral Orbitofrontal Cortex: Comparison with the Basolateral Amygdala. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 10.1038/npp.2017.139.
74. Whyte, A.J., Kietzman, H.W., Swanson, A.M., Butkovich, L.M., Barbee, B.R., Bassell, G.J., Gross, C., and Gourley, S.L. (2019). Reward-Related Expectations Trigger Dendritic Spine Plasticity in the Mouse Ventrolateral Orbitofrontal Cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 39, 4595–4605. 10.1523/jneurosci.2031-18.2019.
75. Kim, X.W.B., and Cho, X.J.-H. Synaptic Targeting of Double-Projecting Ventral CA1 Hippocampal Neurons to the Medial Prefrontal Cortex and Basal Amygdala. 15.
76. Cioocchi, S., Passecker, J., Malagon-Vina, H., Mikus, N., and Klausberger, T. (2015). Selective information routing by ventral hippocampal CA1 projection neurons. *Science* 348, 560–563. 10.1126/science.aaa3245.

77. Ishikawa, A., and Nakamura, S. (2006). Ventral Hippocampal Neurons Project Axons Simultaneously to the Medial Prefrontal Cortex and Amygdala in the Rat. *Journal of Neurophysiology* *96*, 2134–2138. 10.1152/jn.00069.2006.
78. Naneix, F., Marchand, A.R., Di Scala, G., Pape, J.-R., and Coutureau, E. (2009). A role for medial prefrontal dopaminergic innervation in instrumental conditioning. *J Neurosci* *29*, 6599–6606. 10.1523/JNEUROSCI.1234-09.2009.
79. Orsini, C.A., Kim, J.H., Knapska, E., and Maren, S. (2011). Hippocampal and Prefrontal Projections to the Basal Amygdala Mediate Contextual Regulation of Fear after Extinction. *Journal of Neuroscience* *31*, 17269–17277. 10.1523/JNEUROSCI.4095-11.2011.
80. Wang, Q., Jin, J., and Maren, S. (2016). Renewal of extinguished fear activates ventral hippocampal neurons projecting to the prelimbic and infralimbic cortices in rats. *Neurobiol Learn Mem* *134 Pt A*, 38–43. 10.1016/j.nlm.2016.04.002.
81. Cohen, A.O., and Meyer, H.C. (2020). Ventral Hippocampus Projections to Prelimbic Cortex Support Contextual Fear Memory. *J Neurosci* *40*, 8410–8412. 10.1523/JNEUROSCI.1285-20.2020.
82. Twining, R.C., Lepak, K., Kirry, A.J., and Gilmartin, M.R. (2020). Ventral hippocampal input to the prelimbic cortex dissociates the context from the cue association in trace fear memory. *J. Neurosci.* 10.1523/JNEUROSCI.1453-19.2020.
83. Numan, R. (2015). A Prefrontal-Hippocampal Comparator for Goal-Directed Behavior: The Intentional Self and Episodic Memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* *9*.
84. Bouton, M.E., and Balleine, B.W. (2019). Prediction and control of operant behavior: What you see is not all there is. *Behav Anal (Wash D C)* *19*, 202–212. 10.1037/bar0000108.
85. Abiero, A.R., and Bradfield, L.A. (2021). The contextual regulation of goal-directed actions. *Current Opinion in Behavioral Sciences* *41*, 57–62. 10.1016/j.cobeha.2021.03.022.
86. Bouton, M.E. (2021). Context, attention, and the switch between habit and goal-direction in behavior. *Learn Behav* *49*, 349–362. 10.3758/s13420-021-00488-z.
87. Rogan, S.C., and Roth, B.L. (2011). Remote control of neuronal signaling. *Pharmacol. Rev.* *63*, 291–315. 10.1124/pr.110.003020.
88. Paxinos, G., and Watson, C. (2014). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (Academic Press).
89. Dutech, A., Coutureau, E., and Marchand, A.R. (2011). A reinforcement learning approach to instrumental contingency degradation in rats. *Journal of Physiology-Paris* *105*, 36–44. 10.1016/j.jphysparis.2011.07.017.
90. Alcaraz, F., Fresno, V., Marchand, A.R., Kremer, E.J., Coutureau, E., and Wolff, M. (2018). Thalamocortical and corticothalamic pathways differentially contribute to goal-directed behaviors in the rat. *eLife* *7*. 10.7554/eLife.32517.

## SUPPLEMENTAL FIGURES



**Supplemental Figure 1. Histology schematics adapted from Paxinos and Watson<sup>1</sup>.**

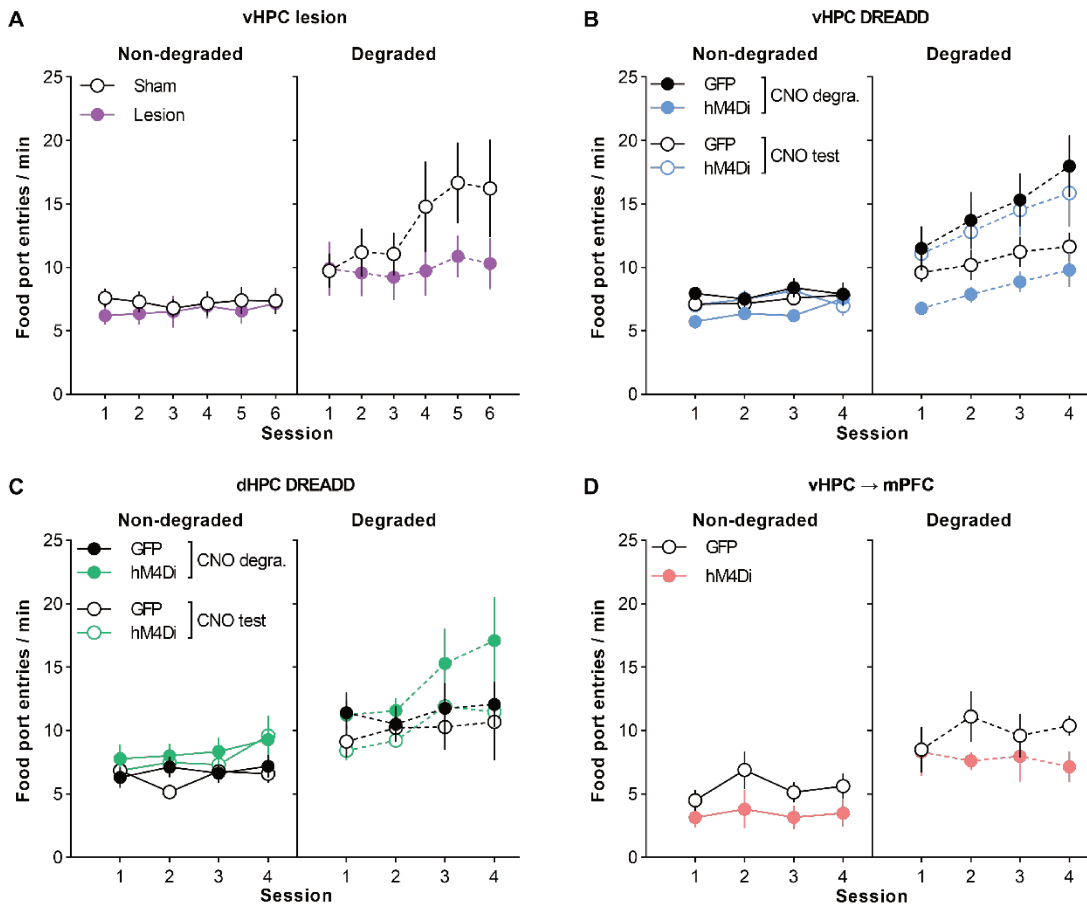
**A.** Schematics showing the largest (grey) and smallest (black) ventral hippocampus (vHPC) lesion from Bregma (B): -4.44 to -6.84.

**B.** Schematics showing the largest (grey) and smallest (black) DREADD viral expression in vHPC from B: -4.44 to -6.84.

**C.** Schematics showing the largest (grey) and smallest (black) DREADD viral expression in dorsal hippocampus (dHPC) from B: -2.04 to -4.44.

**D.** Schematic representation of the tip of the guide cannula for each rat in the medial prefrontal cortex (mPFC) from B: +4.20 to +2.52. The infusion cannula projected 1.5 mm from the tip of the guide.

**E.** Schematics showing the largest (grey) and smallest (black) DREADD viral expression in vHPC from B: -4.44 to -6.84.



## Supplemental Figure 2. Food port entries during instrumental contingency degradation.

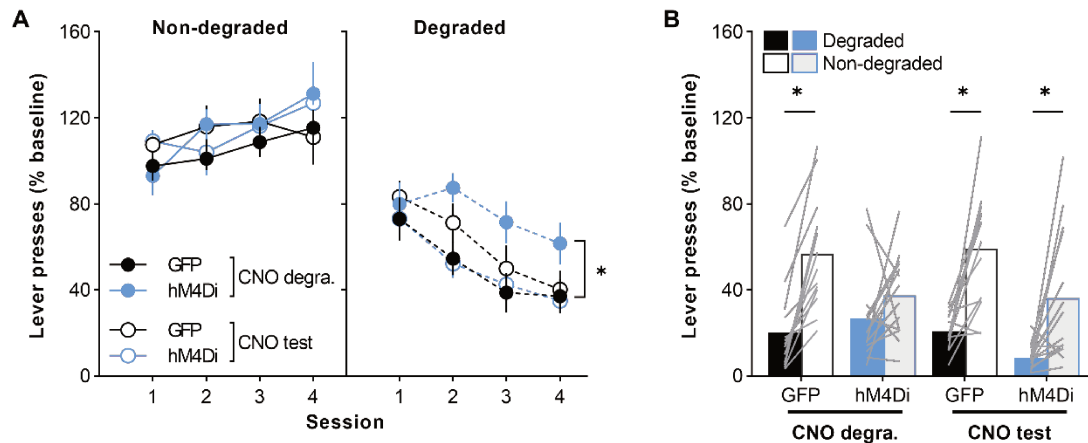
**A.** Food port entries ( $\pm$ SEM) across degradation training, presented as entries during the Non-degraded (left) and Degraded sessions (right) for rats with sham ( $n = 11$ ) and ventral hippocampus (vHPC;  $n = 9$ ) lesions. Both Sham and Lesion rats entered the food port more during the degraded sessions than the non-degraded sessions (effect of degradation:  $F_{1,18} = 14.56$ ,  $p < 0.01$ ; no effect of group or interaction: largest  $F_{1,18} = 1.23$ ,  $p = 0.28$ ).

**B.** Food port entries ( $\pm$ SEM) across degradation training during the Non-degraded (left) and degraded sessions (right) for vHPC-GFP and vHPC-hM4Di rats. All groups entered the food port more in the non-degraded versus the degraded session except for the group with vHPC inhibition (blue filled circles) (effect of degradation:  $F_{1,52} = 44.68$ ;  $p < 0.01$ ; no virus or treatment effect: largest  $F_{1,52} = 1.9$ ;  $p = 0.17$ ; virus  $\times$  treatment interaction:  $F_{1,52} = 9.08$ ;  $p < 0.01$ ; virus  $\times$  treatment  $\times$  degradation interaction:  $F_{1,52} = 8.29$ ;  $p < 0.01$ ; simple effect of degradation for all groups:  $F_{1,52}$  values  $> 5.86$ ;  $p < 0.01$ , except the vHPC-hM4Di group that received CNO during degradation training:  $F_{1,52} = 1.93$ ;  $p = 0.17$ ).

**C.** Food port entries ( $\pm$ SEM) across degradation training during the Non-degraded (left) and degraded session (right) for dHPC-GFP and dHPC-hM4Di rats. Inhibition of dorsal hippocampus (dHPC) during degradation training had no effect on food port entries and all groups entered the food port more during the non-degraded session than the

degraded session (effect of degradation:  $F_{1,32} = 40.00$ ;  $p < 0.01$ , no effect of virus, treatment, or any interaction: largest  $F_{1,32} = 2.61$ ;  $p = 0.12$ ).

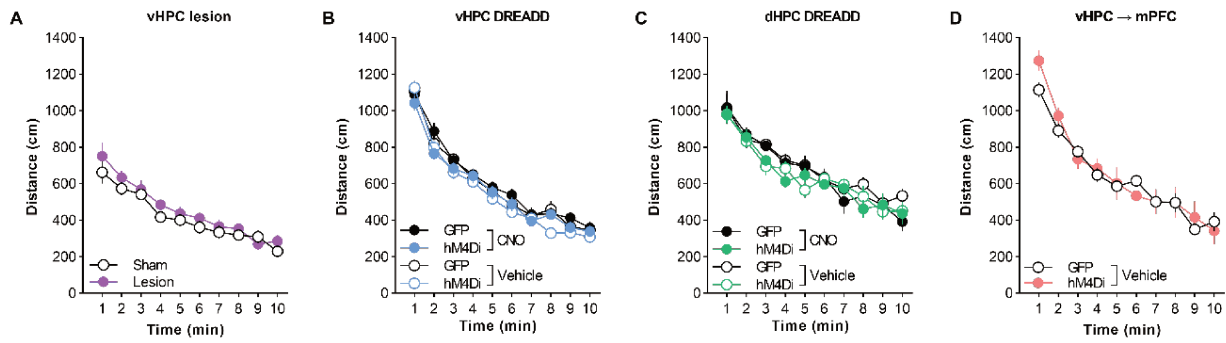
**D.** Food port entries ( $\pm$ SEM) across degradation training during the Non-degraded (left) and degraded session (right) for rats injected in vHPC with the GFP ( $n = 8$ ) or hM4Di ( $n = 7$ ) virus and microinjected with CNO in medial prefrontal cortex (mPFC) during degradation training. Both groups entered the food port more during the degradation session relative to the non-degraded session (effect of degradation:  $F_{1,13} = 27.399$ ,  $p < 0.001$ ; no effect of group or interaction: largest  $F_{1,13} = 2.526$ ,  $p = 0.136$ ).



### Supplemental Figure 3. Responding expressed as % baseline for rats with vHPC inhibition.

**A.** When expressed as a % of baseline responding during the final instrumental training session, temporary inhibition of vHPC led to impaired performance across degradation training (effect of degradation:  $F_{1,52} = 132.72$ ;  $p < 0.01$ ; no treatment or effect: largest  $F_{1,52} = 1.43$ ;  $p = 0.24$ ; overall virus  $\times$  treatment interaction:  $F_{1,52} = 4.71$ ;  $p = 0.04$ ). Post-hoc analyses revealed a virus  $\times$  treatment interaction for the degraded lever ( $F_{1,52} = 6.44$ ;  $p = 0.01$ ) but not for the non-degraded lever ( $F_{1,52} = 0.55$ ;  $p = 0.46$ ). Simple effect analyses conducted on the degraded lever confirmed no difference between vehicle groups ( $F_{1,52} = 1.22$ ;  $p = 0.28$ ) but a significant difference between CNO groups, such that the vHPC-hM4Di group injected with CNO pressed more on the degraded lever than the vHPC-GFP group injected with CNO ( $F_{1,52} = 6.06$ ;  $p = 0.02$ ).

**B.** Expressing the test data as a % of baseline responding during the final instrumental training session led to the same findings as the raw data (see Figure 3D). The vHPC-hM4Di group that received CNO during training failed to respond more on the non-degraded lever relative to the degraded lever (effect of degradation and virus: smallest  $F_{1,52} = 7.85$ ;  $p = 0.01$ ; no treatment effect:  $F_{1,52} = 0.90$ ;  $p = 0.35$ ; overall virus  $\times$  degradation interaction:  $F_{1,52} = 5.84$ ;  $p = 0.02$ ). Post-hoc analyses indicated a virus  $\times$  degradation interaction for rats receiving CNO during degradation ( $F_{1,52} = 5.64$ ;  $p = 0.02$ ) but not during test ( $F_{1,52} = 1.03$ ;  $p = 0.32$ ), and simple effects for all groups (all  $F_{1,52}$  values  $> 14.61$ ;  $p$  values  $< 0.001$ ) except the vHPC-hM4Di group that received CNO during training ( $F_{1,52} = 2.07$ ;  $p = 0.16$ ).



#### Supplemental Figure 4. Distance travelled (cm) in an open field.

**A.** Average distance ( $\pm$ SEM) travelled in the open field for rats with sham and ventral hippocampus (vHPC) lesions. The overall level of activity in the open field did not differ between groups and rats exhibited habituation over time (effect of time:  $F_{1,13} = 197.359$ ,  $p < 0.001$ ; no effect of group or interaction: largest  $F_{1,13} = 2.100$ ,  $p = 0.171$ ).

**B.** Average distance ( $\pm$ SEM) travelled for groups vHPC-GFP and vHPC-hM4Di that received an intraperitoneal (i.p.) injection of CNO or vehicle prior to the open field. The distance travelled reduced across time ( $F_{1,54} = 835.642$ ;  $p < 0.001$ ) and did not differ between groups (no effect of virus, treatment, or interactions: largest  $F_{1,54} = 3.023$ ;  $p = 0.088$ ).

**C.** Average distance ( $\pm$ SEM) travelled for groups dHPC-GFP and dHPC-hM4Di that received i.p. CNO or vehicle prior to the open field. One rat hM4Di rat receiving vehicle was excluded due to a problem with the video-tracking system. The distance travelled reduced across time and did not differ between groups (effect of time:  $F_{1,31} = 181.645$ ;  $p < 0.001$ ; no effect of virus, treatment, or interactions: largest  $F_{1,31} = 2.181$ ;  $p = 0.150$ ).

**D.** Average distance ( $\pm$ SEM) travelled for rats that were injected with either the GFP or hM4Di virus in vHPC and received a microinjection of CNO in the medial prefrontal cortex (mPFC) prior to the open field. One rat lost the guide cannula before starting the open field and was therefore excluded. The distance travelled reduced across time and did not differ between groups (effect of time:  $F_{1,13} = 147.174$ ,  $p < 0.001$ ; no effect of group or interaction: largest  $F_{1,13} = 0.860$ ,  $p = 0.371$ ).

## **SUPPLEMENTAL METHODS**

At the end of all behaviour, rats were returned to ad libitum food access and the underwent testing to assess the effect of lesions or chemogenetic inhibition on general exploration in an open field environment<sup>2</sup>. In chemogenetic experiments, rats were injected with CNO or vehicle 30 min (i.p. injections) or 10 min (microinjections) prior to the open field. The open field apparatus was located in a different room to all operant chambers. Each rat was individually placed at the same position in a circular open field filled with bedding (1 m diameter, 50 lux at the centre) for 10 min. The 25-cm high wall was made of clear Perspex coated with blue paper. The overall path length travelled by rats was recorded (in centimetres) using a video-tracking system (Viewpoint, Lyon, France).

## **SUPPLEMENTAL REFERENCES**

- S1. Paxinos, G., and Watson, C. (2014). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (Academic Press).
- S2. Dupire, A., Kant, P., Mons, N., Marchand, A.R., Coutureau, E., Dalrymple-Alford, J., and Wolff, M. (2013). A role for anterior thalamic nuclei in affective cognition: Interaction with environmental conditions. *Hippocampus* 23, 392–404. 10.1002/hipo.22098.

### III. CONCLUSION

---

Cette première partie des travaux présentés ici nous a permis de comprendre l'hétérogénéité fonctionnelle entre l'hippocampe dorsal et ventral dans la régulation contextuelle des comportements dirigés vers un but. Tout d'abord, nos résultats permettent de réconcilier les données précédentes de la littérature et de confirmer que seule la partie ventrale de l'hippocampe est nécessaire pour mettre à jour la représentation des contingences action-récompense lorsqu'elles sont modifiées. De plus, empiriquement nous démontrons que seul l'hippocampe ventral est nécessaire pour la formation d'associations contexte-récompense, expliquant l'hétérogénéité fonctionnelle entre l'hippocampe dorsal et ventral lors de la dégradation de contingence. Finalement, nous proposons que les informations encodées dans l'hippocampe ventral concernant la valeur prédictive du contexte soient transmises au cortex préfrontal médian (mPFC). Le mPFC, contrairement à l'hippocampe, est nécessaire pour l'encodage initial des associations  $A \rightarrow O$ , mais aussi leurs mises à jour (Corbit et Balleine, 2003 ; Naneix et al., 2009 ; Coutureau et al., 2012). Ainsi, il semble que l'hippocampe ne soit nécessaire pour l'expression d'un comportement dirigé vers un but seulement lorsqu'un apprentissage contextuel est requis, et que cet apprentissage contextuel est entrelacé avec l'apprentissage instrumental initial dans le mPFC.

## **CHAPITRE III**

Contribution de l'hippocampe dorsal et ventral à la modulation hiérarchique des actions dirigées vers un but.

(Publication 2)

## I. AVANT-PROPOS

---

### **Contribution of dorsal versus ventral hippocampus to the hierarchical modulation of goal-directed actions in rats.**

**Piquet R**, Faugère A, and Parkes SL (2023). *European Journal of Neuroscience*, in press.

Les précédents résultats soutiennent l'idée que l'hippocampe est impliqué dans la représentation d'un conditionnement contextuel, mais pas instrumental. En effet, cette structure n'est pas nécessaire lors d'une tâche de dévaluation instrumentale, probablement parce que cette dernière ne dépend pas d'un apprentissage contextuel, contrairement à une tâche de dégradation de contingence. Nous avons donc voulu savoir si une tâche de dévaluation instrumentale pouvait devenir dépendante de l'hippocampe en rendant la tâche dépendante du contexte. Pour cela, nous nous sommes servis de la fonction modulatrice du contexte dans une tâche de dévaluation où le contexte signale des associations  $A \rightarrow O$  inverses (Trask et Bouton, 2014). Par une approche de chémozogénétique, nous avons cherché à déterminer l'implication des deux sous régions de l'hippocampe dans l'encodage ou la récupération des relations hiérarchiques contexte- $(A \rightarrow O)$ .

## II. PUBLICATION

---

### **Contribution of dorsal versus ventral hippocampus to the hierarchical modulation of goal-directed actions in rats.**

Robin Piquet<sup>a</sup>, Angélique Faugère<sup>a</sup>, Shauna L. Parkes<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Univ. Bordeaux, CNRS, INCIA, UMR 5287, F-33000 Bordeaux, France

**Corresponding author:** Shauna L. Parkes [shauna.parkes@u-bordeaux.fr](mailto:shauna.parkes@u-bordeaux.fr)

**Running title:** Hippocampal contribution to hierarchical associations

**Keywords:** Rodent, context, choice, goal-directed behavior, DREADD

**Word count:** Total excluding reference list (7055) and including reference list (8800), Abstract (189), Introduction (581), Material & Methods (2304), Discussion & Conclusion (1785)

**Author Contributions:** *Conceptualization:* Robin Piquet and Shauna L. Parkes. *Formal analysis:* Robin Piquet and Shauna L. Parkes. *Investigation:* Robin Piquet, Angélique Faugère, and Shauna L. Parkes. *Methodology:* Robin Piquet, Angélique Faugère, and Shauna L. Parkes. *Project administration:* Shauna L. Parkes. *Resources:* Shauna L. Parkes. *Supervision:* Shauna L. Parkes. *Writing – original draft:* Robin Piquet and Shauna L. Parkes. *Writing – review & editing:* Robin Piquet and Shauna L. Parkes. All authors approved the final version of the manuscript.

**Conflict of interest statement:** The authors declare no competing financial interests.

## ABSTRACT

Adaptive behavior often necessitates that animals learn about events in a manner that is specific to a particular context or environment. These hierarchical organizations allow the animal to decide which action is the most appropriate when faced with ambiguous or conflicting possibilities. This study examined the role of hippocampus in enabling animals to use the context to guide action selection. We used a hierarchical instrumental outcome devaluation task in which male rats learn that the context provides information about the unique action-outcome relations that are in effect. We first confirmed that rats encode and use hierarchical context-(action-outcome) relations. We then show that chemogenetic inhibition of ventral hippocampus impairs both the encoding and retrieval of these associations, while inhibition of dorsal hippocampus impairs only the retrieval. Importantly, neither dorsal or ventral hippocampus was required for goal-directed behavior *per se* as these impairments only emerged when rats were forced to use the context to identify the current action-outcome relationships. These findings are discussed with respect to the role of the hippocampus and its broader circuitry in the contextual modulation of goal-directed behavior and the importance of hierarchical associations in flexible behavior.

## INTRODUCTION

Animals readily encode associations between actions and outcomes, but these simple binary associations do not fully explain the complexity of action selection (Rescorla, 1992). Indeed, animals can also learn hierarchical organizations whereby a context, or stimulus, comes to modulate the action-outcome association (Colwill and Rescorla, 1990; Rescorla, 1992; Haddon and Killcross, 2006a, 2007; Marquis et al., 2007; Haddon et al., 2008; Bradfield and Balleine, 2013; Trask and Bouton, 2014) and to function as a “gatekeeper” to select the most appropriate behavioral action (Bouton and Swartzentruber, 1986; Myers and Gluck, 1994; Lee and Lee, 2013)

Colwill and Rescorla (1990) first provided evidence for hierarchical associations by training rats in a task in which two discrete stimuli (S) dictated that distinct action-outcome (A-O) associations would be in effect. For example, rats learned that, in the presence of S1, A1 earned O1 and A2 earned O2, but these relations were reversed in the presence of S2 (S2: A1-O2; A2-O1). Following devaluation of O1, rats selectively reduced their responding on A1 when S1 was present and on A2 when S2 was present. Later, Trask and Bouton (2014) showed that the context can enter into a similar hierarchical association and signal that an action will produce a specific outcome in a specific context. Rats were trained in one context (context A) in which responding on A1 earned O1 and responding on A2 earned O2 and in a different context (context B) where responding on A1 earned O2 and A2 earned O1. At test, after devaluation of O1, rats reduced performance on A1 in context A and A2 in context B. This indicates that rats had learnt specific A-O associations within a particular context, and suggests that animals can learn, and use, context-(A-O) hierarchical relations to guide their behavior.

Together, these studies show that hierarchical associations are pervasive in learning and are used to guide goal-directed actions when simple binary A-O associations do not suffice (Thrailkill and Bouton, 2015). Importantly, the neural bases of context-based hierarchical associations remain largely unexplored. One clear candidate is the hippocampus as it has long been implicated in the contextual modulation of behavior (Rudy, 2009; Maren et al., 2013) and, in parallel, its role in goal-directed behavior is receiving increased attention (Corbit et al., 2002; Gourley et al., 2010; Barfield et al., 2017; Barfield and Gourley, 2019; Yoshida et al., 2019, 2021; Bradfield et al., 2020). Riaz et al. (2017) also showed that inhibition of the ventral hippocampus (vHPC), but not dorsal hippocampus (dHPC), prevented rats to respond to the appropriate cue in the appropriate context in a Pavlovian biconditional discrimination task. This potential dichotomy between the vHPC and dHPC in the contextual regulation of behavior has also been the focus of several studies (e.g., Wang et al., 2013; Riaz et al., 2017; Park et al., 2020; Pinizzotto et al., 2020; Oleksiak et al., 2021; Biane et al., 2023).

We therefore examined the possible role of vHPC and dHPC in the formation and retrieval of hierarchical context-(action-outcome) associations. We confirm and extend previous findings that context can modulate action-outcome associations and be used to guide action selection (Trask and Bouton, 2014). Using chemogenetic inhibition, we also demonstrate that the vHPC is required to both encode and retrieve the hierarchical association, whereas dHPC is required only for retrieval. Importantly, we show that goal-directed behavior per se is not impacted by chemogenetic inhibition of vHPC or dHPC but, instead, these regions appear to play a specific role in the contextual regulation of goal-directed behavior.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Subjects**

Subjects were 79 male Long-Evans rats aged 3-4 months (Janvier, France). The cohort of rats ( $n = 16$ ) used in Experiment 1a and 2a had been previously trained in an unrelated instrumental conditioning task but all other rats were naïve. Rats were housed in pairs in plastic boxes located in a climate controlled room maintained on a 12 h light/dark cycle (lights on at 07:00). Behavior occurred during the light phase of the cycle. Rats were handled daily for five days before the behavioral procedures and put on food restriction two days before behavior to maintain them at approximately 90% of their *ad libitum* feeding weight. Experiments were conducted in agreement with French (council directive 2013-118, February 1, 2013) and European (directive 2010-63, September 22, 2010, European Community) legislations and received approval from the local Ethics Committee (CE50).

### **Viral vectors**

In Experiments 1b and 2b, an adeno-associated viral vector carrying the inhibitory hM4Di designer receptor exclusively activated by designer drugs (DREADD; Armbruster et al., 2007; Rogan and Roth, 2011) was obtained from Viral Vector Production Unit (Universitat Autònoma de Barcelona, Spain) using a plasmid obtained from Addgene (pAAV-CaMKIIa-hM4D(Gi)-mCherry; Addgene plasmid # 50477; <http://n2t.net/addgene:50477>; RRID:Addgene\_50477; gift from Bryan Roth). The vector used was AAV8-CaMKII-hM4D(Gi)-mCherry ( $1.46 \times 10^{13}$  gc/ml). A control vector lacking the hM4Di receptor was also used (AAV8-CaMKII-EGFP;  $2.1 \times 10^{13}$  gc/ml Addgene viral prep # 50469-AAV8; <http://n2t.net/addgene:50469>; RRID:Addgene\_50469; plasmid was a gift from Bryan Roth). The DREADD ligand, deschloroclozapine (DCZ; HY-42110, MedChemExpress) was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) to a final volume of 50 mg/ml and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . This solution was

then diluted (1:500) in sterile saline to a final concentration of 0.1 mg/ml and was injected intraperitoneally (i.p.) 30 min before behavior. New solutions were prepared each day. DCZ was always prepared and injected under low light conditions. We, and others, have previously demonstrated the efficacy of this ligand (Nagai et al., 2020; Nentwig et al., 2021; Cerpa et al., 2023). The vehicle solution was composed of 0.2% DMSO in sterile saline.

## **Surgery**

Rats were anaesthetized using Isoflurane (5% induction; 1-2% maintenance) and mounted on a stereotaxic apparatus (Kopf). The incision site was subcutaneously injected with 0.2 ml of local anaesthetic (ropivacaine) and then disinfected using betadine. The viral vectors were injected using a 10 µl Hamilton syringe connected to a microinjector (UMP3 UltraMicroPump II with Micro4 Controller, World Precision Instruments). 0.8 µl of AAV was injected at a rate of 0.2 µl/min at two sites in each hemisphere, i.e., 1.6 µl per hemisphere. The co-ordinates for the ventral hippocampus were: AP -5.4, ML  $\pm$ 5.3, DV -6.5, and AP -6.0, ML  $\pm$ 4.6, DV -8.2 (mm from Bregma; Paxinos and Watson, 2013) and the coordinates for dorsal hippocampus were: AP -3.5, ML  $\pm$ 1.4, DV -3.0, and AP -3.8, ML  $\pm$ 3.0, DV -2.5. For each experiment, half of the rats were injected with AAV8-CaMKII-hM4D(Gi)-mCherry (hM4Di groups) and the other half were injected with the control virus AAV8-CaMKII-EGFP (GFP groups). During surgery, a heating pad was placed under the rat to maintain body temperature and rats were rehydrated with subcutaneous injections of warm saline (0.9%, 10 ml/kg/hour). At the end of surgery, rats were subcutaneously injected with a nonsteroidal anti-inflammatory drug (meloxicam, 2mg/ml/kg) and were individually housed in a warm cage with facilitated access to food and water for 1-2 h post-surgery.

All rats were given at least 5 days of post-operative care and were allowed a minimum of 4 weeks to recover before the start of the behavioral procedures.

### **Behavioral Apparatus**

Instrumental training and testing took place in two sets of 8 operant cages (40 cm width x 30 cm depth x 35 cm height, Imetronic, France) located in different experimental rooms. The first set of cages (Context A) had grey (sides) and transparent (front and back) plastic walls. The floor was made of stainless steel rods and a plastic divider with a rounded edge (12 cm length x 25 cm height) was added to each cage. A 10% lemon scent was added to the bedding below the floor before each session (Arôme citron, Vahiné, France) and the inside of the cages was cleaned with water between each rat. The second set of cages (Context B) were located in a different room of the laboratory. The walls were grey (sides) and transparent (front and back) with a vertical black and white striped pattern added to the back wall and a black and white diamond pattern added to the front wall. The floor was smooth solid plastic with a black and white checkered pattern and two led lights were added to the top of one side wall.

All operant cages were equipped with two pellet dispensers that delivered grain or sugar pellets into a single food port when activated. Each cage also contained two retractable levers (horizontal stainless steel bar, 4 cm length x 1 cm height x 1.5 cm depth; Imetronic, France) that could be inserted to the left and right of the food port, and a house light illuminated the cage. The levers were the same make and model in both contexts. Experimental events were controlled and recorded by a computer located in the room. Outcome devaluation occurred in individual polycarbonate feeding cages located in a different room to the operant cages.

## Behavioral Procedures

### Experiment 1a

We first aimed to replicate the findings of Trask and Bouton (2014) using the experimental design shown in Figure 1A. Briefly, rats were trained in different contexts (Context A and Context B) to perform two different actions (A1 and A2) to earn two distinct food outcomes (O1 and O2). Importantly, the action-outcome (A-O) associations were reversed in each context. One of the outcomes was then devalued via sensory specific satiety in a third context (Context C) and, finally, rats were tested in both Context A and Context B, with the order counterbalanced. It was predicted that rats would show differential responding in the two contexts. For example, if O2 was devalued, rats should press more on A1 in Context A but more on A2 in Context B. The exact behavioral protocol is described in detail in the following sections.

*Instrumental training.* On the first three days, rats (N = 16) were trained to enter the recessed food port to retrieve grain and sugar pellets that were delivered every 60 s on average. Rats had two daily sessions, one in each context with the order counterbalanced. The session duration was 20 min during which they received 10 grain and 10 sugar pellets in each context. Levers were retracted during these sessions. Over the next 6 days, rats were given two instrumental training sessions per day, one in each context with the order counterbalanced. These sessions were separated by 10 min. In each context, rats were trained to perform one lever (e.g., left lever) to earn one outcome (e.g., grain pellet) and the other lever (e.g., right lever) to earn the other outcome (e.g. sugar pellet). Importantly, these action-outcome associations were reversed in each context. For example, a rat trained in Context A to press the left lever for grain and the right lever for sugar would also be trained in Context B to press the

left lever for sugar and the right lever for grain. The action-outcome associations were fully counterbalanced across rats and contexts.

Each session lasted 25 min maximum, during which each lever was presented for 10 min or until 20 pellets had been earned. Each session began with a 2 min acclimation period to the context before the first lever was presented. The interval between each lever presentation was 2 min and rats remained in the cage for 1 min once the second lever had retracted. The order of context presentation was counterbalanced between rats and across days. The order of lever presentation across days was counterbalanced in a pseudo-randomized sequence. The same lever was presented first in context A and B on any given day. The rats had previously participated in an unrelated instrumental task. As such, these rats were immediately trained under an RR5 schedule (on average, rewards were delivered after 5 presses) for 3 days, and then under an RR10 schedule (on average, reward delivered after 10 presses) for the last 3 days.

*Outcome devaluation.* Twenty-four hours after the final instrumental training session, rats underwent outcome-specific devaluation via sensory specific satiety during which they were given 1 h access to one of the outcomes (identity of the devalued outcome was fully counterbalanced between rats) in plastic feeding cages located in a different room to the operant cages. After devaluation, rats were given two consecutive choice tests (one in each context) in the same operant cages in which they were trained. The interval between each test was 10 min and the order of the tests was fully counterbalanced. After a 2 min acclimation period, both levers were presented simultaneously for 10 min and responding on the levers was unrewarded. Immediately after the second test, rats were given a consumption preference test to

assess the effectiveness of the satiety-induced devaluation. Rats were placed back in the plastic feeding cages and were given 10 min access to both food outcomes.

### **Experiment 1b**

The aim of this experiment was to assess the impact of chemogenetic inhibition of ventral hippocampus (vHPC; N = 32) or dorsal hippocampus (dHPC; N = 31) on the encoding and retrieval of context-(action-outcome) associations. The behavioral procedure was identical to that described for Experiment 1a except that rats received 9 sessions of instrumental training rather than 6 sessions. For the first 3 days, rats were trained under continuous reinforcement (CRF), then under an RR5 schedule for 3 days, and under an RR10 schedule for 3 days. Rats were injected with either vehicle or the DREADD ligand, DCZ, 30 min prior to the first instrumental training session each day. Rats were also injected with either vehicle or DCZ prior to test. These injections occurred immediately after the satiety session and rats were placed in the operant cages for the unrewarded tests 30 min after injection. Rats that received DCZ during training received vehicle at test and rats that received vehicle during training received an injection of DCZ at test.

### **Experiment 2a**

Rats from Experiment 1a were retrained on an RR10 schedule for two days and underwent a second series of outcome devaluation tests. These tests were identical to those described in Experiment 1a except that they occurred in a different operant cage to that used in training. Specifically, rats were tested in the same two sets of 8 operant chambers used during training but they were placed in a different cage. For each context, rats trained in cages 1, 2, 3, and 4 were tested in cages 5, 6, 7, and 8 respectively. As such, the test cage still contained the relevant contextual information (visual cues, floors, odors, lights) that dictated the A-O associations that were in effect

but any incidental Pavlovian cues related to the levers (e.g., mechanical sound, strength needed to press) or cages themselves were minimized.

## **Experiment 2b**

Rats from Experiment 1b were retrained on an RR10 schedule for two days and underwent a second series of outcome devaluation tests. These tests occurred in different operant cages to those used in training, as described for Experiment 2a. In addition, rats were injected with either vehicle or DCZ 30 min prior to the instrumental retraining sessions and before the test. Rats were allocated to the same condition as for Experiment 1b. That is, rats given vehicle during training and DCZ during test in Experiment 1b received the same injections in Experiment 2b. Similarly, rats given DCZ during training and vehicle at test in Experiment 1b received the same injections in Experiment 2b.

## **Immunofluorescence for mCherry**

Subsequent to behavioral testing, rats were rapidly and deeply anaesthetized with pentobarbital monosodic and perfused transcardially with 4% paraformaldehyde in 0.1M phosphate buffer. Brains were removed and post-fixed in 4% paraformaldehyde overnight. Subsequently, 40 µm coronal sections were cut using a VT1200S Vibratome (Leica Microsystems). Every fourth section was collected to form a series and immunoreactivity was performed for mCherry. Free-floating sections were prepared by rinsing in 0.1M phosphate buffered saline with 0.3% Triton X-100 (PBST) for 4\*5 min, incubated in 0.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> diluted in 0.1M PBST, rinsed in 0.1M PBST for 4\*5 min, blocked (1 h, PBST 0.1M, 4% normal goat serum) and placed in 1:1000 rabbit anti-RFP (red fluorescent protein; PM005 CliniSciences; RRID:AB\_591279) diluted in 0.1M PBST at room temperature overnight. Sections were then rinsed, incubated in 1:500 Biotin-SP AffiniPure Goat Anti-Rabbit IgG (Jackson ImmunoResearch; 111-065-

003; RRID: AB\_2337959) diluted in 0.1M PBST for 2 h at room temperature, rinsed again, and then placed in 1:400 Alexa Fluor® 594 Streptavidin (Jackson ImmunoResearch; 016-580-084; RRID: AB\_2337250) diluted in 0.1M PBS. Sections were then rinsed and incubated in 1:5000 bisBenzimide H 33258 (Sigma-Aldrich; 14530) diluted in 0.1M PBS for 15 min. Finally, sections were rinsed, mounted, and cover-slipped with Fluoromount-G (SouthernBiotech). Sections were then imaged using a Nanozoomer slide scanner (Hamamatsu Photonics) and analyzed with the NDP.view 2® freeware (Hamamatsu Photonics).

### **Statistical Analyses**

The first experiment used a 2 x 2 within-subjects design (devalued versus valued and Context A versus Context B). The chemogenetic experiments used a mixed methods design with two between-subject factors (group: hM4Di or GFP; treatment: DCZ or vehicle) and a within-subject factor of devaluation (devalued versus non-devalued). Data were analyzed using sets of between and within orthogonal contrasts controlling the per contrast error rate at  $\alpha = 0.05$  (Harris, 1994; Hays, 1963). Simple effects analyses were conducted to establish the source of significant interactions. Statistical analyses were performed using PSY Statistical Program (<http://www.psy.unsw.edu.au/research/research-tools/psy-statistical-program>; Kevin Bird, Dusan Hadzi-Pavlovic, and Andrew Issac © School of Psychology, University of New South Wales) and graphs were created using GraphPad Prism. Statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ . Data are presented as mean  $\pm$  SEM.

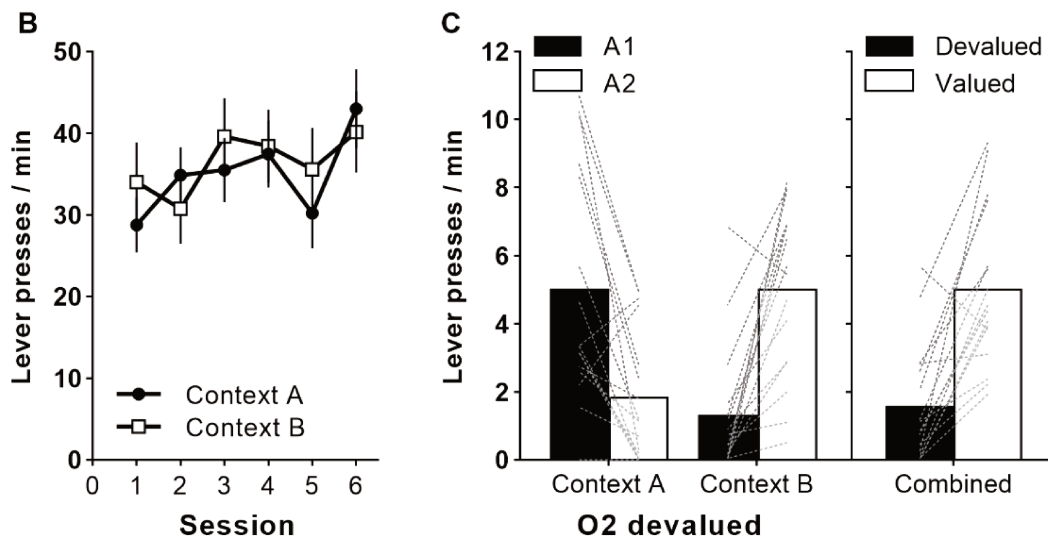
## RESULTS

### Experiment 1a

Instrumental training occurred without incident and the rate of lever pressing in the two contexts did not differ ( $F_{1,15} = 0.33$ ;  $p = 0.57$ ; Figure 1B). The test results are shown in Figure 1C. Statistics revealed no within-subjects effect of context ( $F_{1,15} = 0.2$ ;  $p = 0.66$ ) or lever ( $F_{1,15} = 0.42$ ;  $p = 0.53$ ) but there was a significant interaction between these factors ( $F_{1,15} = 30.96$ ;  $p < 0.001$ ), indicating that responding on each lever depended on the test context. The overall analysis of the combined data (right panel), collapsed across action and context, showed that rats pressed significantly less on the lever that was associated with the devalued outcome ( $F_{1,15} = 31.00$ ;  $p < 0.001$ ). The rats also consumed significantly less of the devalued outcome compared to the non-devalued outcome during the subsequent consumption test ( $F_{1,15} = 103.45$ ;  $p < 0.001$ ; data not shown). These results replicate Trask and Bouton (2014) and show that, following outcome devaluation, rats can respond appropriately in each context.

A

Context-dependent outcome devaluation		
	Training	Devaluation      Tests
Context A	A1 – O1, A2 – O2	A1 > A2
Context B	A1 – O2, A2 – O1	A2 < A1
Context C		O2

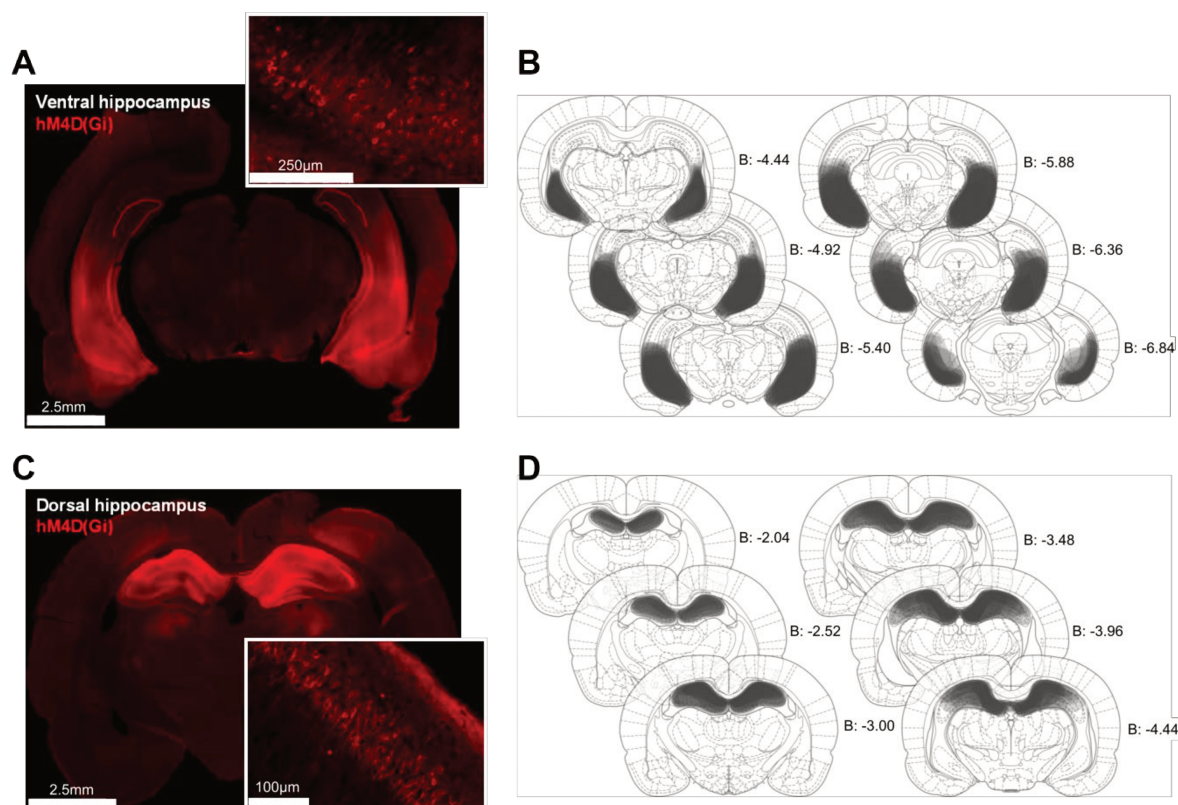


**Figure 1. (A)** Schematic of the behavioral design that was used in all experiments (Trask & Bouton, 2014). A1 and A2 indicate counterbalanced left or right levers and O1 and O2 represent counterbalanced grain or sugar pellets. Context A and B are different sets of operant chambers that have distinct contextual cues. **(B)** Rate of lever press responding ( $\pm$ SEM) during instrumental training in Context A and B. Performance is averaged across the two levers. **(C)** Average ( $\pm$ SEM) lever presses per minute on A1 and A2 in each context (left panel) and collapsed across contexts according to whether the action was associated with the devalued or valued outcome (right panel).

## Experiment 1b

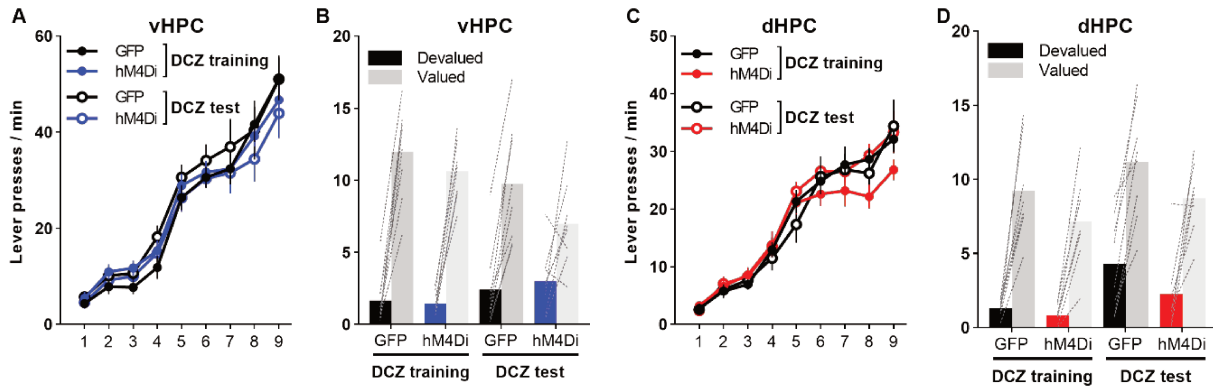
The next experiment assessed the impact of chemogenetic inhibition of ventral hippocampus (vHPC) or dorsal hippocampus (dHPC) using the experimental design shown in Figure 1A. Rats were injected i.p. with DCZ or vehicle during training or during the tests. A representative image of viral expression in vHPC is shown in Figure 2A and a schematic of the viral expression for each rat is illustrated in Figure 2B. One rat

was excluded due to misplaced injections (injections were too dorsal and did not reach the ventral tip of CA1 and ventral subiculum). This yielded the following between-subject group sizes: DCZ at training: GFP  $n = 8$ , hM4Di  $n = 7$ , and DCZ at test: GFP  $n = 8$ , hM4Di  $n = 8$ . Figure 2C shows a representative image of viral expression in dHPC and the extent of viral expression for all rats is shown in Figure 2D. One rat was excluded due to misplaced injections (injections were too dorsal leading to almost no infected cells in dHPC but extensive expression in the cortex). This yielded the following between-subject group sizes: DCZ at training: GFP  $n = 8$ , hM4Di  $n = 7$ , and DCZ at test: GFP  $n = 8$ , hM4Di  $n = 7$ .



**Figure 2.** (A, C) Representative photomicrographs of the expression of hM4D(Gi)-mCherry in ventral and dorsal hippocampus, respectively. (B, D) Illustrations of the mCherry expression for all rats injected in ventral and dorsal hippocampus, respectively. Shading indicates the extent of virus expression, with each rat represented as a separate, stacked layer.

*Ventral hippocampus.* Figure 3A and 3B show the results from rats that received the virus in vHPC. Rats increased their rate of lever pressing across instrumental training ( $F_{1,27} = 338.69$ ;  $p < 0.001$ ; Figure 3A) and there was no effect of virus (hM4Di vs GFP;  $F_{1,27} = 0.33$ ;  $p = 0.57$ ) or treatment (DCZ vs vehicle;  $F_{1,27} = 0.03$ ;  $p = 0.86$ ) and no significant interaction between these factors (largest  $F_{1,27} = 1.94$ ;  $p = 0.18$ ). The test data (Figure 3B) is presented collapsed across contexts as responding did not significantly differ between contexts (context x devaluation interaction:  $F_{1,27} = 3.19$ ;  $p = 0.09$ ). Inspection of the figure suggests that all groups showed goal-directed behavior and reduced their responding on the lever associated with the devalued outcome. Statistical analyses confirmed an overall within-subject effect of devaluation ( $F_{1,27} = 194.58$ ;  $p < 0.001$ ), and no effect of virus ( $F_{1,27} = 1.24$ ;  $p = 0.28$ ) or treatment ( $F_{1,27} = 1.11$ ;  $p = 0.30$ ). There was a significant devaluation x treatment interaction ( $F_{1,27} = 13.66$ ;  $p = 0.001$ ) but simple effect analyses confirmed a significant devaluation effect in all 4 groups (DCZ at training: GFP,  $F_{1,27} = 90.08$ ;  $p < 0.001$ ; hM4Di,  $F_{1,27} = 62.71$ ;  $p < 0.001$ ; and DCZ at test: GFP,  $F_{1,27} = 45.58$ ;  $p < 0.001$ ; hM4Di,  $F_{1,27} = 13.569$ ;  $p = 0.001$ ). During consumption tests, rats consumed significantly less of the devalued outcome compared to the non-devalued outcome ( $F_{1,27} = 53.17$ ;  $p < 0.001$ ; data not shown) and there was no effect of virus ( $F_{1,27} = 0.11$ ;  $p = 0.74$ ) or treatment ( $F_{1,27} = 1.16$ ;  $p = 0.29$ ). No significant interactions between these factors were detected (largest  $F_{1,27} = 0.69$ ;  $p = 0.41$ ).



**Figure 3. (A, C)** Average rate of lever pressing ( $\pm$ SEM) across instrumental training averaged across the two levers and the two contexts for rats injected with virus in the ventral hippocampus (vHPC) and dorsal hippocampus (dHPC), respectively. Rats were injected with either vehicle (open circles) or DCZ (closed circles) before each training session. **(B, D)** Average lever presses per minute ( $\pm$ SEM) during the outcome devaluation test, averaged across the two contexts. Rats were injected with either vehicle or DCZ before each test.

*Dorsal hippocampus.* Figure 3C and 3D show the results from the rats that received the virus in dHPC. These rats also increased their performance across instrumental training sessions ( $F_{1,26} = 352.14$ ;  $p < 0.001$ ; Figure 3C) and there was no effect of virus (hM4Di vs GFP;  $F_{1,26} = 0.008$ ;  $p = 0.93$ ), treatment (DCZ vs vehicle;  $F_{1,26} = 0.28$ ;  $p = 0.60$ ), or any interactions between these factors (largest  $F_{1,26} = 1.56$ ;  $p = 0.22$ ). Test data is shown in Figure 3D and is presented collapsed across contexts, as responding did not significantly differ between contexts (context  $\times$  devaluation interaction:  $F_{1,26} = 1.90$ ;  $p = 0.18$ ). It appears that all groups pressed less on the lever associated with the devalued outcome compared to the lever associated with the still valued outcome. Statistical analyses confirmed this observation and revealed an overall within-subject effect of devaluation ( $F_{1,26} = 140.10$ ;  $p < 0.001$ ). There was also a significant main effect of virus ( $F_{1,26} = 4.36$ ;  $p = 0.047$ ) and treatment ( $F_{1,26} = 5.63$ ;  $p = 0.025$ ) but no significant interactions (largest  $F_{1,26} = 0.75$ ;  $p = 0.39$ ). This indicates that hM4Di groups responded less than GFP groups (regardless of treatment) and rats

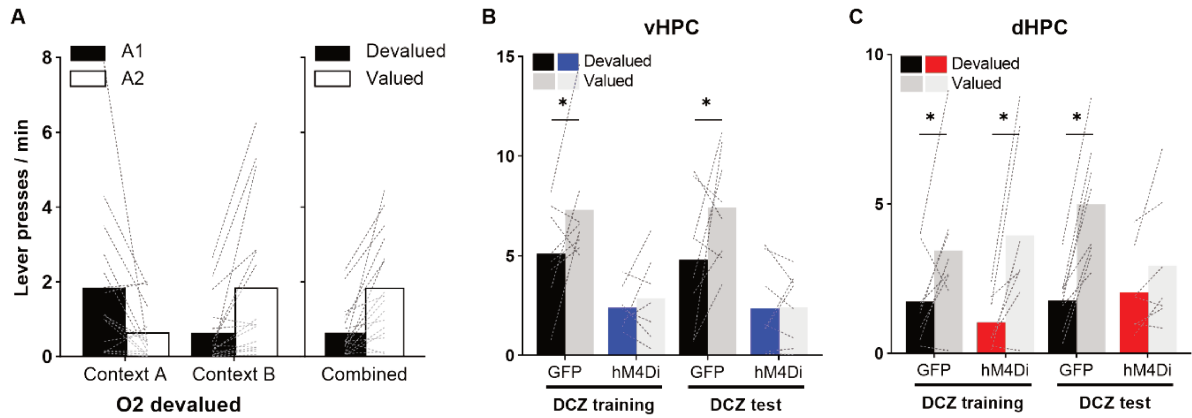
given vehicle responded less than rats given DCZ (regardless of virus type). Rats in all groups also consumed significantly less of the devalued outcome compared to the non-devalued outcome during the subsequent consumption tests ( $F_{1,26} = 65.95$ ;  $p < 0.001$ ; data not shown) and there was no effect of virus ( $F_{1,26} = 0.21$ ;  $p = 0.65$ ), or treatment ( $F_{1,26} = 0.96$ ;  $p = 0.34$ ), or any interaction between these factors (largest  $F_{1,26} = 2.14$ ;  $p = 0.16$ ).

Together, these results suggest that inhibition of ventral or dorsal hippocampus had no effect on the rats' ability to perform in a context-dependent manner. These results were surprising, however, they should be interpreted with caution. Indeed, in the current experiment, and that of Trask and Bouton (2014), Context A and B were two distinct sets of operant cages. This means that the contexts differed not only in their configural information (olfactory, visual, and tactile) but also in any incidental cues associated to the manipulanda or cages themselves. Rats may have used these cues to form distinct sets of binary associations in each context, including A-O (i.e., A1-O1, A2-O2 in context A and A3-O1, A4-O2 in context B) (Bradfield and Balleine, 2013), outcome-response (O-R), or stimulus-outcome (S-O) associations (Colwill and Rescorla, 1986). It is therefore unclear if rats use hierarchical context-(A-O) associations or if they rely on distinct sets of binary associations in each context.

In the next experiments, we therefore attempted to determine if rats were using binary or hierarchical associations by testing rats in a different operant cage to that used in training. We hypothesized that, when tested in these cages, rats cannot use any incidental Pavlovian cues learned during training to determine the binary associations in effect and, thus, would be forced to rely on hierarchical context-(A-O) associations to guide their choice.

## Experiment 2a

We first confirmed that the contextual control of instrumental behavior can be transferred to new environments and that hierarchical context-(A-O) associations are maintained even in the absence of incidental Pavlovian cues. Rats from Experiment 1a were retrained on an RR10 schedule for two days and then tested in a different operant cage to that used in training. Figure 4A shows the results from this test. When split by context (left panel), there was no main effect of context ( $F_{1,15} < 0.001$ ;  $p > 0.98$ ) or lever ( $F_{1,15} = 0.002$ ;  $p = 0.97$ ) but a significant context by lever interaction ( $F_{1,15} = 17.65$ ;  $p = 0.001$ ) indicating that responding on each lever differed depending on the context. The combined data from both contexts (right panel) confirmed that rats pressed less on the lever associated with the devalued outcome ( $F_{1,15} = 17.65$ ;  $p = 0.001$ ) and the rats also consumed less of the devalued outcome during the consumption test ( $F_{1,15} = 53.28$ ;  $p < 0.001$ ; data not shown). These results demonstrate that the context itself can indeed enter into hierarchical relationships with instrumental actions and can be used to signal the specific A-O that are in effect, even in the absence of incidental Pavlovian cues.



**Figure 4. (A)** Average ( $\pm$ SEM) lever presses per minute on A1 and A2 in each context (left panel) and collapsed across contexts according to whether the action was associated with the devalued or valued outcome (right panel). **(B, C)** Average lever presses per minute ( $\pm$ SEM) during the outcome devaluation test, averaged across the two contexts, for rats with virus in ventral hippocampus (vHPC) or dorsal hippocampus (dHPC), respectively. Rats were injected with either vehicle or DCZ before each test.

## Experiment 2b

We next retrained the rats from Experiment 1b on an RR10 schedule for two days and then tested them in a different operant cage to that used in training. Rats were injected before each retraining session and test with either DCZ or vehicle.

*Ventral hippocampus.* Figure 4B shows the results from rats that received the virus injection in vHPC. Statistical analyses revealed an overall within-subject effect of devaluation ( $F_{1,27} = 6.62$ ;  $p = 0.02$ ) and virus ( $F_{1,27} = 25.71$ ;  $p < 0.001$ ) but no effect of treatment ( $F_{1,27} = 0.06$ ;  $p = 0.81$ ). Importantly, there was also a significant devaluation  $\times$  virus interaction ( $F_{1,27} = 4.27$ ;  $p = 0.049$ ). Simple effect analyses revealed a devaluation effect in both GFP groups (DCZ at training:  $F_{1,27} = 4.69$ ;  $p = 0.039$ ; DCZ at test:  $F_{1,27} = 6.53$ ;  $p = 0.017$ ) but not in the hM4Di groups (DCZ at training:  $F_{1,27} = 0.19$ ;  $p = 0.67$ ; DCZ at test:  $F_{1,27} = 0.003$ ;  $p = 0.96$ ). That is, selective outcome devaluation was impaired when vHPC was inhibited during training or during test. The satiety-induced devaluation was effective for all groups as, during consumption tests, all rats

consumed significantly less of the devalued outcome compared to the non-devalued outcome ( $F_{1,27} = 245.80$ ;  $p < 0.001$ ; data not shown), with no significant effect of virus ( $F_{1,27} = 0.81$ ;  $p = 0.38$ ) or treatment ( $F_{1,27} = 2.61$ ;  $p = 0.12$ ), or any interactions between these factors (largest  $F_{1,27} = 0.35$ ;  $p = 0.56$ ). These results indicate that vHPC is required for both the encoding and retrieval of context-(A-O) associations.

*Dorsal hippocampus.* Figure 4C shows the results from rats that received the virus in dHPC. Inspection of the figure suggests that inhibition of dHPC during test, but not during training, rendered rats unable to bias their responding toward the appropriate lever. Statistical analyses confirmed this observation and revealed an overall within-subject effect of devaluation ( $F_{1,26} = 41.88$ ;  $p < 0.001$ ), no effect of virus ( $F_{1,26} = 0.63$ ;  $p = 0.44$ ) or treatment ( $F_{1,26} = 0.40$ ;  $p = 0.53$ ), but a significant three-way devaluation x virus x treatment interaction ( $F_{1,26} = 6.85$ ;  $p = 0.015$ ). Simple effect analyses revealed a devaluation effect in both GFP groups (DCZ at training:  $F_{1,26} = 6.80$ ;  $p = 0.015$ ; DCZ at test:  $F_{1,26} = 24.48$ ;  $p < 0.001$ ) and in the hM4Di group that received DCZ at training and vehicle at test ( $F_{1,26} = 17.41$ ;  $p < 0.001$ ) but not in the hM4Di group that received DCZ at test ( $F_{1,26} = 1.67$ ;  $p = 0.21$ ). All rats consumed significantly less of the devalued outcome compared to the non-devalued outcome during the subsequent consumption tests ( $F_{1,26} = 100.83$ ;  $p < 0.001$ ; data not shown), with no effect of virus ( $F_{1,26} = 0.33$ ;  $p = 0.57$ ), treatment ( $F_{1,26} = 2.88$ ;  $p = 0.10$ ), or any significant interactions (largest  $F_{1,26} = 0.63$ ;  $p = 0.44$ ). This finding demonstrates that the dHPC is specifically required for the retrieval of context-(A-O) associations as its inhibition at test, but not during training, impaired outcome devaluation.

## DISCUSSION

The results of the current study show that hippocampus plays a central role in the contextual modulation of goal-directed behavior. Our data confirm that rats encode and use hierarchical context-(action-outcome) associations and show that inhibition of ventral hippocampus (vHPC) impairs both the formation and retrieval of these associations, but inhibition of dorsal hippocampus (dHPC) impairs only the retrieval. Importantly, chemogenetic inhibition only produced behavioral impairments when rats were forced to use the context to dictate the current A-O associations. Overall, these results suggest that, while hippocampus is not required for goal-directed behavior *per se*, it *is* required when the context is used to guide action selection.

Our work confirms and extends previous findings showing that the context can enter into hierarchical relationships with instrumental actions (Trask and Bouton, 2014). Importantly, we used both a different sex (male rather than female rats) and devaluation method (specific satiety rather than malaise-inducing lithium chloride) to Trask and Bouton (2014), which illustrates the robustness of this behavioral phenomenon. In the current study and that of Trask and Bouton (2014), the two contexts (Context A and Context B) differed not only in their contextual information but also in the physical actions that were used in each context. That is, four distinct actions were used during training. It is therefore possible that, instead of forming hierarchical associations whereby the context is used to decipher the ambiguous relationships between A1 and A2 and O1 and O2, rats use incidental Pavlovian cues and learn two sets of independent binary associations. These may be binary A-O (e.g., A1-O1, A2-O2 in Context A and A3-O1, A4-O2 in Context B), O-R, or S-O associations. At test, rats may use these incidental cues to retrieve the binary associations learned during training. Many studies have indeed acknowledged that incidental Pavlovian stimuli are

embedded in instrumental conditioning (e.g., Colwill and Rescorla, 1986; Colwill and Delamater, 1995; Dickinson et al., 1996; Bradfield and Balleine, 2013; Crimmins et al., 2022). It is difficult to identify the exact incidental stimuli that might contribute to performance but they may include action-specific tactile or proprioceptive stimuli (Crimmins et al., 2022) such as the distinct mechanical sound associated with each lever or the strength required to perform a specific lever press.

Thus, we attempted to minimize the differential influence of any incidental Pavlovian stimuli and force rats to use a hierarchical strategy by testing them outside of their training cages (Experiments 2a and 2b) with similar, yet unfamiliar levers and cage features. These cages contained the contextual information used during training (i.e., wallpaper, floors, odor, lights) but not the incidental Pavlovian cues (related to the manipulandum or to the cages themselves) that were present during instrumental training. When tested in these unfamiliar cages, we observed that control rats correctly biased their behavior towards either the left or right response according to the current value of the outcomes in each context. This suggests that, in the absence of incidental Pavlovian cues, rats will use hierarchical context-(A-O) associations, formed during training, to signal whether the left (e.g., A1) or right (e.g., A2) response leads to the desired outcome.

Importantly, chemogenetic inhibition impaired performance when rats had to rely on a hierarchical context-(A-O) strategy (Experiment 2b) but had no effect when rats could instead use incidental cues and binary associations to guide choice (Experiment 1b). This suggests that action selection is hippocampus-independent when the rats can depend on a non-contextual strategy to guide behavior. These results are also consistent with previous studies showing that inactivation or lesion of the hippocampus has no effect on goal-directed behavior, as assessed via outcome

devaluation, when there is no context manipulation (Corbit et al., 2002; Macedo et al., 2008). However, interestingly, Bradfield and colleagues (2020) recently demonstrated that goal-directed actions are dependent on both the CA1 region of dHPC *and* the physical context when they are minimally trained. They observed that inhibition of dorsal CA1, during both training and test, abolished outcome devaluation after minimal, but not extended training. In addition, changing the context between training and test also led to an inability to show selective outcome devaluation for minimally trained actions. That is, dHPC is likely required for minimally trained goal-directed actions because these actions are context-dependent (Bradfield et al., 2020). It is therefore possible that, when actions are minimally trained, they enter into a hierarchical relationship with the context and, as such, both their encoding and retrieval becomes hippocampus-dependent. Like Bradfield and colleagues (2020), we observed behavioral impairments when dHPC was inhibited during test but we did not observe any impairments when dHPC was inhibited during training. This may have been due to the amount of training our rats received and, if given less context-(A-O) training, it is possible that inhibition of dHPC during training *and* test would produce deficits in outcome devaluation (Bradfield et al., 2020). It also remains to be seen if the findings of Bradfield and colleagues (2020) are specific to dHPC or whether similar results might be found with vHPC inhibition. Nevertheless, taken together, these results provide compelling evidence that both dorsal and ventral hippocampus are required for goal-directed behavior but only when that behavior is context-dependent.

It should be noted that we observed an overall decrease in responding when rats were tested outside of the training cages (Experiments 2a and 2b) as well as a reduced devaluation effect for all groups. This decrease may be due to some extinction of the response after repeated unrewarded tests (see also Experiment 1b) or could

reflect the well-described context switch effect whereby a reduction in an instrumental response is observed following a change of physical context (Bouton et al., 2011, 2014; Todd, 2013; Bouton and Todd, 2014). This also suggests that binary associations are indeed contributing to performance when rats are tested in their training cages and, when these associations are removed, the devaluation effect is attenuated even in control rats. Dorsal and ventral hippocampus have also been implicated in novelty detection and novel environment exploration (Fanselow and Dong, 2010; Duffy et al., 2013; Fredes et al., 2021; Park et al., 2021; Gómez-Ocádiz et al., 2022) and chemogenetic inhibition of either dHPC or vHPC may have impaired the rats' ability to recognize that they were in a new cage. However, this alone cannot account for the pattern of results. First, decreased novelty detection would likely lead to less exploration and, thus, less competition with lever-press responding and, second, we also observed impaired responding in rats that received DCZ during training but vehicle at test.

While both dHPC and vHPC have been implicated in the retrieval of contextual information to guide behavior (Holt and Maren, 1999; Hobin et al., 2006), one interesting aspect of the current findings is the dichotomy between these two subregions in the encoding of context-(A-O) associations. Recent attempts to characterize the difference between dHPC and vHPC have shown that neurons in the dorsal part of the hippocampus respond rapidly to a new environment and represent distinct locations and events with a precise spatial fidelity that persists across time. In contrast, neuronal ensembles in the vHPC gradually change with experience and distinguish between different behaviorally-relevant contexts (Komorowski et al., 2013). Komorowski and colleagues (2013) trained rats to discriminate two odor cues, with one cue rewarded in one context and the other rewarded in a different context. vHPC

neurons initially responded with poor discrimination between both contexts but become more selective across training, suggesting a role for these neurons in discriminating how events occur in different contexts and allowing the animal to retrieve the appropriate task “rule” within each specific context. In addition, vHPC cells respond more to emotionally-charged cues than dHPC cells (Keinath et al., 2014). Together, these results suggest that dHPC represents a precise spatial environment and vHPC is required to link this environmental context with relevant behavioral events. This appears consistent with the current findings showing a role for vHPC, but not dHPC, in the formation of context-(A-O) associations.

Similarly, Biane et al. (2023) recently showed that hippocampus encodes a progressive external to internal representation of the environmental events along its dorsal-ventral axis, such that dHPC represents the rich external environment and vHPC integrates this representation with behaviorally relevant information during learning. This is also consistent with recent theories on the role of vHPC in behavioral inhibition, which describes the vHPC as a context-dependent guide for appropriate behavioral strategies, suppressing or promoting a specific behavior depending on the location (Bryant and Barker, 2020). Interestingly, it has also been shown that inhibition of vHPC, but not dHPC, attenuates performance in a Pavlovian contextual biconditional discrimination task (Riaz et al., 2017) and in a context-dependent two-way signaled avoidance task (Oleksiak et al., 2021).

The vHPC also sends direct projections to the medial prefrontal cortex (Jay and Witter, 1991; Verwer et al., 1997; Ishikawa and Nakamura, 2006; Liu and Carter, 2018), a region that is heavily implicated in both goal-directed behavior (Balleine and Dickinson, 1998; Corbit and Balleine, 2003; Killcross and Coutureau, 2003; Hart and Balleine, 2016; Hart et al., 2018b, 2018a) and in the use of contextual or task-setting

information to guide behavioral responding (Birrell and Brown, 2000; Miller and Cohen, 2001; Haddon and Killcross, 2006b; Marquis et al., 2007; Floresco et al., 2008; Sharpe and Killcross, 2014, 2015). Specifically, the prelimbic cortex (or Area 32) is required for encoding the A-O contingency (Corbit and Balleine, 2003; Killcross and Coutureau, 2003). Here, we show that neither dHPC or vHPC is required to encode the A-O association per se (Experiment 1b) but vHPC is required for encoding a context-(A-O) association (Experiment 2b). Thus, it is possible that the hippocampus, via its ventral part, carries contextual information during training to the prelimbic cortex to support the learning of behavioral responses in a specific environmental context.

## **Conclusion**

An important requirement of flexible behavior is the need to select the appropriate response in different environments. Indeed, failure to use contextual information often leads to inappropriate behaviors and an inability to coordinate one's actions to achieve a goal (Cohen and Servan-Schreiber, 1992; Haddon and Killcross, 2007; Haddon et al., 2008; Lee and Lee, 2013). The current results provide further evidence that animals use the context to guide action selection when simple binary associations do not suffice (Thrailkill and Bouton, 2015). Context can therefore serve as an occasion setter that signals or modulates the specific instrumental relationships that are learned in that context (Bouton and Swartzentruber, 1986; Bouton, 1993; Myers and Gluck, 1994; Lee and Lee, 2013; Urcelay and Miller, 2014; Trask et al., 2017; Abiero and Bradfield, 2021). Here, we demonstrate a role for the hippocampus in this process. More specifically, we revealed a dissociation between ventral and dorsal hippocampus, with the former playing a seemingly more critical role in the hierarchical context modulation of goal-directed behavior than the latter. These findings not only increase our understanding of the role of hippocampus in goal-

directed action but also reinforce and advance current theories on the contextual control of operant behavior (Trask et al., 2017; Abiero and Bradfield, 2021; Bouton, 2021).

**Acknowledgements:** This work was supported by the French National Agency for Scientific Research (CoCoChoice ANR-19-CE37-0004-07) and a BBRF award (BBRF 27402) to S.L.P. This work was also supported by a PhD fellowship from the French Minister of Higher Education, Research and Innovation (Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation) awarded to R.P. The authors thank Y. Salafranke for expert animal care and C. Le Moine, E Coutureau, and M. Wolff for their insightful comments on an earlier version of this manuscript.

### **List of abbreviations**

A: Action

AAV: Adeno-associated virus

A-O: Action-outcome

CA1: Cornu Ammonis 1

C-(A-O): Context-(action-outcome)

CRF: Continuous reinforcement

DCZ: Deschloroclozapine

dHPC: Dorsal hippocampus

DMSO: Dimethyl sulfoxide

DREADD: Designer receptor exclusively activated by designer drugs

GFP: Green fluorescence protein

O: Outcome

O-R: Outcome-response

PBS: Phosphate buffered saline

PBST: Phosphate buffered saline 0.3% Triton X-100

RFP: Red fluorescence protein

RR: Random ratio

S: Stimuli

S-O: Stimulus-outcome

vHPC: Ventral hippocampus

## References

- Abiero AR, Bradfield LA (2021) The contextual regulation of goal-directed actions. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 41:57–62.
- Armbruster BN, Li X, Pausch MH, Herlitze S, Roth BL (2007) Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potentially activated by an inert ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:5163–5168.
- Balleine BW, Dickinson A (1998) Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37:407–419.
- Barfield ET, Gerber KJ, Zimmermann KS, Ressler KJ, Parsons RG, Gourley SL (2017) Regulation of actions and habits by ventral hippocampal *trkB* and adolescent corticosteroid exposure Csicsvari J, ed. *PLoS Biol* 15:e2003000.
- Barfield ET, Gourley SL (2019) Glucocorticoid-sensitive ventral hippocampal-orbitofrontal cortical connections support goal-directed action – Curt Richter Award Paper 2019. *Psychoneuroendocrinology* 110:104436.
- Biane JS, Ladow MA, Stefanini F, Boddu SP, Fan A, Hassan S, Dundar N, Apodaca-Montano DL, Zhou LZ, Fayner V, Woods NI, Kheirbek MA (2023) Neural dynamics underlying associative learning in the dorsal and ventral hippocampus. *Nat Neurosci*:1–12.
- Birrell JM, Brown VJ (2000) Medial Frontal Cortex Mediates Perceptual Attentional Set Shifting in the Rat. *J Neurosci* 20:4320–4324.
- Bouton ME (1993) Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychol Bull* 114:80–99.
- Bouton ME (2021) Context, attention, and the switch between habit and goal-direction in behavior. *Learn Behav* 49:349–362.
- Bouton ME, Swartzentruber D (1986) Analysis of the associative and occasion-setting properties of contexts participating in a Pavlovian discrimination. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 12:333–350.
- Bouton ME, Todd TP (2014) A fundamental role for context in instrumental learning and extinction. *Behav Processes* 104:13–19.
- Bouton ME, Todd TP, Leon SP (2014) Contextual control of discriminated operant behavior. *Journal of experimental psychology Animal learning and cognition* 40:92–105.
- Bouton ME, Todd TP, Vurbic D, Winterbauer NE (2011) Renewal after the extinction of free operant behavior. *Learn Behav* 39:57–67.
- Bradfield LA, Balleine BW (2013) Hierarchical and binary associations compete for behavioral control during instrumental biconditional discrimination. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 39:2–13.
- Bradfield LA, Leung BK, Boldt S, Liang S, Balleine BW (2020) Goal-directed actions transiently depend on dorsal hippocampus. *Nat Neurosci* Available at: <http://www.nature.com/articles/s41593-020-0693-8> [Accessed August 20, 2020].
- Bryant KG, Barker JM (2020) Arbitration of Approach-Avoidance Conflict by Ventral Hippocampus. *Front Neurosci* 14:615337.
- Cerpa JC, Piccin A, Dehove M, Lavigne M, Kremer EJ, Wolff M, Parkes SL, Coutureau E (2023) Inhibition of noradrenergic signalling in rodent orbitofrontal cortex impairs the updating of goal-directed actions Bradfield LA, Wassum KM, Bradfield LA, eds. *eLife* 12:e81623.
- Cohen JD, Servan-Schreiber D (1992) Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev* 99:45–77.
- Colwill RM, Delamater BA (1995) An associative analysis of instrumental biconditional discrimination learning. *Animal Learning & Behavior* 23:218–233.

- Colwill RM, Rescorla RA (1986) Associative Structures In Instrumental Learning. In: Psychology of Learning and Motivation (Bower GH, ed), pp 55–104. Academic Press. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S007974210860016X> [Accessed April 21, 2023].
- Colwill RM, Rescorla RA (1990) Evidence for the hierarchical structure of instrumental learning. *Animal Learning & Behavior* 18:71–82.
- Corbit LH, Balleine BW (2003) The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behav Brain Res* 146:145–157.
- Corbit LH, Ostlund SB, Balleine BW (2002) Sensitivity to instrumental contingency degradation is mediated by the entorhinal cortex and its efferents via the dorsal hippocampus. *J Neurosci* 22:10976–10984.
- Crimmins B, Burton TJ, McNulty M, Laurent V, Hart G, Balleine BW (2022) Response-independent outcome presentations weaken the instrumental response-outcome association. *J Exp Psychol Anim Learn Cogn* 48:396–412.
- Dickinson A, Campos J, Varga ZI, Balleine BW (1996) Bidirectional instrumental conditioning. *The Quarterly journal of experimental psychology B, Comparative and physiological psychology* 49:289–306.
- Duffy AM, Schaner MJ, Chin J, Scharfman HE (2013) Expression of c-fos in hilar mossy cells of the dentate gyrus in vivo. *Hippocampus* 23:649–655.
- Fanselow MS, Dong H-W (2010) Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? *Neuron* 65:7–19.
- Floresco SB, Block AE, Tse MTL (2008) Inactivation of the medial prefrontal cortex of the rat impairs strategy set-shifting, but not reversal learning, using a novel, automated procedure. *Behavioural Brain Research* 190:85–96.
- Fredes F, Silva MA, Koppensteiner P, Kobayashi K, Joesch M, Shigemoto R (2021) Ventro-dorsal Hippocampal Pathway Gates Novelty-Induced Contextual Memory Formation. *Current Biology* 31:25-38.e5.
- Gómez-Ocádiz R, Trippa M, Zhang C-L, Posani L, Cocco S, Monasson R, Schmidt-Hieber C (2022) A synaptic signal for novelty processing in the hippocampus. *Nat Commun* 13:4122.
- Gourley SL, Lee AS, Howell JL, Pittenger C, Taylor JR (2010) Dissociable regulation of instrumental action within mouse prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 32:1726–1734.
- Haddon JE, George DN, Killcross S (2008) Contextual control of biconditional task performance: Evidence for cue and response competition in rats. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 61:1307–1320.
- Haddon JE, Killcross S (2006a) Prefrontal cortex lesions disrupt the contextual control of response conflict. *J Neurosci* 26:2933–2940.
- Haddon JE, Killcross S (2006b) Prefrontal Cortex Lesions Disrupt the Contextual Control of Response Conflict. *J Neurosci* 26:2933–2940.
- Haddon JE, Killcross S (2007) Contextual Control of Choice Performance. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1104:250–269.
- Hart G, Balleine BW (2016) Consolidation of Goal-Directed Action Depends on MAPK/ERK Signaling in Rodent Prelimbic Cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36:11974–11986.
- Hart G, Bradfield LA, Balleine BW (2018a) Prefrontal Corticostriatal Disconnection Blocks the Acquisition of Goal-Directed Action. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 38:1311–1322.

- Hart G, Bradfield LA, Fok SY, Chieng B, Balleine BW (2018b) The Bilateral Prefronto-striatal Pathway Is Necessary for Learning New Goal-Directed Actions. *Current biology* : CB 28:2218-2229 e7.
- Ishikawa A, Nakamura S (2006) Ventral Hippocampal Neurons Project Axons Simultaneously to the Medial Prefrontal Cortex and Amygdala in the Rat. *Journal of Neurophysiology* 96:2134–2138.
- Jay TM, Witter MP (1991) Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 313:574–586.
- Keinath AT, Wang ME, Wann EG, Yuan RK, Dudman JT, Muzzio IA (2014) Precise spatial coding is preserved along the longitudinal hippocampal axis. *Hippocampus* 24:1533–1548.
- Killcross S, Coutureau E (2003) Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cerebral cortex* 13:400–408.
- Komorowski RW, Garcia CG, Wilson A, Hattori S, Howard MW, Eichenbaum H (2013) Ventral Hippocampal Neurons Are Shaped by Experience to Represent Behaviorally Relevant Contexts. *Journal of Neuroscience* 33:8079–8087.
- Lee I, Lee CH (2013) Contextual behavior and neural circuits. *Front Neural Circuits* 7:84.
- Liu X, Carter AG (2018) Ventral Hippocampal Inputs Preferentially Drive Corticocortical Neurons in the Infralimbic Prefrontal Cortex. *J Neurosci* 38:7351–7363.
- Macedo CE, Sandner G, Angst M-J, Guiberteau T (2008) Rewarded associative and instrumental conditioning after neonatal ventral hippocampus lesions in rats. *Brain Research* 1215:190–199.
- Maren S, Phan KL, Liberzon I (2013) The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci* 14:417–428.
- Marquis J-P, Killcross S, Haddon JE (2007) Inactivation of the prelimbic, but not infralimbic, prefrontal cortex impairs the contextual control of response conflict in rats. *Eur J Neurosci* 25:559–566.
- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167–202.
- Myers CE, Gluck MA (1994) Context, conditioning, and hippocampal rerepresentation in animal learning. *Behav Neurosci* 108:835–847.
- Nagai Y et al. (2020) Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys. *Nat Neurosci* 23:1157–1167.
- Nentwig TB, Obray JD, Vaughan DT, Chandler LJ (2021) Behavioral and slice electrophysiological assessment of DREADD ligand, deschloroclozapine (DCZ) in rats. :2021.10.25.465454 Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.10.25.465454v1> [Accessed March 11, 2022].
- Oleksiak CR, Ramanathan KR, Miles OW, Perry SJ, Maren S, Moscarello JM (2021) Ventral hippocampus mediates the context-dependence of two-way signaled avoidance in male rats. *Neurobiol Learn Mem* 183:107458.
- Park AJ, Harris AZ, Martyniuk KM, Chang C-Y, Abbas AI, Lowes DC, Kellendonk C, Gogos JA, Gordon JA (2021) Reset of hippocampal-prefrontal circuitry facilitates learning. *Nature* 591:615–619.
- Park CHJ, Ganella DE, Perry CJ, Kim JH (2020) Dissociated roles of dorsal and ventral hippocampus in recall and extinction of conditioned fear in male and female juvenile rats. *Exp Neurol* 329:113306.

- Pinizzotto CC, Heroux NA, Horgan CJ, Stanton ME (2020) Role of dorsal and ventral hippocampal muscarinic receptor activity in acquisition and retention of contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 134:460–470.
- Rescorla RA (1992) Hierarchical Associative Relations in Pavlovian Conditioning and Instrumental Training.
- Riaz S, Schumacher A, Sivagurunathan S, Van Der Meer M, Ito R (2017) Ventral, but not dorsal, hippocampus inactivation impairs reward memory expression and retrieval in contexts defined by proximal cues: RIAZ et al. *Hippocampus* 27:822–836.
- Rogan SC, Roth BL (2011) Remote control of neuronal signaling. *Pharmacol Rev* 63:291–315.
- Rudy JW (2009) Context representations, context functions, and the parahippocampal-hippocampal system. *Learning & Memory* 16:573–585.
- Sharpe M, Killcross S (2015) The prelimbic cortex uses contextual cues to modulate responding towards predictive stimuli during fear renewal. *Neurobiol Learn Mem* 118:20–29.
- Sharpe MJ, Killcross S (2014) The Prelimbic Cortex Contributes to the Down-Regulation of Attention Toward Redundant Cues. *Cerebral Cortex* 24:1066–1074.
- Thrailkill EA, Bouton ME (2015) Contextual control of instrumental actions and habits. *Journal of experimental psychology Animal learning and cognition* 41:69–80.
- Todd TP (2013) Mechanisms of renewal after the extinction of instrumental behavior. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 39:193–207.
- Trask S, Bouton ME (2014) Contextual control of operant behavior: evidence for hierarchical associations in instrumental learning. *Learning & behavior* 42:281–288.
- Trask S, Thrailkill EA, Bouton ME (2017) Occasion setting, inhibition, and the contextual control of extinction in Pavlovian and instrumental (operant) learning. *Behavioural Processes* 137:64–72.
- Urcelay GP, Miller RR (2014) The functions of contexts in associative learning. *Behav Processes* 0:2–12.
- Verwer RW, Meijer RJ, Van Uum HF, Witter MP (1997) Collateral Projections from the Rat Hippocampal Formation to the Lateral and Medial Prefrontal Cortex. *Hippocampus* 7:397–402.
- Wang ME, Fraize NP, Yin L, Yuan RK, Petsagourakis D, Wann EG, Muzzio IA (2013) Differential roles of the dorsal and ventral hippocampus in predator odor contextual fear conditioning. *Hippocampus* 23:451–466.
- Yoshida K, Drew MR, Kono A, Mimura M, Takata N, Tanaka KF (2021) Chronic social defeat stress impairs goal-directed behavior through dysregulation of ventral hippocampal activity in male mice. *Neuropsychopharmacology* 46:1606–1616.
- Yoshida K, Drew MR, Mimura M, Tanaka KF (2019) Serotonin-mediated inhibition of ventral hippocampus is required for sustained goal-directed behavior. *Nat Neurosci* 22:770–777.

### III. CONCLUSION

---

Dans cette deuxième partie, nous venons de voir que les animaux peuvent apprendre des associations hiérarchiques contexte- $(A \rightarrow O)$  afin de guider leur comportement. Ensuite, nous avons vu que l'hippocampe ventral est nécessaire pour l'encodage et la récupération de ces associations hiérarchiques alors que l'hippocampe dorsal n'est nécessaire que lors de la récupération. Spécifiquement, cette contribution distincte n'apparaît que lorsque les rats sont forcés d'utiliser le contexte pour guider leur comportement. Cela suggère que plusieurs stratégies peuvent être utilisées pour dissocier différentes associations instrumentales et que l'hippocampe n'est requis pour les comportements dirigés vers un but que lorsque seules les informations contextuelles permettent d'identifier les différentes associations  $A \rightarrow O$ .

## **CHAPITRE IV**

### DISCUSSION GENERALE

## DISCUSSION

---

Les comportements dirigés vers un but sont des comportements adaptatifs permettant de sélectionner les actions en fonction de nos désirs et de nos besoins, et sont guidés par nos connaissances des relations causales entre ces actions et les conséquences qui leur sont associées (Dickinson et Balleine, 1994 ; Balleine et Dickinson, 1998). Les différents processus impliqués dans ces comportements peuvent être étudiés à l'aide des apprentissages associatifs. Ce champ de recherche a permis de mettre en évidence les différents mécanismes cognitifs élémentaires qui supportent l'action dirigée vers un but. Cela a permis de définir un ensemble de structures impliquées dans ces différents processus. Cependant, l'influence du contexte sur ces comportements et la régulation par le cerveau de cette influence contextuelle restent peu étudiées.

Dans ces travaux, nous avons cherché à déterminer l'implication spécifique de l'hippocampe ventral et de l'hippocampe dorsal dans cette régulation contextuelle des comportements dirigés vers un but. Pour cela, nous avons testé l'effet de l'inhibition de ces deux sous-régions sur les deux fonctions du contexte physique : premièrement, sa capacité à entrer en compétition avec l'action pour la prédiction d'une récompense ; deuxièmement, sa capacité à signaler les différentes associations instrumentales disponibles quand l'animal fait face à des possibilités multiples et ambiguës. Dans l'ensemble, ces résultats montrent que l'hippocampe, principalement par sa partie ventrale, est impliqué dans les comportements dirigés vers un but, seulement si un apprentissage contextuel est nécessaire.

### Récapitulatif des travaux de thèse

Tout d'abord, nous avons confirmé et étendu les résultats précédents démontrant que la partie ventrale, comme dorsale, de l'hippocampe n'est pas impliquée ni dans l'encodage initial ou la récupération des associations action→récompense ( $A \rightarrow O$ ), ni dans l'encodage ou la récupération des valeurs des

récompenses pour guider l'action (Corbit et Balleine, 2000 ; Corbit et al., 2002 ; Machado et Bachevalier, 2007 ; Macedo et al., 2008 ; Reichelt et al., 2011 ; Barfield et al., 2017). Que ce soit par des lésions de l'hippocampe ventral (Chapitre II) ou par inhibition temporaire de l'hippocampe ventral ou dorsal (Chapitre III, expérience 1b), aucun déficit n'est observé lors d'un test non récompensé après dévaluation. Cela démontre que l'hippocampe n'est pas nécessaire aux comportements dirigés lorsqu'ils sont guidés par la valeur du but et que des stratégies n'impliquant pas d'apprentissage contextuel peuvent être utilisées.

Par la suite, nous avons mis en évidence que l'hippocampe ventral, mais pas dorsal, est nécessaire pour mettre à jour la représentation des associations action-récompense lorsque leur relation causale est modifiée (Chapitre II). C'est la connaissance des contingences  $A \rightarrow O$  qui nous permet d'évaluer si l'exécution d'une action permet d'obtenir une récompense particulière. Lorsque le statut prédictif d'une action est dégradé, la validité fonctionnelle de l'action par rapport à d'autres indices disponibles, doit être vérifiée. Les théories de l'apprentissage précédentes ont mis en évidence le rôle du contexte dans cette sensibilité à la perturbation de ces contingences. Le contexte peut donc contribuer à un comportement dirigé vers un but en servant d'indice prédictif, qui entre en compétition associative avec l'action instrumentale, permettant de discriminer différentes actions en fonction de leur lien de causalité avec les événements qui leur sont associés. De ce fait, la capacité à mettre à jour la représentation de l'association instrumentale requiert la capacité d'apprendre que le contexte prédit la récompense. Nous avons ensuite mis en évidence que cet apprentissage contexte-récompense (C-O) est dépendant de l'hippocampe ventral mais pas dorsal, démontrant empiriquement pourquoi seul l'hippocampe ventral est requis pour détecter les changements dans les contingences  $A \rightarrow O$ .

Alors que l'apprentissage des associations binaires  $A \rightarrow O$  n'est pas dépendant ni du contexte ni de l'hippocampe, nous avons montré, dans la deuxième partie, que cet apprentissage peut entrer en relation hiérarchique avec le contexte dans certaines conditions. Cela est le cas lorsque l'animal apprend plusieurs associations  $A \rightarrow O$  inverses qui sont en compétition, et que seul le contexte permet de signaler celles en

vigueur. Nous avons démontré que l'inhibition chémogénétique de l'hippocampe a altéré les performances lorsque les rats devaient s'appuyer sur une stratégie hiérarchique contexte-(A→O) (Chapitre III, expérience 2b) pour guider leur comportement, mais n'a eu aucun effet lorsqu'ils pouvaient utiliser des indices incidentaux et des associations binaires pour guider leur choix (expérience 1b). Ceci suggère que la sélection des actions est indépendante du contexte et de l'hippocampe lorsque les rats peuvent dépendre d'une stratégie non contextuelle.

### ***i. Un rôle différent pour l'hippocampe ventral et dorsal dans l'encodage des associations contextuelles***

Dans nos travaux, une différence importante entre l'hippocampe ventral et dorsal apparaît. L'hippocampe ventral est requis lors de la dégradation de contingence car cette structure est nécessaire pour l'apprentissage d'associations directes C-O. Comme nous l'avons vu, l'inhibition de l'hippocampe dorsal n'entraîne pas de déficit ni lors de la dégradation, ni lors de l'apprentissage des associations C-O (Chapitre II). De façon similaire, nous avons vu que l'hippocampe ventral mais pas dorsal est nécessaire pour l'apprentissage d'associations hiérarchiques contexte-(A→O) (Chapitre III, expérience 2b). Cet ensemble de données démontre que l'hippocampe ventral est nécessaire dans l'encodage d'associations comprenant un élément contextuel, contrairement à l'hippocampe dorsal.

Cette dissociation peut être comprise en s'intéressant aux spécificités temporelles des cellules qui composent ces deux sous-régions. Komorowski et collègues (2013) ont enregistré l'activité des neurones à la fois dans l'hippocampe dorsal et ventral au cours d'un apprentissage contextuel. Dans cette tâche, des rats devaient apprendre à associer deux contextes (A et B) avec deux objets (X et Y) et le contexte signalait quel objet contenait une récompense (dans le contexte A, l'objet X contenait de la nourriture mais pas l'objet Y et inversement dans le contexte B). Leurs résultats indiquent que l'expérience d'une tâche nécessitant l'intégration d'informations liées à des événements similaires dans des contextes différents, modifie graduellement l'activité des neurones de l'hippocampe ventral.

Les neurones et les ensembles de neurones de l'hippocampe dorsal semblent développer rapidement des représentations spécifiques d'associations d'objets dépendantes du contexte durant l'apprentissage initial (Komorowski et al., 2009 ; Tort et al., 2009). Au contraire, les neurones de la partie plus ventrale de l'hippocampe semblent distinguer des événements similaires qui se produisent dans des contextes spatiaux différents, mais ces représentations se développent sur une échelle de temps différente. Les neurones ventraux développent progressivement cette propriété et finissent par surpasser les neurones hippocampiques dorsaux dans l'établissement de liens entre les événements en fonction du contexte. Ces résultats suggèrent que l'hippocampe ventral intègre la représentation d'événements liés à un contexte sur de larges échelles spatiales et temporelles, et que cette intégration se fait au cours d'un apprentissage répété.

Ces caractéristiques semblent particulièrement pertinentes pour comprendre le rôle distinct entre l'hippocampe ventral et dorsal dans l'encodage des associations directes contexte-récompense et hiérarchiques contexte-(action-récompense). Dans nos travaux, les apprentissages se déroulaient sur plusieurs sessions (au minimum cinq pour l'apprentissage pavlovien contextuel et neuf pour l'apprentissage instrumental hiérarchique), et nous avons constaté que seule l'inhibition de l'hippocampe ventral, pendant les phases d'apprentissage, induisait un déficit lors des tests. Les résultats précédemment mentionnés (Komorowski et al., 2009 ; Komorowski et al., 2013) démontrent que l'hippocampe ventral est particulièrement important pour permettre de distinguer des contextes spatiaux significativement distincts, et pour dissocier des apprentissages compétitifs. De plus, cette capacité se développerait au cours d'un apprentissage répété. De ce fait, l'hippocampe ventral serait nécessaire pour discriminer la valeur prédictive de chaque contexte concernant l'identité de la récompense qui peut être obtenue (Chapitre II) ou concernant les différentes associations instrumentales disponibles (Chapitre III, expérience 2b) car cette structure permet de distinguer des apprentissages similaires dans des contextes différents.

Cette contribution distincte entre l'hippocampe ventral et dorsal dans ces formes d'apprentissage contextuel, fournit une bonne explication pour la dichotomie entre ces deux sous-régions, dans leur capacité à mettre à jour la relation spécifique A→O lors de la dégradation. Si les animaux ne parviennent pas à établir une association entre le contexte et la récompense non-contingente, ils ne peuvent donc pas associer la distribution de la récompense à autre chose qu'à leurs actions. Nos résultats démontrent que seule la partie ventrale de l'hippocampe est nécessaire pour l'apprentissage des associations C-O. En parallèle, seule la région ventrale de l'hippocampe est nécessaire durant la phase de dégradation instrumentale pour mettre à jour la représentation de l'association dégradée. Les déficits observés, à la suite de l'inhibition de cette région, peuvent donc être imputables à l'incapacité des rats à former, ou à se représenter, l'association contexte-récompense. L'ensemble de ces résultats démontre que l'hippocampe ventral est nécessaire pour la formation d'associations sélectives entre le contexte et la récompense, nécessaire à l'effet sélectif de la dégradation de contingence.

De façon intéressante, très récemment, il a été montré que les actions dirigées vers un but, dépendaient transitoirement du contexte lors d'un apprentissage initial. Bradfield et collègues (2020) ont réalisé un test de dévaluation après deux jours d'entraînement instrumental où les rats devaient apprendre deux associations A→O spécifiques. Les rats ont été en mesure de réduire leur performance spécifiquement sur le levier associé à la récompense dévaluée, lors d'un test de dévaluation mais uniquement dans le même contexte que celui où ils ont appris les associations instrumentales. Lorsqu'ils étaient testés dans un contexte physique différent, l'effet de dévaluation disparaissait. De plus, l'inhibition de l'hippocampe dorsal, soit pendant l'entraînement, soit pendant le test, lors de cet apprentissage court a aboli la capacité des rats à exprimer un comportement sensible à la dévaluation même quand ils sont testés dans leur cage d'entraînement. Cela suggère que l'apprentissage initial des associations A→O est dépendant du contexte et de l'hippocampe dorsal, mais uniquement lorsque le test a lieu à un stade précoce. Des données non-publiées que nous avons récoltées montrent que des lésions pré-entraînement de l'hippocampe

ventral n'entraînent pas de déficit lors d'un test de dévaluation après seulement deux jours d'entraînement.

Comme mentionné précédemment, l'hippocampe dorsal tend à représenter le contexte et les événements qui le composent de façon très précise dès le début de l'apprentissage (Komorowski et al., 2009 ; Tort et al., 2009). Cette activité semble essentielle pour les performances de mémoire lors d'essais uniques. Cette propriété pourrait expliquer qu'initialement, l'hippocampe dorsal est important (Kim et Fanselow, 1992 ; Maren et al., 1997 ; Anagnostaras et al., 1999 ; Bradfield et al., 2020) car il encode rapidement de façon précise le contexte et les événements qui lui sont associés quand l'expérience est faible. En effet, dans un apprentissage initial, tout événement est surprenant car nouveau. De ce fait, il est important de diriger son attention vers tout ce qui peut être lié à cet apprentissage, y compris le contexte. Par la suite, avec l'expérience, l'attention pour le contexte diminue car l'animal apprend que les actions sont les événements qui possèdent la valeur la plus prédictive pour les récompenses puisque seul l'appui sur le levier permet de les obtenir. Initialement, il est donc possible que l'apprentissage instrumental soit sous le contrôle hiérarchique du contexte car ce dernier dicte les événements qui le composent. Avec l'expérience, l'animal renforce son apprentissage des associations instrumentales, qui deviennent potentiellement dépendantes d'autres structures cérébrales et ainsi avec le temps et l'expérience, cette double dépendance initiale au contexte et à l'hippocampe dorsal disparaît.

Une question se pose alors : pourquoi n'observons-nous pas de déficits après l'inactivation de l'hippocampe ventral lors d'un apprentissage répété, dans une tâche de dévaluation où les rats apprennent à associer deux actions avec deux récompenses spécifiques dans un seul contexte (Chapitre II) ? Deux éléments de réponse peuvent être apportés. Premièrement, avec un apprentissage répété, l'encodage des associations binaires  $A \rightarrow O$  devient dépendant d'autres structures cérébrales, l'inactivation de la sous-région ventrale de l'hippocampe n'entraîne donc pas de déficit. Deuxièmement, comme nous l'avons vu dans le Chapitre III, expérience 1b, d'autres stratégies non contextuelles peuvent être utilisées. Nous avons observé que même

dans un apprentissage que nous pensions contextuel, l'inhibition de l'hippocampe n'a pas entraîné de déficit. Nous avons mis en évidence que cette absence de déficit était due finalement à l'utilisation d'une autre stratégie n'impliquant pas d'apprentissage contextuel. Cette autre stratégie repose sur la capacité à identifier des stimuli incidentaux liés à l'objet de l'action (les leviers), permettant de retrouver les associations binaires  $A \rightarrow O$  afin de sélectionner l'action menant à la récompense non dévaluée. Il convient de rappeler que l'identité des stimuli contribuant aux apprentissages instrumentaux reste inconnue. Il peut s'agir, par exemple, d'informations tactiles ou proprioceptives très spécifiques, dépendantes de l'action, comme la pression nécessaire pour appuyer sur le levier. Il peut également s'agir d'indices visuels ou auditifs, tels que le son mécanique produit par le levier (Crimmins et al., 2022). En revanche, quand ces informations ne sont pas disponibles, et que les animaux doivent utiliser les informations contextuelles pour guider le comportement, alors l'inhibition de l'hippocampe ventral pendant cet apprentissage, induit un déficit lors d'un test de dévaluation (Chapitre III, expérience 2b).

Pour résumer, l'apprentissage initial de deux associations action-récompense dans un seul contexte est dépendant du contexte car cet apprentissage est incertain (la surprise est grande car l'apprentissage est nouveau). C'est pour cette raison qu'initialement, le contexte et l'hippocampe dorsal sont nécessaires pour signaler les relations entre les différents événements. Par la suite, avec l'expérience, l'animal va transférer son attention du contexte vers les actions au fur et à mesure de l'apprentissage des contingences instrumentales. Par l'expérience, cette tâche devient indépendante du contexte car elle repose alors sur la représentation des associations binaires  $A \rightarrow O$ . Cependant, quand l'animal apprend des associations instrumentales qui sont en compétition dans deux contextes différents, et que donc l'attention au contexte est nécessaire en permanence pour distinguer les différentes associations en fonction du lieu, l'hippocampe ventral est recruté. Ce dernier permet de segmenter des associations similaires dans des contextes différents au cours d'un apprentissage répété. Ici, l'hippocampe ventral est nécessaire pour lier les différentes associations  $A \rightarrow O$  spécifiques aux différents contextes pendant l'entraînement.

De façon similaire, pendant la dégradation, l'hippocampe ventral est recruté pour encoder la valeur prédictive du contexte, afin de distinguer l'identité de la récompense obtenue gratuitement, permettant de mettre à jour la représentation de l'association instrumentale qui partage la même récompense.

## ***ii. Un rôle commun pour la récupération contextuelle***

Alors que seul l'hippocampe ventral est impliqué dans l'encodage des associations comprenant un élément contextuel, nos travaux montrent que l'hippocampe ventral et dorsal sont tous les deux impliqués dans la récupération de ces apprentissages contextuels. L'inhibition pendant le test de ces deux sous-régions empêche la récupération des associations pavloviennes C-O (Chapitre II) et des associations instrumentales hiérarchiques contexte-(A→O) (Chapitre III, expérience 2b). Ces résultats sont en accord avec la littérature concernant le conditionnement contextuel à la peur (Corcoran et Maren, 2001 ; Hobin et al., 2006) qui démontre que ces deux sous régions sont impliquées dans la capacité du contexte à prédire si un CS est associé ou non à un US. Le contexte est souvent considéré comme un facilitateur de la récupération de la mémoire (Maren et Holt., 2000 ; Maren et al., 2013), permettant de discriminer des apprentissages parallèles en fonction du contexte dans lequel ils se situent. Cette fonction « *d'occasion setter* » permet de donner du sens aux événements en fonction du lieu dans lequel ils se réalisent. Elle a été longtemps étudiée dans le conditionnement à la peur, particulièrement avec le *renewal* d'une réponse à la peur après l'extinction d'une association indice-choc électrique.

Dans ce cadre, le contexte permet de définir si le CS prédit l'occurrence de l'US ou non en fonction du lieu où le CS est testé. L'inhibition de l'hippocampe ventral et dorsal a démontré que ces deux structures sont nécessaires pour la récupération contextuelle permettant de distinguer dans quel contexte le CS est prédictif ou non de l'US (Corcoran et Maren, 2001 ; Hobin et al., 2006). Il n'est donc pas étonnant de constater que l'inhibition de ces deux sous-régions perturbe la récupération d'une mémoire contextuelle, permettant de savoir quel contexte prédit l'identité de la

récompense disponible (Chapitre II) ou les différentes associations  $A \rightarrow O$  en vigueur (Chapitre III, expérience 2b).

L'un des résultats frappant de notre travail concerne l'effet opposé au test entre la dégradation de la contingence et la dévaluation contextuelle pavlovienne. Alors que l'hippocampe ventral et dorsal sont nécessaires au test pour récupérer les différentes associations C-O, ni l'un ni l'autre ne sont nécessaires pour retrouver l'association  $A \rightarrow O$  dégradée. En effet, leur inhibition au test de dégradation n'induit pas de déficit (les rats sélectionnent toujours préférentiellement l'action non dégradée). Il semble donc qu'une fois que la dégradation a pu être intégrée, l'association C-O (et donc l'activité hippocampique) n'est plus nécessaire. Ce résultat est théoriquement intéressant car il suggère que l'apprentissage contextuel n'exerce pas d'effet inhibiteur sur l'association instrumentale. Si tel était le cas, on s'attendrait à une altération de la sensibilité à la dégradation lorsque l'hippocampe ventral ou dorsal sont inhibés pendant le test instrumental, car l'inhibition de ces structures entraverait la récupération de l'association C-O, ce qui "rétablirait" la contingence  $A \rightarrow O$  dégradée. Cela implique que potentiellement, les associations action-récompense et contexte-récompense ne sont pas seulement en compétition pour le "contrôle" dans la prédiction de la distribution de la récompense, mais plutôt que le renforcement de l'association contexte-récompense pendant la dégradation entraîne une réévaluation ou un affaiblissement de l'association action-récompense qui partage la même récompense.

Cette interprétation est en accord avec une étude récente montrant que la dégradation de contingence entraîne un affaiblissement de l'association initiale action-récompense (Crimmins et al., 2022). Dans cette étude, Crimmins et collègues (2002) ont entraîné des rats à pousser un levier vertical vers la droite ou vers la gauche, les deux actions entraînant la distribution de deux récompenses distinctes. À la suite de cet apprentissage instrumental, l'une des deux associations a été dégradée. À la suite de cette dégradation, l'effet de dévaluation sur les deux actions a été testé. De façon intéressante, seulement l'action qui n'avait pas été dégradée, était sensible à la dévaluation (les rats réalisaient moins cette action spécifiquement lorsque la récompense dévaluée était celle qui était associée à cette action) alors que

l'association qui avait été dégradée, ne présentait pas de différence entre la condition dévaluée ou non dévaluée. Cela suggère que la dégradation avait érodé l'apprentissage instrumental précédent lié à cette action spécifiquement (Crimmins et al., 2022).

Ici, nous pouvons voir que la dégradation de contingence exerce une influence sur un apprentissage précédent qui diffère par rapport à d'autres formes d'interférence rétroactive, comme l'extinction. L'extinction est considérée comme l'apprentissage d'une nouvelle association « CS-no US » ou « action-no outcome » qui ne supprime pas l'ancien apprentissage associatif mais va plutôt l'inhiber dans le contexte où l'extinction a eu lieu (Bouton, 2004 ; Maren et al., 2013). Ici au contraire, la dégradation semble affaiblir ou réévaluer l'apprentissage initial  $A \rightarrow O$ .

### ***iii. Interaction entre apprentissage instrumental et contextuel***

Nous venons de voir que l'hippocampe, en particulier ventral, est nécessaire aux apprentissages contextuels mais pas instrumentaux. De ce fait, nos résultats nous ont amené à nous poser la question sur le lieu de la mise à jour de l'association instrumentale, pendant la dégradation de contingence. Durant cette phase, l'acquisition de l'association contexte-récompense doit pouvoir interagir avec l'association instrumentale préalablement apprise pour pouvoir la réévaluer. Or l'hippocampe n'est pas impliqué dans l'apprentissage initial des associations binaires  $A \rightarrow O$ . C'est en partant de ce postulat que nous nous sommes intéressés au rôle des connections anatomiques privilégiées de l'hippocampe ventral avec d'autres structures impliquées dans l'encodage des actions dirigées vers un but. Contrairement à l'hippocampe dorsal, l'hippocampe ventral possède des projections directes avec des structures impliquées dans les actions dirigées, comme le cortex préfrontal médian ou l'amygdale (Ciocchi et al., 2015).

Nous avons donc émis l'hypothèse que les informations contextuelles encodées par l'hippocampe ventral interagissaient avec l'apprentissage instrumental dans une autre structure qui serait responsable de la réévaluation de l'association  $A \rightarrow O$ . Le cortex préfrontal médian (mPFC), et particulièrement la région prélimbique (PL) du

mPFC, a été fortement impliqué dans les apprentissages instrumentaux ainsi que dans la mise à jour des contingences instrumentales lors d'une dégradation (Corbit et Balleine, 2003 ; Naneix et al., 2009 ; Coutureau et al., 2012 ; Swanson et al., 2017). Nous savons que seuls les neurones pyramidaux de la partie ventrale de l'hippocampe (vHPC) projettent directement vers le mPFC (Dégenétais et al., 2003 ; Dembrow et al., 2010 ; Liu et Carter, 2018). Spécifiquement, la région CA1 et le subiculum ventral projettent fortement vers cette structure, y compris le PL (Jay et Witter, 1991 ; Vertes, 2006, Jin et Maren, 2015a). De plus, la voie vHPC→mPFC a été impliquée dans la modulation contextuelle de l'expression de la peur conditionnée (Orsini et al., 2011 ; Jin et Maren, 2015a, Wang et al., 2016 ; Twining et al., 2020 ; Cohen et Meyer, 2020). Par exemple, à l'aide d'une approche lésionnelle de déconnection de l'hippocampe ventral et du PL, Orsini et collègues (2011) ont démontré que l'interaction fonctionnelle entre ces deux structures était nécessaire pour identifier quel contexte était prédictif d'un stimulus inconditionnel aversif.

Pour ces raisons, nous avons suspecté un rôle pour ces connections anatomiques lors de la dégradation de contingence instrumentale. Plusieurs approches auraient pu être utilisées afin de cibler cette voie anatomique. Nous avons décidé d'utiliser une méthode spécifique qui nous a permis d'inhiber localement dans le mPFC, les terminaisons des neurones infectés par le DREADD inhibiteur dans l'hippocampe ventral. Nous aurions pu utiliser une autre approche permettant d'inhiber les corps cellulaires de ces mêmes neurones. Nous avons précédemment, au sein de l'équipe, validé cette autre stratégie à double virus qui permet aussi d'inhiber sélectivement une voie de projection (Morceau\*, Piquet\* et al., 2019 ; Publication 3). Pour cela, il faut injecter un vecteur viral rétrograde portant la Cre-recombinase dans une structure A (ici le mPFC). Cette Cre-recombinase va migrer par transport rétrograde dans les axones des neurones qui projettent vers cette structure cible, et va atteindre les corps cellulaires des neurones localisés dans une autre structure B (ici, l'hippocampe ventral). Dans cette structure B, il faut injecter un deuxième vecteur viral qui porte un DREADD inhibiteur dépendant de la Cre-recombinase. Ainsi, seuls

les neurones infectés par le DREADD et la Cre-recombinase exprimeront les récepteurs artificiels hM4Di.

Cependant, cette méthode est moins spécifique car elle cible aussi les neurones à projections multiples. C'est pour cette raison que nous avons opté pour une stratégie qui intervient au niveau des terminaisons dans le mPFC car certains neurones de l'hippocampe ventral sont des neurones à projections doubles (ou triples), vers le PL et l'amygdale basale (BA) (et le nucleus accumbens). Si nous avons utilisé l'approche à double virus, nous n'aurions pas pu être certains que les déficits observés étaient dus à l'inhibition des projections de l'hippocampe ventral spécifiquement vers le mPFC, mais auraient pu être liés aux neurones projetant vers plusieurs structures. En effet, ces neurones à projections multiples sont impliqués dans la régulation contextuelle d'autres comportements (Ishikawa et Nakamura, 2006, Jin et Maren, 2015a ; Cioocchi, 2015 ; Kim et Cho, 2017). Pour ces raisons, notre méthode nous semblait être actuellement la plus spécifique pour inhiber seulement les terminaisons des neurones dans la structure cible (le mPFC), sans interférer avec l'activité des neurones qui projettent aussi vers d'autres structures.

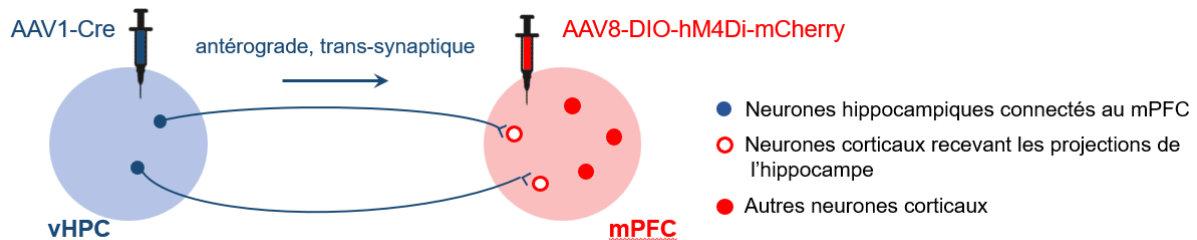
Nous avons constaté que l'inhibition de cette voie, pendant l'entraînement à la dégradation, rendait les rats insensibles à la dégradation lors du test (sans CNO). De plus, l'inhibition de cette voie pendant l'apprentissage des associations contexte-récompense abolissait également la capacité des rats à utiliser le contexte pour prédire l'identité de la récompense au test (sans CNO). Ces résultats confirment que l'hippocampe ventral encode et transmet les informations contextuelles au mPFC pendant la dégradation de la contingence et, potentiellement, que le mPFC supervise la mise à jour des associations A-O. Cela suggère que les représentations contextuelles encodées dans la partie ventrale de l'hippocampe sont entrelacées avec l'apprentissage initial A→O dans le mPFC dorsal lors de la dégradation de contingence instrumentale. Cette idée que l'hippocampe ventral met à jour le mPFC avec des informations contextuelles a été récemment étudiée. L'inhibition optogénétique des terminaisons hippocampiques dans le PL a révélé que la communication directe entre ces deux structures pendant l'entraînement est nécessaire pour la mémoire de peur

contextuelle. Cela suggère que l'hippocampe ventral met continuellement à jour le PL avec l'état contextuel actuel de l'animal (Twining et al., 2020 ; Cohen et Meyer, 2020). Ces observations soutiennent un rôle essentiel de la voie vHPC→mPFC pour la transmission des informations contextuelles lors de la dégradation. Même si nous ne l'avons pas testé ici, une fois que la dégradation est acquise, l'inhibition de cette voie, spécifiquement lors du test, ne devrait pas entraîner de déficit car la représentation de l'association action-récompense a déjà été réévaluée.

Ces résultats suggèrent que les neurones du mPFC collectent les informations contextuelles provenant de l'hippocampe ventral pour réévaluer l'association instrumentale précédemment apprise. En se basant sur cette hypothèse, une autre stratégie, parallèle à la nôtre, serait de viser ces neurones corticaux qui reçoivent les projections de l'hippocampe ventral. Pour cela, il est possible d'utiliser des vecteurs viraux récemment développés qui ont pour particularité un tropisme antérograde et trans-synaptique (injecté dans une région A qui projette vers B, il pourra franchir la synapse pour infecter les neurones en B) (Zingg et al., 2017 ; 2020 ; 2022) (Figure 20). Pour réaliser cette procédure, il est nécessaire d'injecter un vecteur viral AAV1 portant la Cre-recombinase dans l'hippocampe ventral, qui pourra migrer le long des projections des cellules hippocampiques et franchir la synapse pour infecter les neurones corticaux du mPFC. De plus, un deuxième vecteur viral, qui porte un DREADD inhibiteur dont l'expression est dépendante de la Cre-recombinase, doit être injecté dans le mPFC. Théoriquement, seuls les neurones corticaux, recevant les projections de l'hippocampe ventral, exprimeraient le DREADD inhibiteur et pourraient donc être inhibés temporairement pendant la dégradation par l'injection périphérique d'un ligand exogène (CNO ou DCZ).

Si l'inhibition de ces neurones, seulement pendant la dégradation, induit des résultats similaires à ceux que nous avons observés, cela nous permettrait de confirmer que ce sont bien les neurones corticaux recevant les informations encodées par l'hippocampe ventral, qui sont nécessaires à la réévaluation de l'apprentissage initial A→O lors de cette dégradation. Idéalement, une expérience contrôle serait de pouvoir cibler tous les neurones du mPFC, exceptés ceux qui reçoivent les projections

directes de l'hippocampe ventral (les neurones rouges pleins dans la Figure 20). D'un point de vue conceptuel, l'inhibition de ces neurones lors de la dégradation, pourrait ne pas induire de déficit, car la réévaluation de l'association  $A \rightarrow O$  serait soutenue par les neurones ciblés par l'hippocampe ventral.



**Figure 20** : Représentation schématique de l'approche permettant d'inhiber les neurones corticaux (mPFC), recevant les projections de l'hippocampe ventral (vHPC). Pour cela, il faut injecter un vecteur viral AAV8 portant un DREADD inhibiteur (hM4Di) et dépendant de la Cre-recombinase (Cre) dans le mPFC ainsi qu'un vecteur viral AAV1 antérograde et trans-synaptique qui porte la Cre-recombinase dans le vHPC. Théoriquement, seuls les neurones corticaux, qui ont été infectés par les deux vecteurs, exprimeront le DREADD inhibiteur et pourront être temporairement inhibés par l'injection en périphérie d'un ligand exogène spécifique.

Cependant, une question reste en suspens : est-ce que ce sont les mêmes neurones qui sont impliqués dans l'apprentissage initial des associations  $A \rightarrow O$  et qui sont aussi responsables de leur mise à jour lors de la dégradation ? Autrement dit, est-ce que les neurones corticaux essentiels à l'apprentissage des associations instrumentales sont ceux qui reçoivent les projections de l'hippocampe ventral ?

Pour répondre à cette question, il serait intéressant de « taguer » ces neurones corticaux lors de l'apprentissage instrumental. Bien que complexe, cette stratégie existe chez le rat transgénique *Fos-lacZ* grâce aux « *Daun02* » permettant de labéliser les neurones actifs durant un apprentissage spécifique (Koya et al., 2016). Une fois que ces neurones responsables de l'encodage des associations sont *tagués*, si leur inhibition durant la dégradation élimine l'effet de dégradation, alors on peut en conclure que ce sont les mêmes neurones qui sont responsables à la fois de l'encodage et de la réévaluation des associations  $A \rightarrow O$ . De plus, il serait aussi important de savoir si

ces neurones *tagués* sont aussi ceux qui reçoivent les projections de l'hippocampe ventral. Si notre hypothèse consistant à dire que l'apprentissage contextuel (dépendant de l'hippocampe ventral) affaiblit ou réévalue l'apprentissage instrumental initial, alors l'activité de ces neurones corticaux devrait être modifiée du fait des informations contextuelles fournies par l'hippocampe ventral lors de la dégradation.

### **D'autres voies de projections ?**

Les relations réciproques entre l'hippocampe ventral et l'amygdale basale (BA) ont été particulièrement importantes dans le développement de l'idée selon laquelle l'hippocampe ventral était impliqué dans la régulation des émotions et des réponses au stress (Moser et Moser, 1998 ; Fanselow et Dong, 2010). Dans le conditionnement à la peur, la BA est essentielle pour l'apprentissage des associations CS-US et la production d'une réponse à la peur (Phillips et LeDoux, 1992). De plus, les projections de l'hippocampe ventral vers l'amygdale sont particulièrement importantes pour la régulation contextuelle des réponses à la peur conditionnées (Maren et Fanselow, 1995 ; Orsini et al., 2011 ; Jin et Maren, 2015a ; Xu et al., 2016). Concernant les comportements dirigés vers un but, des lésions de l'amygdale basolatérale altèrent la sensibilité à la dévaluation de la récompense du fait d'une incapacité à relier les caractéristiques sensorielles des récompenses à leur valeur motivationnelle (Balleine et al., 2003 ; Ostlund et Balleine, 2008). Cependant, il a été aussi montré que la BA était nécessaire lors de la dégradation de contingence (Balleine et al., 2003). La voie vHPC→BA pourrait être impliquée dans la sensibilité à la dégradation de contingence, et bien que les déficits liés à l'inhibition de cette voie puissent être similaires à ceux que nous avons obtenus avec l'inhibition de la voie vHPC→mPFC, les processus sous-jacents pourraient être différents mais complémentaires. La voie vHPC→BA pourrait être nécessaire pour déterminer l'identité de la récompense distribuée de façon non contingente, permettant par la suite d'identifier l'association action-récompense à réévaluer.

De plus, les neurones à projection double vers le mPFC et la BA sont particulièrement actifs lors d'une tâche nécessitant un apprentissage contextuel. Alors qu'ils sont moins nombreux que des neurones à projection unique, ces neurones à double projection avec des collatérales vers le PL et le BA sont plus susceptibles d'être recrutés que les neurones projetant uniquement vers le PL ou le BA (Jin et Maren, 2015a), suggérant qu'ils sont particulièrement importants pour synchroniser l'activité entre ces deux structures. Ces neurones à double projection pourraient donc être essentiels lors de la dégradation pour identifier la récompense obtenue gratuitement afin de réévaluer l'association instrumentale qui partage la même récompense.

### **Quelle(s) voie(s) pour le contrôle contextuel hiérarchique ?**

Une question, qui n'a pas été adressée dans ces travaux, concerne les interactions fonctionnelles entre l'hippocampe et d'autres structures cérébrales lors du contrôle contextuel hiérarchique. Bien que nous ayons montré un rôle pour la voie vHPC→mPFC dans l'apprentissage contextuel nécessaire à la dégradation de contingence, nous n'avons pas ciblé cette communication fonctionnelle dans la fonction de modulation du contexte. Il est tout à fait possible que cette interaction soit aussi nécessaire dans ce cas-là, même si les raisons peuvent être différentes. Dans un apprentissage contextuel hiérarchique, les différentes associations  $A \rightarrow O$  se forment en parallèle et le contexte permet de signaler quelles associations sont à l'œuvre en fonction du lieu. Le rôle de la connectivité entre l'hippocampe ventral et le mPFC pour ce genre d'apprentissage modulateur a déjà été démontré dans le conditionnement à la peur (Orsini et al., 2011 ; Maren et al., 2013 ; Jin et Maren, 2015a), où le contexte est nécessaire pour lever l'ambiguïté concernant la relation entre le CS et l'US (CS-US vs CS-no US). Ces connections pourraient être nécessaires afin de retrouver les différentes associations action-récompense en vigueur dans un contexte donné afin de pouvoir sélectionner l'action menant à la récompense non dévaluée.

Une autre possibilité concerne les projections directes de l'hippocampe ventral vers le cortex orbitofrontal latéral (IOFC). Bien que ce dernier ne soit pas nécessaire pour apprendre les associations A→O (Parkes et al., 2018 ; Ostlund et Balleine, 2007 ; Panayi et Killcross, 2018), il joue un rôle important dans la partition d'associations A→O concurrentes, qui se développent lorsqu'une action est associée à plus d'une récompense (Parkes et al., 2018 ; Fresno et al., 2019 ; Cerpa et al., 2023). Il est proposé que le IOFC intègre une multitude d'informations, y compris l'entrée de l'hippocampe ventral (Wikenheiser et al., 2017) pour encoder la structure de l'environnement et pour désambiguïser les représentations d'états de tâches similaires (Bradfield et al., 2020 ; Wilson et al., 2014). Dans une tâche avec une structure hiérarchique, où le contexte dicte les associations A→O en vigueur, la région ventrale de l'hippocampe peut fournir à l'OFC des informations contextuelles pour partitionner les associations A→O distinctes et déterminer l'état actuel de la tâche afin de guider le comportement.

#### ***iv. A la recherche des frontières du contrôle contextuel sur les comportements dirigés vers un but***

Dans cette thèse, nous nous sommes concentrés sur deux fonctions exercées par le contexte sur les comportements dirigés vers un but provenant des théories de l'apprentissage. Cependant, d'autres fonctions ont été documentées.

L'équipe de Mark Bouton s'est intéressée ces dernières années au rôle du contexte sur les performances instrumentales, particulièrement sur l'extinction et l'effet de *renewal* (Rosas et al., 2013 ; Bouton et Todd, 2014). Bien que ces chercheurs aient observé que cet effet se produit lorsque le contexte est modifié après l'extinction, car la réponse instrumentale est libérée de l'inhibition spécifique du contexte d'extinction (comme observé pour le conditionnement pavlovien), ils ont mis en évidence que tout changement de contexte entraîne toujours une dépression de la performance instrumentale, quelles que soient les conditions. Cette observation concorde avec nos résultats du Chapitre III, expérience 2a et 2b. Les rats testés dans des nouvelles cages

de conditionnement ont une performance inférieure à celle qu'ils ont quand ils sont testés dans leur cage d'entraînement.

Ce « **context switch effect** » semble spécifique aux réponses instrumentales (il ne s'observe généralement pas avec le conditionnement pavlovien, où la réponse au CS se transfère de façon similaire entre contextes). L'hypothèse proposée par Bouton et Todd (2014), selon laquelle le contexte possède une influence excitatrice sur la performance d'une réponse instrumentale, s'accorde avec nos observations. Cependant, nos résultats tendent à démontrer que le manipulandum (le levier) lui-même pourrait provoquer cette influence excitatrice. Dans les comportements instrumentaux, les informations liées à l'objet de l'action, semblent être intégrées à la représentation de l'association instrumentale. C'est ce que nous appelons l'affordance, qui peut être définie comme les caractéristiques d'un objet permettant à son utilisateur de savoir comment l'utiliser (Rosas et al., 2013 ; Bouton et Todd, 2014). De plus, certains théoriciens (Gaver, 1991) évoquent l'affordance perceptible comme le fait qu'un objet permet une action mais aussi la suggère. Ce sont ces caractéristiques qui permettent aux animaux de savoir comment utiliser le levier pour obtenir une récompense.

Lorsque cet objet ou manipulandum est changé, la performance chute. Il a été proposé que cet effet d'affordance soit lié au contexte : il permettrait aux animaux de savoir comment utiliser l'objet de l'action (Bouton et Todd, 2014). De ce fait, à chaque fois que le contexte change, une diminution de la performance est observée car cette affordance est réduite. Cependant, dans un changement de contexte, l'objet de l'action (le levier) est lui aussi différent. Bien qu'ils soient similaires, les leviers des différentes cages de conditionnement sont physiquement différents. Il est donc possible que cet effet d'affordance soit porté par le levier lui-même. Pour soutenir cette idée, nous pouvons observer indirectement dans nos travaux du chapitre III que l'inhibition de l'hippocampe n'abolit pas « l'effet de changement de contexte » quand les rats sont testés hors de leurs cages d'entraînement (on observe toujours une diminution générale de la performance) (Chapitre III, expérience 2b).

Le fait que l'inhibition de l'hippocampe n'influence pas ce « *context switch effect* » pose donc la question de l'origine de cet effet : est-ce lié au contexte ou à l'objet de l'action ? Pour répondre à cette question, d'un point de vue très théorique, il serait intéressant d'observer les performances instrumentales (sans manipulation de l'activité de l'hippocampe) soit en testant les rats dans leur cage d'entraînement mais en changeant l'objet de l'action (un levier similaire mais physiquement différent, condition 1), soit en testant les rats dans des cages différentes (contextes différents) mais en conservant les mêmes leviers physiques dans ce deuxième contexte (condition 2). Si les performances diminuent dans la condition 1 mais se conservent dans la condition 2, alors le « *context switch effect* » est sûrement dû aux propriétés spécifiques de l'objet de l'action. Cependant, si les performances restent stables dans la condition 1 et diminuent dans la condition 2, alors cet effet est donc bien lié au contexte. Bien entendu, une troisième hypothèse est possible, où une diminution des performances s'observe dans les deux conditions, démontrant que, à la fois le manipulandum et le contexte, exercent une influence sur la performance.

Enfin, il existe un dernier exemple dans lequel le contexte semble influencer les comportements dirigés vers un but. Ceci est particulièrement visible lorsque ces contextes ont été précédemment associés à des événements très forts sur le plan émotionnel, comme l'obtention d'alcool ou de méthamphétamine (Ostlund et al., 2010 ; Furlong et al., 2018). Par exemple, dans une étude, les animaux apprennent à associer un contexte avec l'injection d'éthanol et un autre avec l'injection de saline (contexte contrôle). À la suite de cela, les rats ont appris deux associations A→O spécifiques dans un troisième contexte neutre (Ostlund et al., 2010). Finalement, les rats ont réalisé un test de dévaluation dans les deux premiers contextes (ceux associés soit à l'injection d'alcool, soit à l'injection de saline). Les résultats ont montré que les rats ont été capables de diminuer sélectivement l'action qui était associée à la récompense dévaluée dans le contexte contrôle. Cependant, ils étaient déficients lorsqu'ils étaient testés dans le contexte associé à l'alcool, comme démontré par des performances similaires sur les deux actions, quelle que soit la valeur actuelle de leurs récompenses respectives.

Ces résultats tendent à démontrer que les contextes, associés à des événements très marquants émotionnellement, perturbent la capacité des rats à mettre en place un comportement dirigé vers un but et vont plutôt promouvoir un comportement habituel qui est dépendant d'associations S-R et non A→O. Or il a été démontré que, par exemple, la consommation d'alcool perturbait l'activité des cellules de l'hippocampe ventral et que cette région est nécessaire dans la régulation de la consommation d'alcool (Mira et al., 2020 ; Griffin et al., 2023 ; Bryant et al., 2023). De plus, l'expression d'un comportement habituel est dépendante du contexte (Bouton, 2021) suggérant que l'effet délétère de l'alcool sur l'hippocampe ventral pourrait promouvoir le développement ou l'expression pathologique d'un comportement basé sur des associations S-R (habitudes) et non A→O (actions dirigées). Ici nous sommes donc à la frontière entre contexte externe et contexte interne et l'hippocampe ventral pourrait être un élément clé permettant de réunir ces deux mondes.

Nous venons de voir que le contexte, bien que longtemps ignoré dans l'étude des comportements dirigés vers un but, joue plusieurs rôles essentiels permettant de mettre en place un comportement adaptatif. Ces apprentissages contextuels permettent de sélectionner préférentiellement des actions en fonction de leur relation causale avec leur conséquence associée. Le contexte peut aussi permettre de signaler les différentes associations disponibles quand l'animal fait face à des situations conflictuelles, et il est particulièrement important, en début d'apprentissage, pour retrouver des associations spécifiques. Enfin, il devient aussi essentiel lorsqu'il accueille des événements particulièrement forts sur le plan émotionnel. De plus, l'hippocampe, particulièrement ventral, semble être une structure clé se situant potentiellement à l'intersection de toutes ces fonctions adaptatives.

## CONCLUSION

---

Dans cette thèse, nous avons vu que le contexte peut exercer différentes fonctions sur les comportements dirigés vers un but et nous avons mis en évidence que l'hippocampe, particulièrement sa partie ventrale régule différentes fonctions contextuelles qui permettent l'expression d'un comportement adaptatif. Bien que ces résultats démontrent un rôle distinct entre les différents pôles de l'hippocampe, il est probable que ces deux sous-régions soient complémentaires plutôt qu'unitaires. Peu d'études se sont intéressées au rôle fonctionnel des interactions entre l'hippocampe dorsal et ventral. A ma connaissance, une seule étude a montré que le flux d'informations le long de l'axe dorso-ventral de l'hippocampe est une composante importante du fonctionnement normal de cette structure (Lee et al., 2019). Dans cette étude, ils ont montré que la déconnection contralatérale de l'hippocampe dorsal et ventral entraînait des déficits similaires à l'inhibition bilatérale de l'hippocampe dorsal ou ventral dans une tâche spatiale de *water maze*, suggérant que l'hippocampe dorsal et ventral interagissent fonctionnellement.

Les propriétés de l'hippocampe dorsal, ainsi que sa relation privilégiée avec les cortex sensoriels, semblent permettre le développement d'une représentation rapide des environnements physiques. Par la suite, l'hippocampe ventral permet graduellement d'intégrer à ces représentations précises, une signification comportementale afin de différencier entre divers environnements, des stratégies comportementales différentes. De plus, l'hippocampe ventral, étant anatomiquement connecté avec d'autres structures impliquées dans ces comportements dirigés vers un but, semble particulièrement bien placé pour relayer ces informations contextuelles à diverses régions cérébrales cibles, permettant de s'adapter aux différentes situations auxquelles le sujet fait face.

## **ANNEXE : PUBLICATION 3**

---



# Targeting Reciprocally Connected Brain Regions Through CAV-2 Mediated Interventions

Sarah Morceau<sup>1,2†</sup>, Robin Piquet<sup>1,2†</sup>, Mathieu Wolff<sup>1,2\*</sup> and Shauna L. Parkes<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>CNRS, INCIA, UMR 5287, Bordeaux, France, <sup>2</sup>Université de Bordeaux, INCIA, UMR 5287, Bordeaux, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Ildikó Rácz,  
Universitätsklinikum Bonn, Germany

### Reviewed by:

Gonzalo Flores,  
Meritorious Autonomous University of  
Puebla, Mexico  
Anthony E. Pickering,  
University of Bristol, United Kingdom

### \*Correspondence:

Mathieu Wolff  
mathieu.wolff@u-bordeaux.fr  
Shauna L. Parkes  
shauna.parkes@u-bordeaux.fr

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work

**Received:** 15 February 2019

**Accepted:** 26 November 2019

**Published:** 10 December 2019

### Citation:

Morceau S, Piquet R, Wolff M and  
Parkes SL (2019) Targeting  
Reciprocally Connected Brain  
Regions Through CAV-2 Mediated  
Interventions.  
*Front. Mol. Neurosci.* 12:303.  
doi: 10.3389/fnmol.2019.00303

An important issue in contemporary neuroscience is to identify functional principles at play within neural circuits. The reciprocity of the connections between two distinct brain areas appears as an intriguing feature of some of these circuits. This organization has been viewed as “re-entry,” a process whereby two or more brain regions concurrently stimulate and are stimulated by each other, thus supporting the synchronization of neural firing required for rapid neural integration. However, until relatively recently, it was not possible to provide a comprehensive functional assessment of such reciprocal pathways. In this Brief Research Report, we highlight the use of a chemogenetic strategy to target projection-defined neurons in reciprocally connected areas through CAV-2 mediated interventions in the rat. Specifically, we targeted the bidirectional pathways between the dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) and the mediodorsal thalamus, as well as those connecting the insular cortex (IC) and the basolateral complex of the amygdala (BLA). These data showcase the usefulness of CAV-2-related strategies to address circuit-level issues. Moreover, we illustrate the inherent limitation of Cre-dependent adeno-associated viruses (AAVs) with “leaked” expression of the gene of interest in the absence of Cre and highlight the need for appropriate control conditions.

**Keywords:** neural circuits, DREADD, prefrontal cortex, thalamus, insular cortex, basolateral amygdala

## INTRODUCTION

A fundamental challenge for systems neuroscience is to connect structure to function. This becomes more difficult when considering distributed neural circuits with complex connectivity. One particularly intriguing feature of many distributed neural circuits is the reciprocity of the connections between two of their key elements. Functionally, an influential account posits that this organization enables re-entry, a process whereby two or more brain regions concurrently stimulate and are stimulated by each other, thus supporting the synchronization of neural firing required for rapid neural integration (Edelman and Gally, 2013). This account assumes global functions for reciprocal pathways such as categorizing sensory inputs, manipulating mental constructs and generating motor commands (Edelman and Gally, 2013; Wolff and Vann, 2019) but does not address the directionality of the exchanges within such “re-entrant” pathways. The aim of this Brief Research Report is to highlight the versatility of a CAV2-mediated strategy

to target projection-defined neurons in reciprocally connected areas. We provide two such examples by using the CAV2-Cre vector and a Cre-dependent adeno-associated virus (AAV) carrying an inhibitory Designer Receptor Activated by Designer Drugs [DREADDs; hM4D(Gi); Armbruster et al., 2007] to target a thalamocortical circuit and the reciprocal connections between the gustatory portion of the insular cortex (IC) and the basolateral complex of the amygdala (BLA; Sripanidkulchai et al., 1984; McDonald, 1998; Yamamoto, 2006). Finally, we illustrate the known problem of Cre-independent transgene expression (e.g., Sjulson et al., 2016) at commonly used titrations to highlight the need for systematic control conditions in these types of interventions.

## METHODS

We used an AAV carrying a floxed inhibitory DREADD receptor (hM4Di; Armbruster et al., 2007) and the retrograde CAV-2 vector (Junyent and Kremer, 2015) carrying the Cre recombinase to selectively express the inhibitory receptor in neurons based on their anatomical connectivity. First, we targeted the reciprocal connections between the mediodorsal thalamus (MD) and the dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC), as shown in **Figures 1A,D**. Then, in a separate group of rats, we targeted the bidirectional pathways between the IC and the BLA, as shown in **Figures 2A,D**.

## Animals and Housing Conditions

Twenty-four male Long Evans rats weighing 275 g to 300 g at surgery were obtained from Centre d'Élevage Janvier (France). Housing conditions were the same as previously described (Alcaraz et al., 2018; Parkes et al., 2018), in accordance with current laws and policies (French Council directive 2013-118, February 1, 2013 and European directive 2010-63, September 22, 2010). The experimental protocols received approval #5012053-A from the local Ethics Committee on December 7, 2012. Six rats were used to assess connections between the MD and the dmPFC (three for MD-to-dmPFC and three for dmPFC-to-MD connections) and six others to assess the insular-BLA circuit (three for IC-to-BLA and three for BLA-to-IC connections). Another set of 12 rats was used to generate the different control conditions (three for each titer conditions for single AAV injections and another three to test the IC-to-BLA projection with the most diluted AAV condition).

## Surgery

Rats were anesthetized and prepared for stereotaxic surgery, as previously described (see Alcaraz et al., 2018; Parkes et al., 2018). For the thalamocortical circuit, CAV-2 and AAV were pressure injected (Picospritzer, General Valve Corporation, Fairfield, NJ, USA) into the brain through a glass micropipette (outside diameter: around 100  $\mu\text{m}$ ) and polyethylene tubing. In all cases, the needle was left in place 5 min after injection before slow retraction.

To target the MD-to-dmPFC pathway, 1  $\mu\text{l}$  of  $1 \times 10^9$  genomic copies/ $\mu\text{l}$  (gc/ $\mu\text{l}$ ) of CAV2-Cre (Biocampus PVM, Montpellier, France) was injected bilaterally in the dmPFC at

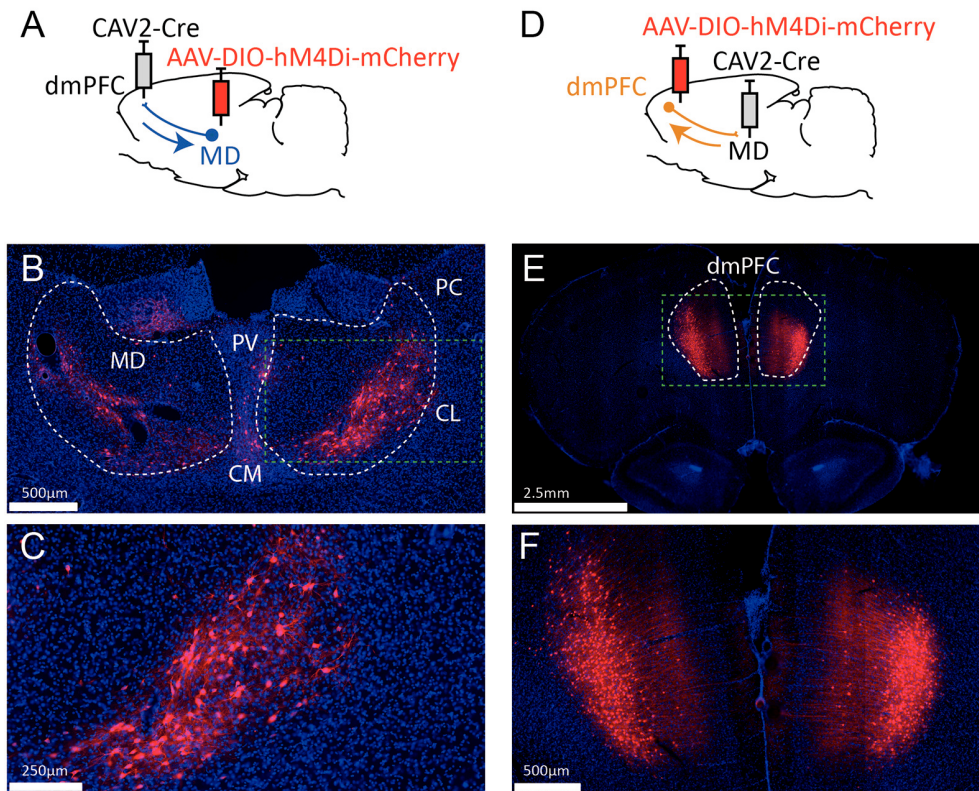
the following coordinates (in mm from Bregma): AP +3.2, ML  $\pm 0.6$ , DV  $-3.4$  mm. In the same surgery session, 1  $\mu\text{l}$  of  $1 \times 10^9$  gc/ $\mu\text{l}$  of AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry (UNC Vector Core, Chapel Hill, NC, USA) was injected bilaterally in MD at the following coordinates: AP  $-2.6$ , ML  $\pm 0.7$  and DV  $-5.6$ . To target the dmPFC-to-MD pathway in a separate group of rats, virus injections were reversed, i.e., CAV-2 in the MD and AAV in the dmPFC. All injection parameters were the same, except for the mediolateral coordinates of AAV injection in the dmPFC, which were set at  $\pm 0.8$  mm, to preferentially target cortical layers V and VI that project to the MD.

For the temporocortical circuit, CAV2 and AAV were microinjected (UMP3-1 and Micro4 Controller, World Precision Instruments) *via* a 10  $\mu\text{l}$  NanoFil syringe with a blunt, 33 G needle. To target the BLA-to-IC pathway (**Figure 2A**), 0.25  $\mu\text{l}$  of  $1.21 \times 10^{12}$  gc/ $\mu\text{l}$  of AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry (Addgene plasmid, Viral Vector Production Unit, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain) was injected bilaterally in BLA at two sites (in mm from Bregma): AP  $-2.0$ , ML  $\pm 4.6$ , DV  $-8.7$  and AP  $-3.0$ , ML  $\pm 5.0$ , DV  $-8.7$ . In the same surgery session, 1  $\mu\text{l}$  of  $1 \times 10^9$  gc/ $\mu\text{l}$  of CAV2-Cre (Biocampus PVM, Montpellier, France) was injected bilaterally at two sites in IC (in mm from Bregma): AP +0.7, ML  $\pm 5.5$ , DV  $-7.4$  and AP +1.7, ML  $\pm 5.0$ , DV  $-7.0$ . To target the IC-to-BLA pathway, virus injections were reversed, i.e., CAV-2 in BLA and AAV in IC (**Figure 2B**).

To determine the extent of Cre-independent viral expression, we also injected AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry (Addgene, Cambridge, MA, USA) alone at three titrations in another set of rats. The IC-to-BLA pathway was selected for this control condition. We therefore injected 1  $\mu\text{l}$  of  $1.21 \times 10^{12}$  gc/ $\mu\text{l}$ ,  $4.8 \times 10^{11}$  gc/ $\mu\text{l}$  or  $4.8 \times 10^{10}$  gc/ $\mu\text{l}$  at two sites in the IC. We then tested whether the weakest AAV titration ( $4.8 \times 10^{10}$  gc/ $\mu\text{l}$ ) was still effective in promoting Cre-dependent expression by injecting the AAV8 in the IC and the CAV2-Cre in the BLA (0.25  $\mu\text{l}$  of  $1.21 \times 10^{10}$  gc/ $\mu\text{l}$  injected at two sites).

## Histology

For optimal viral expression, rats were perfused transcardially >1 month after surgery with 4% paraformaldehyde in 0.1 M phosphate buffer (PFA). Brains were kept in the same PFA solution overnight then, 40  $\mu\text{m}$  sections were cut using a vibratome. Immunohistochemistry [fluorescent and non-fluorescent (DAB)] was performed to enhance mCherry staining. The fluorescent staining protocol is described in detail in Alcaraz et al., 2018. Briefly, sections were rinsed in 0.1 M phosphate-buffered saline (PBS), incubated in a blocking solution for 1 h, and then incubated with rabbit anti-RFP primary antibody (1:200 in blocking solution, Clinisciences, PM005) at 4°C for 48 h. The sections were then rinsed in PBS and placed in a bath containing goat anti-rabbit coupled to DyLight® 549 (1:200 in PBS, 2 h; Jackson ImmunoResearch, 111-025-003). Following rinses in PBS, sections were incubated in Hoechst solution for neuronal counterstaining (1:5,000 in PBS, 15 min, bisBenzimide H 33258, Sigma, B2883). Finally, sections were rinsed, mounted onto gelatin-coated slides and coverslipped with the anti-fading reagent Fluoromount® G (SouthernBiotech, 0100-01).



**FIGURE 1 |** Strategy to target projection-defined thalamic (A) or cortical (D) neurons. The resulting labeling appears consistent with the currently known connectivity both in the MD (B,C) and the dmPFC (E,F). The green dotted lines in (B,E) correspond to the areas magnified in (C,F), respectively. PV, paraventricular nucleus; CM, centromedial nucleus; PC, paracentral nucleus; CL, centrolateral nucleus; MD, mediodorsal thalamus; dmPFC, dorsomedial prefrontal cortex (A32d). Images were captured using a Nanozoomer slide scanner (Hamamatsu Photonics) and the NDP.view 2.0® freeware (Hamamatsu Photonics).

For non-fluorescent staining, floating sections were prepared by rinsing in 0.1 M PBS with 0.3% Triton X-100 (PBST;  $5 \times 5$  min), and then in 0.5%  $\text{H}_2\text{O}_2$  in 0.1 M PBST for 30 min. Following further rinsing in PBST, sections were incubated with rabbit anti-RFP (1:1,000 in PBST, Clinisciences, PM005) for 24 h at room temperature (RT). Then, the secondary antibody was applied (goat anti-rabbit biotinylated antibody, 1:1,000 in PBST containing 1% goat serum) and sections were incubated for 2 h at RT. Slices were then rinsed in PBST, incubated in avidine-biotinylated complex kit for 2 h at RT, rinsed in PBST and 0.05 M Tris buffer. Staining was revealed using 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) solution (10 mg DAB + 50 ml 0.05 M Tris + 20  $\mu\text{l}$  30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) for 10 min. Finally, sections were rinsed, mounted and coverslipped with Eukitt (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA).

## RESULTS

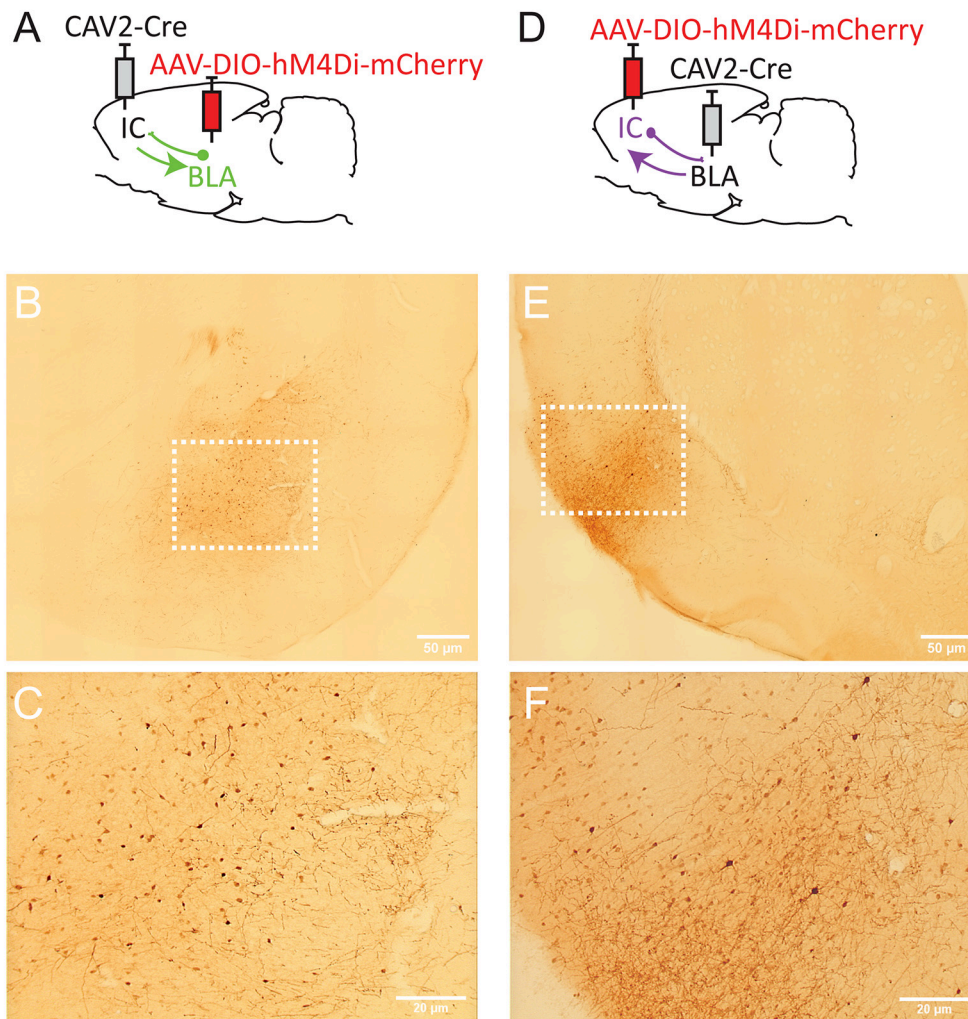
### Connections Between the Medial Prefrontal Cortex and the Mediodorsal Thalamus

To target dmPFC-projecting MD cells, we injected an AAV carrying a floxed hM4Di receptor expression cassette in the MD

and the retrograde CAV2-Cre in the dmPFC (Figure 1A). As a result, only thalamic cells projecting to the dmPFC should be infected by both vectors and therefore express mCherry and hM4Di. As shown in Figures 1B,C, the actual observations were consistent with this expectation as mCherry expression was more evident in the lateral portion of the MD, in agreement with our current knowledge of these thalamocortical projections (Groenewegen, 1988; Alcaraz et al., 2016). mCherry expression was also visible to some degree in adjacent dmPFC-projecting thalamic areas such as the intralaminar group (paracentral and centro-lateral nuclei, mostly) and, to some extent, the centro-medial and the paraventricular nuclei. In some cases, fluorescence was also observed in the habenula. Next, injection sites for the viral construct were reversed in a distinct set of rats (Figure 1D). This manipulation produced heavy labeling in deep layers of the dmPFC (Figures 1E,F). Importantly, this observation is consistent with the existence of abundant corticothalamic projections targeting the MD from cortical layers 5/6 (Gabbott et al., 2005).

### Connections Between the Insular and the Basolateral Complex of the Amygdala

To target IC-projecting neurons in BLA, we injected the AAV carrying a floxed hM4Di receptor expression cassette in BLA



**FIGURE 2 |** Strategy to target projection-defined amygdala (**A**) or insular cortex (IC; **D**) neurons. mCherry labeling in the basolateral complex of the amygdala (BLA; **B,C**, Bregma  $-2.76$  mm) and the IC (**E,F**, Bregma  $+1.92$  mm). The white dotted lines in (**B,E**) correspond to the areas magnified in (**C,F**), respectively. Images were captured using a Leitz laborlux S microscope (10 $\times$  objective) equipped with a Nikon 3CCD color camera.

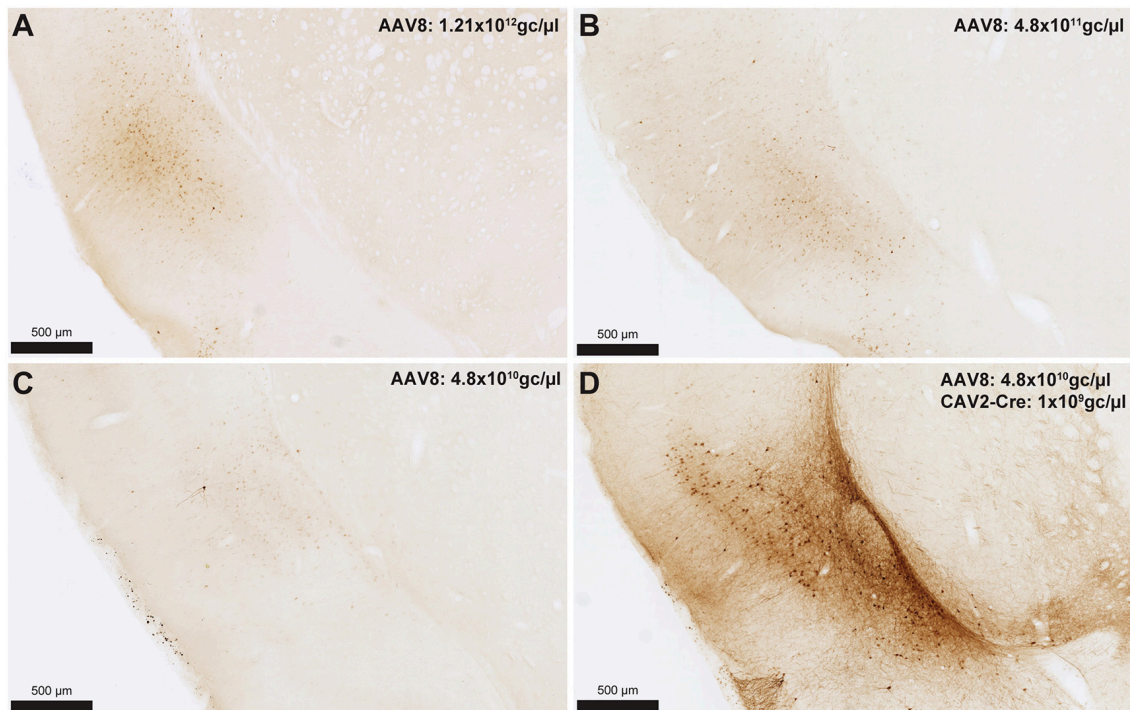
and the retrograde CAV2-Cre in IC (**Figure 2A**). Therefore, only amygdala cells projecting to the IC should be infected by both vectors and, thus, express mCherry and hM4Di. As shown in **Figures 2B,C**, we observed mCherry expression in the BLA and this expression was detected throughout the anteroposterior axis of the amygdala (between Bregma  $-2.04$  and  $-3.48$ ). Consistent with previous retrograde tracing studies (Sripanidkulchai et al., 1984), mCherry expression appeared to be greater in the basolateral (BL) and basomedial (BM) regions with less staining observed in the lateral amygdala however this was not formally quantified.

In a distinct group of rats, we reversed the location of the virus injections to study BLA-projecting neurons in the IC (**Figure 2D**). As shown in **Figures 2E,F**, we observed mCherry expression in most areas of IC, including agranular (dorsal and ventral) and dysgranular but little labeling in granular IC. We also observed some expression in the adjacent

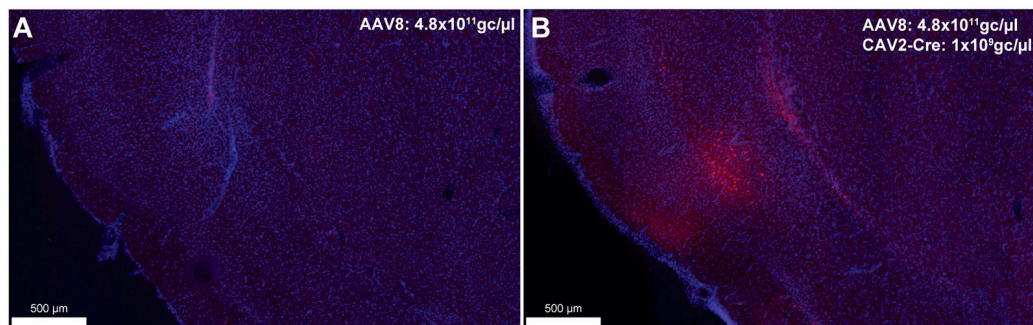
primary somatosensory cortex. mCherry expression was detected throughout the “gustatory IC” from Bregma  $+2.28$  mm to  $0.00$  mm. This result is largely consistent with previous neuroanatomical tracing studies describing the connections from gustatory IC to the amygdala (see McDonald, 1998; Shi and Cassell, 1998).

### Cre-Independent Expression Using AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry

To provide an estimation of the Cre-independent expression that can be observed using this AAV, three rats received an injection of AAV only in the IC at  $1.21 \times 10^{12}$  gc/ $\mu$ l (**Figure 3A**),  $4.8 \times 10^{11}$  gc/ $\mu$ l (**Figure 3B**) or  $4.8 \times 10^{10}$  gc/ $\mu$ l (**Figure 3C**). We also injected three rats with the weakest AAV dilution ( $4.8 \times 10^{10}$  gc/ $\mu$ l) in the IC and the CAV2-Cre in the BLA (**Figure 3D**) to ensure that labeling of BLA-projecting IC neurons could still be obtained with



**FIGURE 3 |** Cre-independent expression across decreasing titers (**A–C**). AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry was injected at three different titers:  $1.21 \times 10^{12}$  gc/ $\mu$ l (**A**; same titer as used in **Figure 2**),  $4.8 \times 10^{11}$  gc/ $\mu$ l (**B**) or  $4.8 \times 10^{10}$  gc/ $\mu$ l (**C**). The expression of mCherry in the presence of Cre is shown in (**D**) using the weakest adeno-associated virus (AAV) titer (i.e., titer used in **C**). Images were captured using a Nanozoomer slide scanner (Hamamatsu Photonics) and the NDP.view 2.0<sup>®</sup> freeware (Hamamatsu Photonics).



**FIGURE 4 |** Cre-independent (**A**) and Cre-dependent (**B**) expression using the same titer as **Figure 3B** (AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry at  $4.8 \times 10^{11}$  gc/ $\mu$ l). The inspection of these figures demonstrates that the extent of Cre-independent expression can be underestimated in fluorescence. Images were captured using a Nanozoomer slide scanner (Hamamatsu Photonics) and the NDP.view 2.0<sup>®</sup> freeware (Hamamatsu Photonics).

a titer that minimized non-specific staining. As shown in **Figures 3A–C**, Cre-independent labeling was observed at all three titers. While this expression was not quantified, the amount of labeling seemed to decrease with the titer. It appears that at  $4.8 \times 10^{10}$  gc/ $\mu$ l minimal Cre-independent expression was observed (**Figure 3C**), while considerable Cre-dependent expression was preserved (**Figure 3D**). Finally, even at a titer where considerable leakage was observed in DAB amplification ( $4.8 \times 10^{11}$  gc/ $\mu$ l; **Figure 3B**), immunofluorescence appeared

insufficiently sensitive to reveal the Cre-independent expression (**Figure 4**), suggesting that this issue may be overlooked in similar studies that rely only on fluorescence.

## DISCUSSION

Collectively, these data illustrate the use of the CAV2 vector to target neurons based on their anatomical connectivity in reciprocal thalamocortical and temporo-cortical pathways. In

both circuits, the labeling of projection-defined neurons was found to closely match the currently known architecture of these connections. For instance, in the MD, most labeled cells occupied the lateral segment of the structure, consistent with the fact that it is the most lateral portion of that structure that projects to the dmPFC (Groenewegen, 1988; Alcaraz et al., 2016). In the dmPFC, all labeled cells appeared to be in deep layers, again in agreement that deep but not superficial cortical layers project back to the MD (Gabbott et al., 2005). Similarly, in the gustatory IC, the majority of staining was found in dysgranular and agranular areas with little staining in the granular region, as previously described (Shi and Cassell, 1998). It should be noted that we also observed extensive labeling of fibers in the central nucleus of the amygdala, which again aligns with previous studies (Shi and Cassell, 1998). As expected, in the BLA-to-IC pathway, neuronal staining was detected throughout the anteroposterior axis and there appeared to be more labeled neurons in the basolateral nucleus than in the lateral nucleus (Sripanidkulchai et al., 1984), although this observation was not quantified.

Off-target transgene expression or “leakage” has been observed for a variety of genetically coded neuroscience tools (for a review see Sjulson et al., 2016). Here, we illustrated this limitation in AAVs carrying DREADDs and the fluorescent protein, mCherry. As expected, this Cre-independent expression appeared to reduce with weaker virus titers (Figure 3). Such leakage may be an issue that is specific to AAVs as Cerpa et al report in this Research Topic that no such leakage is observed when using the novel CAV2-DIO-DREADD vector in wild-type rats at a similar titration and volume. It should also be noted that the CAV2-Cre vector can infect axons of passage, which may potentially lead to Cre expression in regions that do not project to the site of injection (Schwarz et al., 2015). If an AAV is injected in areas from which such axons arise, neurons that do not connect to the site of injections of the CAV2-Cre vector may express the gene carried by the AAV. Finally, as previously reported (Sjulson et al., 2016), we observed that relying on fluorescence may underestimate the extent of both specific and Cre-independent expression. Indeed, a more sensitive method (such as DAB amplification) may be required to fully appreciate the extent of the leakage. These observations highlight the need for careful selection of the optimal AAV dosage and the importance of explicitly acknowledging and illustrating transgene leakage, using sufficiently sensitive detection methods.

Finally, the interventions described here in the thalamocortical circuit have been previously found to produce a specific impairment in an adaptive decision-making task, showing that thalamocortical and corticothalamic pathways support complementary but dissociable aspects of decision

processes (Alcaraz et al., 2018). Thus, using CAV2 to target projection-defined neurons enabled us to identify the directionality of the functional exchanges within neural circuits as an important feature. However, as the vector is known to rely on the presence of its CAR receptor for initial infection (Bru et al., 2010; Zussy et al., 2016), detailing the expression of this receptor at brain-wide levels and in various species would be useful to predict its efficacy in other brain regions and pathways.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding authors.

## ETHICS STATEMENT

Experiments were conducted in accordance with current laws and policies (French Council directive 2013-118, February 1, 2013 and European directive 2010-63, September 22, 2010). The experimental protocols received approval #5012053-A from the local Ethics Committee on December 7, 2012.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

SM, RP, MW, and SP collected and analyzed the data. MW and SP wrote the manuscript. SM, RP, MW, and SP revised the manuscript and approved the final version.

## FUNDING

This work was supported by a National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD; Grant No. 27402) Young Investigator grant (Brain and Behavior Research Foundation) and a grant from the French agency for research (Agence Nationale de la Recherche) ANR-19-CE37-0004-07 awarded to SP and a NARSAD Independent Investigator grant (Brain and Behavior Research Foundation; Grant No. 26583) awarded to MW.

## ACKNOWLEDGMENTS

The microscopy was performed, in part, at the Bordeaux Imaging Center (BIC), a service unit of the CNRS-INSERM and Bordeaux University and a member of the national infrastructure France BioImaging. The help of Jeremie Teillon (BIC) and Gilles Courtand (CNRS, INCIA) is acknowledged. We also acknowledge E. J. Kremer for generously donating the canine adenovirus type 2 (CAV-2) vector for these experiments.

## REFERENCES

- Alcaraz, F., Fresno, V., Marchand, A. R., Kremer, E. J., Coutureau, E., and Wolff, M. (2018). Thalamocortical and corticothalamic pathways differentially contribute to goal-directed behaviors in the rat. *Elife* 7:e32517. doi: 10.7554/eLife.32517
- Alcaraz, F., Marchand, A. R., Courtand, G., Coutureau, E., and Wolff, M. (2016). Parallel inputs from the mediodorsal thalamus to the prefrontal cortex in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 44, 1972–1986. doi: 10.1111/ejn.13316
- Armbruster, B. N., Li, X., Pausch, M. H., Herlitze, S., and Roth, B. L. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled

- receptors potentially activated by an inert ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 104, 5163–5168. doi: 10.1073/pnas.0700293104
- Bru, T., Salinas, S., and Kremer, E. J. (2010). An update on canine adenovirus type 2 and its vectors. *Viruses* 2, 2134–2153. doi: 10.3390/v2092134
- Edelman, G. M., and Gally, J. A. (2013). Reentry: a key mechanism for integration of brain function. *Front. Integr. Neurosci.* 7:63. doi: 10.3389/fnint.2013.00063
- Gabbott, P. L., Warner, T. A., Jays, P. R., Salway, P., and Busby, S. J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor and limbic centers. *J. Comp. Neurol.* 492, 145–177. doi: 10.1002/cne.20738
- Groenewegen, H. J. (1988). Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience* 24, 379–431. doi: 10.1016/0306-4522(88)90339-9
- Junyent, F., and Kremer, E. J. (2015). CAV-2-why a canine virus is a neurobiologist's best friend. *Curr. Opin. Pharmacol.* 24, 86–93. doi: 10.1016/j.coph.2015.08.004
- McDonald, A. J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog. Neurobiol.* 55, 257–332. doi: 10.1016/s0301-0082(98)00003-3
- Parkes, S. L., Ravassard, P. M., Cerpa, J. C., Wolff, M., Ferreira, G., and Coutureau, E. (2018). Insular and ventrolateral orbitofrontal cortices differentially contribute to goal-directed behavior in rodents. *Cereb. Cortex* 28, 2313–2325. doi: 10.1093/cercor/bhx132
- Schwarz, L. A., Miyamichi, K., Gao, X. J., Beier, K. T., Weissbourd, B., Deloach, K. E., et al. (2015). Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenaline circuit. *Nature* 524, 88–92. doi: 10.1038/nature14600
- Shi, C. J., and Cassell, M. D. (1998). Cortical, thalamic and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. *J. Comp. Neurol.* 399, 440–468. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19981005)399:4<440::aid-cne2>3.0.co;2-1
- Sjulson, L., Cassataro, D., Dasgupta, S., and Miesenbock, G. (2016). Cell-specific targeting of genetically encoded tools for neuroscience. *Annu. Rev. Genet.* 50, 571–594. doi: 10.1146/annurev-genet-120215-035011
- Sripanidkulchai, K., Sripanidkulchai, B., and Wyss, J. M. (1984). The cortical projection of the basolateral amygdaloid nucleus in the rat: a retrograde fluorescent dye study. *J. Comp. Neurol.* 229, 419–431. doi: 10.1002/cne.902290310
- Wolff, M., and Vann, S. D. (2019). The cognitive thalamus as a gateway to mental representations. *J. Neurosci.* 39, 3–14. doi: 10.1523/jneurosci.0479-18.2018
- Yamamoto, T. (2006). Neural substrates for the processing of cognitive and affective aspects of taste in the brain. *Arch. Histol. Cytol.* 69, 243–255. doi: 10.1679/aohc.69.243
- Zussy, C., Loustalot, F., Junyent, F., Gardoni, F., Bories, C., Valero, J., et al. (2016). Coxsackievirus adenovirus receptor loss impairs adult neurogenesis, synapse content and hippocampus plasticity. *J. Neurosci.* 36, 9558–9571. doi: 10.1523/jneurosci.0132-16.2016

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Morceau, Piquet, Wolff and Parkes. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Abela, A.R., Chudasama, Y., 2013. Dissociable contributions of the ventral hippocampus and orbitofrontal cortex to decision-making with a delayed or uncertain outcome. *Eur J Neurosci* 37, 640–647. <https://doi.org/10.1111/ejn.12071>
- Abiero, A.R., Ali, Z., Vissel, B., Bradfield, L.A., 2022. Outcome-selective reinstatement is predominantly context-independent, and associated with c-Fos activation in the posterior dorsomedial striatum. *Neurobiology of Learning and Memory* 187, 107556. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107556>
- Abiero, A.R., Bradfield, L.A., 2021. The contextual regulation of goal-directed actions. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 41, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.03.022>
- Adams, C.D., 1982. Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology B: Comparative and Physiological Psychology* 34B, 77–98. <https://doi.org/10.1080/14640748208400878>
- Adams, C.D., Dickinson, A., 1981. Instrumental responding following reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology B: Comparative and Physiological Psychology* 33B, 109–121. <https://doi.org/10.1080/14640748108400816>
- Alcaraz, F., Fresno, V., Marchand, A.R., Kremer, E.J., Coutureau, E., Wolff, M., 2018. Thalamocortical and corticothalamic pathways differentially contribute to goal-directed behaviors in the rat. *eLife* 7, e32517. <https://doi.org/10.7554/eLife.32517>
- Anacker, C., Luna, V.M., Stevens, G.S., Millette, A., Shores, R., Jimenez, J.C., Chen, B., Hen, R., 2018. Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature* 559, 98–102. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0262-4>
- Anagnostaras, S.G., Maren, S., Fanselow, M.S., 1999. Temporally graded retrograde amnesia of contextual fear after hippocampal damage in rats: within-subjects examination. *J Neurosci* 19, 1106–1114. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-03-01106.1999>
- Anderson, M.I., Jeffery, K.J., 2003. Heterogeneous modulation of place cell firing by changes in context. *J Neurosci* 23, 8827–8835. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-26-08827.2003>
- Angst, M.-J., Macedo, C.E., Guiberteau, T., Sandner, G., 2007. Alteration of conditioned emotional response and conditioned taste aversion after neonatal ventral hippocampus lesions in rats. *Brain Research* 1143, 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.01.093>
- Armbruster, B.N., Li, X., Pausch, M.H., Herlitze, S., Roth, B.L., 2007. Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 5163–5168. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700293104>

- Bach, E.C., Ewin, S.E., Heaney, C.F., Carlson, H.N., Almonte, A.G., Chappell, A.M., Raab-Graham, K.F., Weiner, J.L., 2019. Chemogenetic inhibition of a monosynaptic projection from the basolateral amygdala to the ventral hippocampus selectively reduces appetitive, but not consummatory, alcohol drinking-related behaviors (preprint). *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/529719>
- Baker, A.G., 1990. Contextual conditioning during free-operant extinction: Unsignaled, signaled, and backward-signaled noncontingent food. *Animal Learning & Behavior* 18, 59–70. <https://doi.org/10.3758/BF03205240>
- Baldwin, A.E., Holahan, M.R., Sadeghian, K., Kelley, A.E., 2000. N-methyl-D-aspartate receptor-dependent plasticity within a distributed corticostriatal network mediates appetitive instrumental learning. *Behav Neurosci* 114, 84–98. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.114.1.84>
- Balleine, B., 1992. Instrumental performance following a shift in primary motivation depends on incentive learning. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 18, 236–250.
- Balleine, B., Dickinson, A., 1992. Signalling and incentive processes in instrumental reinforcer devaluation. *Q J Exp Psychol B* 45, 285–301.
- Balleine, B., Killcross, S., 1994. Effects of ibotenic acid lesions of the Nucleus Accumbens on instrumental action. *Behavioural Brain Research* 65, 181–193. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(94\)90104-X](https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90104-X)
- Balleine, B.W., 2019. The Meaning of Behavior: Discriminating Reflex and Volition in the Brain. *Neuron* 104, 47–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.09.024>
- Balleine, B.W., 2018. The Motivation of Action and the Origins of Reward, in: *Goal-Directed Decision Making*. Elsevier, pp. 429–455. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812098-9.00019-X>
- Balleine, B.W., Daw, N.D., O'Doherty, J.P., 2009. Multiple Forms of Value Learning and the Function of Dopamine, in: *Neuroeconomics*. Elsevier, pp. 367–387. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374176-9.00024-5>
- Balleine, B.W., Dezfouli, A., 2019. Hierarchical Action Control: Adaptive Collaboration Between Actions and Habits. *Front. Psychol.* 10, 2735. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02735>
- Balleine, B.W., Dickinson, A., 2000. The Effect of Lesions of the Insular Cortex on Instrumental Conditioning: Evidence for a Role in Incentive Memory. *J. Neurosci.* 20, 8954–8964. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-23-08954.2000>
- Balleine, B.W., Dickinson, A., 1998. Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37, 407–419. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00033-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00033-1)
- Balleine, B.W., Killcross, A.S., Dickinson, A., 2003. The Effect of Lesions of the Basolateral Amygdala on Instrumental Conditioning. *J. Neurosci.* 23, 666–675. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-02-00666.2003>
- Balleine, B.W., Killcross, S., 2006. Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends in Neurosciences* 29, 272–279. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.03.002>
- Balleine, B.W., O'Doherty, J.P., 2010. Human and Rodent Homologies in Action Control: Corticostriatal Determinants of Goal-Directed and Habitual Action. *Neuropsychopharmacol* 35, 48–69. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.131>

- Bannerman, D.M., Sprengel, R., Sanderson, D.J., McHugh, S.B., Rawlins, J.N.P., Monyer, H., Seeburg, P.H., 2014. Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nat Rev Neurosci* 15, 181–192. <https://doi.org/10.1038/nrn3677>
- Barfield, E.T., Gerber, K.J., Zimmermann, K.S., Ressler, K.J., Parsons, R.G., Gourley, S.L., 2017. Regulation of actions and habits by ventral hippocampal trkB and adolescent corticosteroid exposure. *PLoS Biol* 15, e2003000. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003000>
- Barfield, E.T., Gourley, S.L., 2019. Glucocorticoid-sensitive ventral hippocampal-orbitofrontal cortical connections support goal-directed action – Curt Richter Award Paper 2019. *Psychoneuroendocrinology* 110, 104436. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104436>
- Barker, J.M., Bryant, K.G., Chandler, L.J., 2019. Inactivation of ventral hippocampus projections promotes sensitivity to changes in contingency. *Learn. Mem.* 26, 1–8. <https://doi.org/10.1101/lm.048025.118>
- Barker, J.M., Glen, W.B., Linsenbardt, D.N., Lapish, C.C., Chandler, L.J., 2017. Habitual Behavior Is Mediated by a Shift in Response-Outcome Encoding by Infralimbic Cortex. *eNeuro* 4, ENEURO.0337-17.2017. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0337-17.2017>
- Berridge, K.C., 1991. Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite* 16, 103–120. [https://doi.org/10.1016/0195-6663\(91\)90036-R](https://doi.org/10.1016/0195-6663(91)90036-R)
- Berridge, K.C., Robinson, T.E., 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews* 28, 309–369. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8)
- Besnard, A., Miller, S.M., Sahay, A., 2020. Distinct Dorsal and Ventral Hippocampal CA3 Outputs Govern Contextual Fear Discrimination. *Cell Reports* 30, 2360-2373.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.055>
- Biane, J.S., Ladow, M.A., Stefanini, F., Boddu, S.P., Fan, A., Hassan, S., Dundar, N., Apodaca-Montano, D.L., Zhou, L.Z., Fayner, V., Woods, N.I., Kheirbek, M.A., 2023. Neural dynamics underlying associative learning in the dorsal and ventral hippocampus. *Nat Neurosci* 26, 798–809. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01296-6>
- Bonaventura, J., Eldridge, M.A., Hu, F., Gomez, J.L., Sanchez-Soto, M., Abramyan, A.M., Lam, S., Boehm, M., Ruiz, C., Farrell, M., Moreno, A., Faress, I.M.G., Andersen, N., Lin, J.Y., Moaddel, R., Morris, P., Shi, L., Sibley, D.R., Mahler, S.V., Nabavi, S., Pomper, M.G., Bonci, A., Horti, A.G., Richmond, B.J., Michaelides, M., 2018. Chemogenetic ligands for translational neurotherapeutics (preprint). *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/487637>
- Bouton, M.E., 2021. Context, attention, and the switch between habit and goal-direction in behavior. *Learn Behav* 49, 349–362. <https://doi.org/10.3758/s13420-021-00488-z>
- Bouton, M.E., 2019. Extinction of instrumental (operant) learning: interference, varieties of context, and mechanisms of contextual control. *Psychopharmacology* 236, 7–19. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5076-4>
- Bouton, M.E., 2010. The multiple forms of “context” in associative learning theory., in: *The Mind in Context*. The Guilford Press, New York, NY, US, pp. 233–258.
- Bouton, M.E., 2004. Context and behavioral processes in extinction. *Learn Mem* 11, 485–494. <https://doi.org/10.1101/lm.78804>

- Bouton, M.E., Allan, S.M., Tavakkoli, A., Steinfeld, M.R., Thrailkill, E.A., 2021. Effect of context on the instrumental reinforcer devaluation effect produced by taste-aversion learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Cognition* 47, 476–489. <https://doi.org/10.1037/xan0000295>
- Bouton, M.E., King, D.A., 1983. Contextual control of the extinction of conditioned fear: tests for the associative value of the context. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 9, 248–265.
- Bouton, M.E., Swartzentruber, D., 1986. Analysis of the associative and occasion-setting properties of contexts participating in a Pavlovian discrimination. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 12, 333–350. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.12.4.333>
- Bouton, M.E., Todd, T.P., 2014. A fundamental role for context in instrumental learning and extinction. *Behavioural Processes* 104, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2014.02.012>
- Bouton, M.E., Todd, T.P., Vurbic, D., Winterbauer, N.E., 2011. Renewal after the extinction of free operant behavior. *Learn Behav* 39, 57–67. <https://doi.org/10.3758/s13420-011-0018-6>
- Bradfield, Laura A., Bertran-Gonzalez, J., Chieng, B., Balleine, B.W., 2013. The Thalamostriatal Pathway and Cholinergic Control of Goal-Directed Action: Interlacing New with Existing Learning in the Striatum. *Neuron* 79, 153–166. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.039>
- Bradfield, L.A., Dezfouli, A., van Holstein, M., Chieng, B., Balleine, B.W., 2015. Medial Orbitofrontal Cortex Mediates Outcome Retrieval in Partially Observable Task Situations. *Neuron* 88, 1268–1280. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.10.044>
- Bradfield, L.A., Hart, G., 2020. Rodent medial and lateral orbitofrontal cortices represent unique components of cognitive maps of task space. *Neurosci Biobehav Rev* 108, 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.009>
- Bradfield, L.A., Hart, G., Balleine, B.W., 2018. Inferring action-dependent outcome representations depends on anterior but not posterior medial orbitofrontal cortex. *Neurobiol Learn Mem* 155, 463–473. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.09.008>
- Bradfield, Laura A., Hart, G., Balleine, B.W., 2013. The role of the anterior, mediodorsal, and parafascicular thalamus in instrumental conditioning. *Front. Syst. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00051>
- Bradfield, L.A., Leung, B.K., Boldt, S., Balleine, B.W., 2019. Goal-directed action transiently depends on action space (preprint). *Animal Behavior and Cognition*. <https://doi.org/10.1101/783308>
- Bradfield, L.A., Leung, B.K., Boldt, S., Liang, S., Balleine, B.W., 2020. Goal-directed actions transiently depend on dorsal hippocampus. *Nat Neurosci* 23, 1194–1197. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0693-8>
- Britt, J.P., Benaliouad, F., McDevitt, R.A., Stuber, G.D., Wise, R.A., Bonci, A., 2012. Synaptic and Behavioral Profile of Multiple Glutamatergic Inputs to the Nucleus Accumbens. *Neuron* 76, 790–803. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.040>
- Bru, T., Salinas, S., Kremer, E.J., 2010. An Update on Canine Adenovirus Type 2 and Its Vectors. *Viruses* 2, 2134–2153. <https://doi.org/10.3390/v2092134>

- Bryant, K.G., Barker, J.M., 2020. Arbitration of Approach-Avoidance Conflict by Ventral Hippocampus. *Front. Neurosci.* 14, 615337. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.615337>
- Bryant, K.G., Nothem, M.A., Buck, L.A., Singh, B., Amin, S., Curran-Alfaro, C.M., Barker, J.M., 2023. A History of Low-Dose Ethanol Shifts the Role of Ventral Hippocampus during Reward Seeking in Male Mice. *eNeuro* 10, ENEURO.0087-23.2023. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0087-23.2023>
- Canteras, N.S., Swanson, L.W., 1992. Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: A PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 324, 180–194. <https://doi.org/10.1002/cne.903240204>
- Cenquizca, L.A., Swanson, L.W., 2007. Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. *Brain Research Reviews* 56, 1–26. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.002>
- Cerpa, J.-C., Coutureau, E., Parkes, S., 2020. Dopamine and noradrenaline modulation of goal-directed behaviour in prefrontal areas: Toward a division of labour? (preprint). *PsyArXiv*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/gt5fd>
- Cerpa, J.C., Piccin, A., Dehove, M., Lavigne, M., Kremer, E.J., Wolff, M., Parkes, S.L., Coutureau, E., 2023. Inhibition of noradrenergic signalling in rodent orbitofrontal cortex impairs the updating of goal-directed actions. *Elife* 12, e81623. <https://doi.org/10.7554/eLife.81623>
- Cheung, T.H.C., Cardinal, R.N., 2005. Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. *BMC Neurosci* 6, 36. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-6-36>
- Ciocchi, S., Passecker, J., Malagon-Vina, H., Mikus, N., Klausberger, T., 2015. Brain computation. Selective information routing by ventral hippocampal CA1 projection neurons. *Science* 348, 560–563. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3245>
- Cohen, A.O., Meyer, H.C., 2020. Ventral Hippocampus Projections to Prelimbic Cortex Support Contextual Fear Memory. *J. Neurosci.* 40, 8410–8412. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1285-20.2020>
- Cole, K.C., VanTilburg, D., Burch-Vernon, A., Riccio, D.C., 1996. The Importance of Context in the US Preexposure Effect in CTA: Novel versus Latently Inhibited Contextual Stimuli. *Learning and Motivation* 27, 362–374. <https://doi.org/10.1006/lmot.1996.0021>
- Colwill, R.M., Rescorla, R.A., 1990. Evidence for the hierarchical structure of instrumental learning. *Animal Learning & Behavior* 18, 71–82. <https://doi.org/10.3758/BF03205241>
- Colwill, R.M., Rescorla, R.A., 1988a. Associations between the discriminative stimulus and the reinforcer in instrumental learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 14, 155–164. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.14.2.155>
- Colwill, R.M., Rescorla, R.A., 1988b. The role of response-reinforcer associations increases throughout extended instrumental training. *Animal Learning & Behavior* 16, 105–111. <https://doi.org/10.3758/BF03209051>
- Colwill, R.M., Rescorla, R.A., 1986. Associative Structures In Instrumental Learning, in: Bower, G.H. (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press, pp. 55–104. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60016-X](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60016-X)

- Colwill, R.M., Rescorla, R.A., 1985a. Instrumental responding remains sensitive to reinforcer devaluation after extensive training. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 11, 520–536. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.11.4.520>
- Colwill, R.M., Rescorla, R.A., 1985b. Postconditioning devaluation of a reinforcer affects instrumental responding. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 11, 120–132. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.11.1.120>
- Corbit, L.H., Balleine, B.W., 2005. Double Dissociation of Basolateral and Central Amygdala Lesions on the General and Outcome-Specific Forms of Pavlovian-Instrumental Transfer. *J. Neurosci.* 25, 962–970. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4507-04.2005>
- Corbit, L.H., Balleine, B.W., 2003. The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research* 146, 145–157. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.023>
- Corbit, L.H., Balleine, B.W., 2000. The Role of the Hippocampus in Instrumental Conditioning. *J. Neurosci.* 20, 4233–4239. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-11-04233.2000>
- Corbit, L.H., Janak, P.H., 2010. Posterior dorsomedial striatum is critical for both selective instrumental and Pavlovian reward learning. *European Journal of Neuroscience* 31, 1312–1321. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07153.x>
- Corbit, L.H., Leung, B.K., Balleine, B.W., 2013. The Role of the Amygdala-Striatal Pathway in the Acquisition and Performance of Goal-Directed Instrumental Actions. *J. Neurosci.* 33, 17682–17690. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3271-13.2013>
- Corbit, L.H., Muir, J.L., Balleine, B.W., 2003. Lesions of mediodorsal thalamus and anterior thalamic nuclei produce dissociable effects on instrumental conditioning in rats. *Eur J Neurosci* 18, 1286–1294. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02833.x>
- Corbit, L.H., Muir, J.L., Balleine, B.W., 2001. The Role of the Nucleus Accumbens in Instrumental Conditioning: Evidence of a Functional Dissociation between Accumbens Core and Shell. *J. Neurosci.* 21, 3251–3260. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03251.2001>
- Corbit, L.H., Ostlund, S.B., Balleine, B.W., 2002. Sensitivity to Instrumental Contingency Degradation Is Mediated by the Entorhinal Cortex and Its Efferents via the Dorsal Hippocampus. *J. Neurosci.* 22, 10976–10984. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10976.2002>
- Corcoran, K.A., Maren, S., 2001. Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *J. Neurosci.* 21, 1720–1726. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-05-01720.2001>
- Coutureau, E., Esclassan, F., Di Scala, G., Marchand, A.R., 2012. The Role of the Rat Medial Prefrontal Cortex in Adapting to Changes in Instrumental Contingency. *PLoS ONE* 7, e33302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033302>
- Coutureau, E., Killcross, S., 2003. Inactivation of the infralimbic prefrontal cortex reinstates goal-directed responding in overtrained rats. *Behavioural Brain Research* 146, 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.025>
- Coutureau, E., Marchand, A.R., Di Scala, G., 2009. Goal-directed responding is sensitive to lesions to the prelimbic cortex or basolateral nucleus of the amygdala but not to their disconnection. *Behavioral Neuroscience* 123, 443–448. <https://doi.org/10.1037/a0014818>

- Crimmins, B., Burton, T.J., McNulty, M., Laurent, V., Hart, G., Balleine, B.W., 2022. Response-independent outcome presentations weaken the instrumental response-outcome association. *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Cognition* 48, 396–412. <https://doi.org/10.1037/xan0000340>
- Crombag, H.S., Bossert, J.M., Koya, E., Shaham, Y., 2008. Context-induced relapse to drug seeking: a review. *Phil. Trans. R. Soc. B* 363, 3233–3243. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0090>
- Czerniawski, J., Yoon, T., Otto, T., 2009. Dissociating space and trace in dorsal and ventral hippocampus. *Hippocampus* 19, 20–32. <https://doi.org/10.1002/hipo.20469>
- Debiec, J., LeDoux, J.E., Nader, K., 2002. Cellular and Systems Reconsolidation in the Hippocampus. *Neuron* 36, 527–538. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01001-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01001-2)
- Dégenétais, E., Thierry, A.-M., Glowinski, J., Gioanni, Y., 2003. Synaptic influence of hippocampus on pyramidal cells of the rat prefrontal cortex: an in vivo intracellular recording study. *Cereb Cortex* 13, 782–792. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.7.782>
- Dembrow, N.C., Chitwood, R.A., Johnston, D., 2010. Projection-specific neuromodulation of medial prefrontal cortex neurons. *J Neurosci* 30, 16922–16937. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3644-10.2010>
- Devenport, L.D., 1980. Response-reinforcer relations and the hippocampus. *Behavioral and Neural Biology* 29, 105–110. [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(80\)92526-1](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(80)92526-1)
- Devenport, L.D., Holloway, F.A., 1980. The rat's resistance to superstition: Role of the hippocampus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 94, 691–705. <https://doi.org/10.1037/h0077703>
- Dickinson, A., 1985. *Actions and Habits: The Development of Behavioural Autonomy*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences 308, 67–78.
- Dickinson, A., Balleine, B., 1994. Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior* 22, 1–18. <https://doi.org/10.3758/BF03199951>
- Dickinson, A., Campos, J., Varga, Z.I., Balleine, B., 1996a. Bidirectional instrumental conditioning. *Q J Exp Psychol B* 49, 289–306. <https://doi.org/10.1080/713932637>
- Dickinson, A., Charnock, D.J., 1985. Contingency Effects with Maintained Instrumental Reinforcement. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B* 37, 397–416. <https://doi.org/10.1080/14640748508401177>
- Dickinson, A., Mulatero, C.W., 1989. Reinforcer specificity of the suppression of instrumental performance on a non-contingent schedule. *Behav Processes* 19, 167–180. [https://doi.org/10.1016/0376-6357\(89\)90039-9](https://doi.org/10.1016/0376-6357(89)90039-9)
- Dickinson, A., Watt, A., Griffiths, W.J.H., 1992. Free-operant acquisition with delayed reinforcement. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B* 45, 241–258. <https://doi.org/10.1080/14640749208401019>
- Dickinson, A., Watt, A., Varga, Z.I., 1996b. Context conditioning and free-operant acquisition under delayed reinforcement. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology B: Comparative and Physiological Psychology* 49B, 97–110.
- Eddy, M.C., Todd, T.P., Bouton, M.E., Green, J.T., 2016. Medial prefrontal cortex involvement in the expression of extinction and ABA renewal of instrumental behavior for a food reinforcer. *Neurobiology of Learning and Memory* 128, 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.12.003>

- Edelman, G.M., Gally, J.A., 2013. Reentry: a key mechanism for integration of brain function. *Front. Integr. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00063>
- Eichenbaum, H., 2017. Prefrontal–hippocampal interactions in episodic memory. *Nat Rev Neurosci* 18, 547–558. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>
- Fanselow, M.S., Dong, H.-W., 2010. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 65, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Fanselow, M.S., Wassum, K.M., 2016. The Origins and Organization of Vertebrate Pavlovian Conditioning. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8, a021717. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021717>
- Flores, G., Alquicer, G., Silva-Gómez, A.B., Zaldivar, G., Stewart, J., Quirion, R., Srivastava, L.K., 2005. Alterations in dendritic morphology of prefrontal cortical and nucleus accumbens neurons in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Neuroscience* 133, 463–470. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.02.021>
- Fresno, V., Parkes, S.L., Faugère, A., Coutureau, E., Wolff, M., 2019. A thalamocortical circuit for updating action-outcome associations. *eLife* 8, e46187. <https://doi.org/10.7554/eLife.46187>
- Furlong, T.M., Corbit, L.H., Brown, R.A., Balleine, B.W., 2018. Methamphetamine promotes habitual action and alters the density of striatal glutamate-receptor and -vesicular proteins in dorsal striatum. *Addict Biol* 23, 857–867. <https://doi.org/10.1111/adb.12534>
- Fyhn, M., Hafting, T., Treves, A., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2007. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature* 446, 190–194. <https://doi.org/10.1038/nature05601>
- Garner, A.R., Rowland, D.C., Hwang, S.Y., Baumgaertel, K., Roth, B.L., Kentros, C., Mayford, M., 2012. Generation of a synthetic memory trace. *Science* 335, 1513–1516. <https://doi.org/10.1126/science.1214985>
- Garr, E., Delamater, A.R., 2019. Exploring the relationship between actions, habits, and automaticity in an action sequence task. *Learn. Mem.* 26, 128–132. <https://doi.org/10.1101/lm.048645.118>
- Garr, E., Padovan-Hernandez, Y., Janak, P.H., Delamater, A.R., 2021. Maintained goal-directed control with overtraining on ratio schedules. *Learn Mem* 28, 435–439. <https://doi.org/10.1101/lm.053472.121>
- Gaver, W.W., 1991. Technology affordances, in: *Proceedings of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems Reaching through Technology - CHI '91*. Presented at the the SIGCHI conference, ACM Press, New Orleans, Louisiana, United States, pp. 79–84. <https://doi.org/10.1145/108844.108856>
- Gergues, M.M., Han, K.J., Choi, H.S., Brown, B., Clausen, K.J., Turner, V.S., Vainchtein, I.D., Molofsky, A.V., Kheirbek, M.A., 2020. Circuit and molecular architecture of a ventral hippocampal network. *Nat Neurosci* 23, 1444–1452. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0705-8>
- Godsil, B.P., Kiss, J.P., Spedding, M., Jay, T.M., 2013. The hippocampal–prefrontal pathway: The weak link in psychiatric disorders? *European Neuropsychopharmacology* 23, 1165–1181. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.10.018>

- Gomez, J.L., Bonaventura, J., Lesniak, W., Mathews, W.B., Sysa-Shah, P., Rodriguez, L.A., Ellis, R.J., Richie, C.T., Harvey, B.K., Dannals, R.F., Pomper, M.G., Bonci, A., Michaelides, M., 2017. Chemogenetics revealed: DREADD occupancy and activation via converted clozapine. *Science* 357, 503–507. <https://doi.org/10.1126/science.aan2475>
- Good, M., de Hoz, L., Morris, R.G.M., 1998. Contingent versus incidental context processing during conditioning: Dissociation after excitotoxic hippocampal plus dentate gyrus lesions. *Hippocampus* 8, 147–159. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:2<147::AID-HIPO7>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:2<147::AID-HIPO7>3.0.CO;2-I)
- Good, M., Honey, R.C., 1991. Conditioning and contextual retrieval in hippocampal rats. *Behav Neurosci* 105, 499–509. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.105.4.499>
- Goutaudier, R., Coizet, V., Carcenac, C., Carnicella, S., 2019. DREADDs: The Power of the Lock, the Weakness of the Key. Favoring the Pursuit of Specific Conditions Rather than Specific Ligands. *eNeuro* 6, ENEURO.0171-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0171-19.2019>
- Graves, A.R., Moore, S.J., Bloss, E.B., Mensh, B.D., Kath, W.L., Spruston, N., 2012. Hippocampal pyramidal neurons comprise two distinct cell types that are countermodulated by metabotropic receptors. *Neuron* 76, 776–789. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.036>
- Gremel, C.M., Costa, R.M., 2013. Orbitofrontal and striatal circuits dynamically encode the shift between goal-directed and habitual actions. *Nat Commun* 4, 2264. <https://doi.org/10.1038/ncomms3264>
- Griffin, W.C., Lopez, M.F., Woodward, J.J., Becker, H.C., 2023. Alcohol dependence and the ventral hippocampal influence on alcohol drinking in male mice. *Alcohol* 106, 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2022.10.004>
- Griffiths, K.R., Morris, R.W., Balleine, B.W., 2014. Translational studies of goal-directed action as a framework for classifying deficits across psychiatric disorders. *Front. Syst. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00101>
- Guthrie, E.R., 1930. Conditioning as a principle of learning. *Psychological Review* 37, 412–428. <https://doi.org/10.1037/h0072172>
- Haddon, J.E., Killcross, S., 2006. Prefrontal Cortex Lesions Disrupt the Contextual Control of Response Conflict. *J. Neurosci.* 26, 2933–2940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3243-05.2006>
- Hall, G., Honey, R.C., 1990. Context-specific conditioning in the conditioned-emotional-response procedure. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 16, 271–278. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.16.3.271>
- Hammond, L.J., 1980. The effect of contingency upon the appetitive conditioning of free-operant behavior. *J Exp Anal Behav* 34, 297–304. <https://doi.org/10.1901/jeab.1980.34-297>
- Hart, G., Balleine, B.W., 2016. Consolidation of Goal-Directed Action Depends on MAPK/ERK Signaling in Rodent Prelimbic Cortex. *J. Neurosci.* 36, 11974–11986. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1772-16.2016>
- Hart, G., Bradfield, L.A., Balleine, B.W., 2018a. Prefrontal Corticostriatal Disconnection Blocks the Acquisition of Goal-Directed Action. *J. Neurosci.* 38, 1311–1322. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2850-17.2017>

- Hart, G., Bradfield, L.A., Fok, S.Y., Chieng, B., Balleine, B.W., 2018b. The Bilateral Prefronto-striatal Pathway Is Necessary for Learning New Goal-Directed Actions. *Current Biology* 28, 2218–2229.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.028>
- Hayman, R.M.A., Chakraborty, S., Anderson, M.I., Jeffery, K.J., 2003. Context-specific acquisition of location discrimination by hippocampal place cells. *European Journal of Neuroscience* 18, 2825–2834. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03035.x>
- Heroux, N.A., Horgan, C.J., Pinizzotto, C.C., Rosen, J.B., Stanton, M.E., 2019. Medial prefrontal and ventral hippocampal contributions to incidental context learning and memory in adolescent rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 166, 107091. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107091>
- Hirsh, R., 1974. The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: A theory. *Behavioral Biology* 12, 421–444. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(74\)92231-7](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(74)92231-7)
- Hobin, J.A., Ji, J., Maren, S., 2006. Ventral hippocampal muscimol disrupts context-specific fear memory retrieval after extinction in rats. *Hippocampus* 16, 174–182. <https://doi.org/10.1002/hipo.20144>
- Holland, P.C., Bouton, M.E., 1999. Hippocampus and context in classical conditioning. *Current Opinion in Neurobiology* 9, 195–202. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)80027-0](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)80027-0)
- Holland, P.C., Rescorla, R.A., 1975. The effect of two ways of devaluing the unconditioned stimulus after first- and second-order appetitive conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 1, 355–363. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.1.4.355>
- Holland, P.C., Straub, J.J., 1979. Differential effects of two ways of devaluing the unconditioned stimulus after Pavlovian appetitive conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 5, 65–78. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.5.1.65>
- Holt, W., Maren, S., 1999. Muscimol inactivation of the dorsal hippocampus impairs contextual retrieval of fear memory. *J Neurosci* 19, 9054–9062. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-20-09054.1999>
- Honey, R.C., Good, M., 1993. Selective hippocampal lesions abolish the contextual specificity of latent inhibition and conditioning. *Behavioral Neuroscience* 107, 23–33. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.107.1.23>
- Houser, C.R., Peng, Z., Wei, X., Huang, C.S., Mody, I., 2021. Mossy Cells in the Dorsal and Ventral Dentate Gyrus Differ in Their Patterns of Axonal Projections. *J Neurosci* 41, 991–1004. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2455-20.2020>
- Hsu, T.M., Noble, E.E., Liu, C.M., Cortella, A.M., Konanur, V.R., Suarez, A.N., Reiner, D.J., Hahn, J.D., Hayes, M.R., Kanoski, S.E., 2018. A hippocampus to prefrontal cortex neural pathway inhibits food motivation through glucagon-like peptide-1 signaling. *Mol Psychiatry* 23, 1555–1565. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.91>
- Hull, C.L., 1943. *Principles of behavior: an introduction to behavior theory.*, Principles of behavior: an introduction to behavior theory. Appleton-Century, Oxford, England.
- Hull, C.L., 1942. *Conditioning: Outline of a Systematic Theory of Learning.* Teachers College Record 43, 61–95. <https://doi.org/10.1177/016146814204301002>

- Hunsaker, M.R., Fieldsted, P.M., Rosenberg, J.S., Kesner, R.P., 2008. Dissociating the roles of dorsal and ventral CA1 for the temporal processing of spatial locations, visual objects, and odors. *Behavioral Neuroscience* 122, 643–650. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.3.643>
- Iordanova, M.D., Yau, J.O.-Y., McDannald, M.A., Corbit, L.H., 2021. Neural substrates of appetitive and aversive prediction error. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 123, 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.029>
- Ishikawa, A., Nakamura, S., 2006. Ventral Hippocampal Neurons Project Axons Simultaneously to the Medial Prefrontal Cortex and Amygdala in the Rat. *Journal of Neurophysiology* 96, 2134–2138. <https://doi.org/10.1152/jn.00069.2006>
- Ishikawa, A., Nakamura, S., 2003. Convergence and interaction of hippocampal and amygdalar projections within the prefrontal cortex in the rat. *J Neurosci* 23, 9987–9995. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-31-09987.2003>
- Ito, R., Robbins, T.W., Pennartz, C.M., Everitt, B.J., 2008. Functional Interaction between the Hippocampus and Nucleus Accumbens Shell Is Necessary for the Acquisition of Appetitive Spatial Context Conditioning. *Journal of Neuroscience* 28, 6950–6959. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1615-08.2008>
- Jarzebowski, P., Hay, Y.A., Grewe, B.F., Paulsen, O., 2022. Different encoding of reward location in dorsal and intermediate hippocampus. *Curr Biol* 32, 834–841.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.024>
- Jay, T.M., Witter, M.P., 1991. Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.* 313, 574–586. <https://doi.org/10.1002/cne.903130404>
- Jimenez, J.C., Berry, J.E., Lim, S.C., Ong, S.K., Kheirbek, M.A., Hen, R., 2020. Contextual fear memory retrieval by correlated ensembles of ventral CA1 neurons. *Nat Commun* 11, 3492. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17270-w>
- Jin, J., Maren, S., 2015a. Fear renewal preferentially activates ventral hippocampal neurons projecting to both amygdala and prefrontal cortex in rats. *Sci Rep* 5, 8388. <https://doi.org/10.1038/srep08388>
- Jin, J., Maren, S., 2015b. Prefrontal-Hippocampal Interactions in Memory and Emotion. *Front. Syst. Neurosci.* 9. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00170>
- Jin, S.-W., Lee, I., 2021. Differential encoding of place value between the dorsal and intermediate hippocampus. *Current Biology* 31, 3053–3072.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.04.073>
- Junyent, F., Kremer, E.J., 2015. CAV-2—why a canine virus is a neurobiologist's best friend. *Current Opinion in Pharmacology* 24, 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.08.004>
- Kamin, L.J., 1967. Attention-like processes in classical conditioning (No. TR-5).
- Keinath, A.T., Wang, M.E., Wann, E.G., Yuan, R.K., Dudman, J.T., Muzzio, I.A., 2014. Precise spatial coding is preserved along the longitudinal hippocampal axis: Redundant Hippocampal Spatial Coding and Memory. *Hippocampus* 24, 1533–1548. <https://doi.org/10.1002/hipo.22333>

- Kennedy, P.J., Shapiro, M.L., 2009. Motivational states activate distinct hippocampal representations to guide goal-directed behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 10805–10810. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903259106>
- Kheirbek, M.A., Drew, L.J., Burghardt, N.S., Costantini, D.O., Tannenholz, L., Ahmari, S.E., Zeng, H., Fenton, A.A., Hen, R., 2013. Differential control of learning and anxiety along the dorso-ventral axis of the dentate gyrus. *Neuron* 77, 955–968. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.038>
- Killcross, S., 2003. Coordination of Actions and Habits in the Medial Prefrontal Cortex of Rats. *Cerebral Cortex* 13, 400–408. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.4.400>
- Kim, J.J., Fanselow, M.S., 1992. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* 256, 675–677. <https://doi.org/10.1126/science.1585183>
- Kim, W.B., Cho, J.-H., 2017. Synaptic Targeting of Double-Projecting Ventral CA1 Hippocampal Neurons to the Medial Prefrontal Cortex and Basal Amygdala. *J. Neurosci.* 37, 4868–4882. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3579-16.2017>
- Kimble, G.A., 1947. Conditioning as a function of the time between conditioned and unconditioned stimuli. *Journal of Experimental Psychology* 37, 1–15. <https://doi.org/10.1037/h0059371>
- Kjelstrup, K.G., Tuvnes, F.A., Steffenach, H.-A., Murison, R., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2002. Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 10825–10830. <https://doi.org/10.1073/pnas.152112399>
- Komorowski, R.W., Garcia, C.G., Wilson, A., Hattori, S., Howard, M.W., Eichenbaum, H., 2013. Ventral Hippocampal Neurons Are Shaped by Experience to Represent Behaviorally Relevant Contexts. *J. Neurosci.* 33, 8079–8087. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5458-12.2013>
- Komorowski, R.W., Manns, J.R., Eichenbaum, H., 2009. Robust Conjunctive Item–Place Coding by Hippocampal Neurons Parallels Learning What Happens Where. *J. Neurosci.* 29, 9918–9929. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1378-09.2009>
- Konorski, J., Miller, S., 1937. On Two Types of Conditioned Reflex. *The Journal of General Psychology* 16, 264–272. <https://doi.org/10.1080/00221309.1937.9917950>
- Kosaki, Y., Dickinson, A., 2010. Choice and contingency in the development of behavioral autonomy during instrumental conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 36, 334–342. <https://doi.org/10.1037/a0016887>
- Koya, E., Margetts-Smith, G., Hope, B.T., 2016. Daun02 Inactivation of Behaviorally Activated Fos-Expressing Neuronal Ensembles. *Curr Protoc Neurosci* 76, 8.36.1–8.36.17. <https://doi.org/10.1002/cpns.2>
- Laurent, V., Chieng, B., Balleine, B.W., 2016. Extinction Generates Outcome-Specific Conditioned Inhibition. *Current Biology* 26, 3169–3175. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.09.021>
- Le Merre, P., Ährlund-Richter, S., Carlén, M., 2021. The mouse prefrontal cortex: Unity in diversity. *Neuron* 109, 1925–1944. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.03.035>
- Leake, J., Zinn, R., Corbit, L.H., Fanselow, M.S., Vissel, B., 2021. Engram Size Varies with Learning and Reflects Memory Content and Precision. *J. Neurosci.* 41, 4120–4130. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2786-20.2021>
- Lee, I., Lee, C.-H., 2013. Contextual behavior and neural circuits. *Front. Neural Circuits* 7. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00084>

- Lee, S.L. (Tommy), Lew, D., Wickenheisser, V., Markus, E.J., 2019. Interdependence between dorsal and ventral hippocampus during spatial navigation. *Brain Behav* 9. <https://doi.org/10.1002/brb3.1410>
- Lerner, T.N., 2020a. Habits. *J Neurosci Res* 98, 984–985. <https://doi.org/10.1002/jnr.24623>
- Lerner, T.N., 2020b. Interfacing behavioral and neural circuit models for habit formation. *J Neurosci Res* 98, 1031–1045. <https://doi.org/10.1002/jnr.24581>
- Lex, B., Hauber, W., 2010. The Role of Dopamine in the Prelimbic Cortex and the Dorsomedial Striatum in Instrumental Conditioning. *Cerebral Cortex* 20, 873–883. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp151>
- Lex, Bjoern, Hauber, W., 2010. Disconnection of the Entorhinal Cortex and Dorsomedial Striatum Impairs the Sensitivity to Instrumental Contingency Degradation. *Neuropsychopharmacol* 35, 1788–1796. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.46>
- Lichtenberg, N.T., Pennington, Z.T., Holley, S.M., Greenfield, V.Y., Cepeda, C., Levine, M.S., Wassum, K.M., 2017. Basolateral Amygdala to Orbitofrontal Cortex Projections Enable Cue-Triggered Reward Expectations. *J. Neurosci.* 37, 8374–8384. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0486-17.2017>
- Lipska, B., 2002. Neonatal Damage of the Ventral Hippocampus Impairs Working Memory in the Rat. *Neuropsychopharmacology* 27, 47–54. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00282-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00282-8)
- Liu, X., Carter, A.G., 2018. Ventral Hippocampal Inputs Preferentially Drive Corticocortical Neurons in the Infralimbic Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 38, 7351–7363. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0378-18.2018>
- Liu, X., Ramirez, S., Pang, P.T., Puryear, C.B., Govindarajan, A., Deisseroth, K., Tonegawa, S., 2012. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature* 484, 381–385. <https://doi.org/10.1038/nature11028>
- Lods, M., Pacary, E., Mazier, W., Farrugia, F., Mortessagne, P., Masachs, N., Charrier, V., Massa, F., Cota, D., Ferreira, G., Abrous, D.N., Tronel, S., 2021. Adult-born neurons immature during learning are necessary for remote memory reconsolidation in rats. *Nat Commun* 12, 1778. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22069-4>
- Loureiro, M., Lecourtier, L., Engeln, M., Lopez, J., Cosquer, B., Geiger, K., Kelche, C., Cassel, J.-C., Pereira de Vasconcelos, A., 2012. The ventral hippocampus is necessary for expressing a spatial memory. *Brain Struct Funct* 217, 93–106. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0332-y>
- Macedo, C.E., Sandner, G., Angst, M.-J., Guiberteau, T., 2008. Rewarded associative and instrumental conditioning after neonatal ventral hippocampus lesions in rats. *Brain Research* 1215, 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.069>
- Machado, C.J., Bachevalier, J., 2007. The effects of selective amygdala, orbital frontal cortex or hippocampal formation lesions on reward assessment in nonhuman primates. *Eur J Neurosci* 25, 2885–2904. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05525.x>
- Malvaez, M., 2020. Neural substrates of habit. *J Neurosci Res* 98, 986–997. <https://doi.org/10.1002/jnr.24552>
- Maren, S., Aharonov, G., Fanselow, M.S., 1997. Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats. *Behav Brain Res* 88, 261–274. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)00088-0](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)00088-0)

- Maren, S., Fanselow, M.S., 1995. Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *J Neurosci* 15, 7548–7564. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07548.1995>
- Maren, S., Holt, W., 2000. The hippocampus and contextual memory retrieval in Pavlovian conditioning. *Behav Brain Res* 110, 97–108. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00188-6](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00188-6)
- Maren, S., Phan, K.L., Liberzon, I., 2013. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci* 14, 417–428. <https://doi.org/10.1038/nrn3492>
- Marquis, J.-P., Killcross, S., Haddon, J.E., 2007. Inactivation of the prelimbic, but not infralimbic, prefrontal cortex impairs the contextual control of response conflict in rats. *Eur J Neurosci* 25, 559–566. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05295.x>
- Matus-Amat, P., Higgins, E.A., Barrientos, R.M., Rudy, J.W., 2004. The role of the dorsal hippocampus in the acquisition and retrieval of context memory representations. *J Neurosci* 24, 2431–2439. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1598-03.2004>
- McGarry, L.M., Carter, A.G., 2017. Prefrontal Cortex Drives Distinct Projection Neurons in the Basolateral Amygdala. *Cell Reports* 21, 1426–1433. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.046>
- McGeorge, A.J., Faull, R.L.M., 1989. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience* 29, 503–537. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90128-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90128-0)
- McHugh, S.B., Fillenz, M., Lowry, J.P., Rawlins, J.N.P., Bannerman, D.M., 2011. Brain tissue oxygen amperometry in behaving rats demonstrates functional dissociation of dorsal and ventral hippocampus during spatial processing and anxiety. *Eur J Neurosci* 33, 322–337. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07497.x>
- Meira, T., Leroy, F., Buss, E.W., Oliva, A., Park, J., Siegelbaum, S.A., 2018. A hippocampal circuit linking dorsal CA2 to ventral CA1 critical for social memory dynamics. *Nat Commun* 9, 4163. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06501-w>
- Miller, E.J., Saint Marie, L.R., Breier, M.R., Swerdlow, N.R., 2010. Pathways from the ventral hippocampus and caudal amygdala to forebrain regions that regulate sensorimotor gating in the rat. *Neuroscience* 165, 601–611. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.036>
- Mira, R.G., Lira, M., Tapia-Rojas, C., Rebolledo, D.L., Quintanilla, R.A., Cerpa, W., 2020. Effect of Alcohol on Hippocampal-Dependent Plasticity and Behavior: Role of Glutamatergic Synaptic Transmission. *Front Behav Neurosci* 13, 288. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00288>
- Mizumori, S.J.Y., 2013. Context Prediction Analysis and Episodic Memory. *Front. Behav. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00132>
- Mizumori, S.J.Y., Smith, D.M., Puryear, C.B., 2007. Mnemonic contributions of hippocampal place cells., in: *Neurobiology of Learning and Memory*, 2nd Ed. Elsevier Academic Press, San Diego, CA, US, pp. 155–189. <https://doi.org/10.1016/B978-012372540-0/50006-6>
- Morceau, S., Piquet, R., Wolff, M., Parkes, S.L., 2019. Targeting Reciprocally Connected Brain Regions Through CAV-2 Mediated Interventions. *Front Mol Neurosci* 12, 303. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00303>

- Moser, E., Moser, M.B., Andersen, P., 1993. Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *J Neurosci* 13, 3916–3925. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-09-03916.1993>
- Moser, M.B., Moser, E.I., 1998. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus* 8, 608–619. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7)
- Nadel, L., Hoscheidt, S., Ryan, L.R., 2013. Spatial cognition and the hippocampus: the anterior-posterior axis. *J Cogn Neurosci* 25, 22–28. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00313](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00313)
- Nagai, Y., Miyakawa, N., Takuwa, H., Hori, Y., Oyama, K., Ji, B., Takahashi, M., Huang, X.-P., Slocum, S.T., DiBerto, J.F., Xiong, Y., Urushihata, T., Hirabayashi, T., Fujimoto, A., Mimura, K., English, J.G., Liu, J., Inoue, K., Kumata, K., Seki, C., Ono, M., Shimojo, M., Zhang, M.-R., Tomita, Y., Nakahara, J., Suhara, T., Takada, M., Higuchi, M., Jin, J., Roth, B.L., Minamimoto, T., 2019. Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys (preprint). *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/854513>
- Naneix, F., Bakoyiannis, I., Santoyo-Zedillo, M., Bosch-Bouju, C., Pacheco-Lopez, G., Coutureau, E., Ferreira, G., OBETEEN Consortium, 2021. Chemogenetic silencing of hippocampus and amygdala reveals a double dissociation in periadolescent obesogenic diet-induced memory alterations. *Neurobiol Learn Mem* 178, 107354. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107354>
- Naneix, F., Marchand, A.R., Scala, G.D., Pape, J.-R., Coutureau, E., 2009. A Role for Medial Prefrontal Dopaminergic Innervation in Instrumental Conditioning. *J. Neurosci.* 29, 6599–6606. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1234-09.2009>
- Nentwig, T.B., Obray, J.D., Vaughan, D.T., Chandler, L.J., 2022. Behavioral and slice electrophysiological assessment of DREADD ligand, deschloroclozapine (DCZ) in rats. *Sci Rep* 12, 6595. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10668-0>
- Numan, R., 2015. A Prefrontal-Hippocampal Comparator for Goal-Directed Behavior: The Intentional Self and Episodic Memory. *Front. Behav. Neurosci.* 9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00323>
- O'Doherty, J.P., Cockburn, J., Pauli, W.M., 2017. Learning, Reward, and Decision Making. *Annu. Rev. Psychol.* 68, 73–100. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044216>
- O'Keefe, J., Conway, D.H., 1978. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp Brain Res* 31, 573–590. <https://doi.org/10.1007/BF00239813>
- O'Keefe, J., Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 34, 171–175. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- O'Leary, O.F., Cryan, J.F., 2014. A ventral view on antidepressant action: roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis. *Trends Pharmacol Sci* 35, 675–687. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.09.011>

- Oleksiak, C.R., Ramanathan, K.R., Miles, O.W., Perry, S.J., Maren, S., Moscarello, J.M., 2021. Ventral hippocampus mediates the context-dependence of two-way signaled avoidance in male rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 183, 107458. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107458>
- O'Mara, S.M., Sanchez-Vives, M.V., Brotons-Mas, J.R., O'Hare, E., 2009. Roles for the subiculum in spatial information processing, memory, motivation and the temporal control of behaviour. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33, 782–790. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.03.040>
- Orsini, C.A., Kim, J.H., Knapska, E., Maren, S., 2011. Hippocampal and Prefrontal Projections to the Basal Amygdala Mediate Contextual Regulation of Fear after Extinction. *J. Neurosci.* 31, 17269–17277. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4095-11.2011>
- Ostlund, S.B., Balleine, B.W., 2008. On habits and addiction: an associative analysis of compulsive drug seeking. *Drug Discovery Today: Disease Models* 5, 235–245. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2009.07.004>
- Ostlund, S.B., Balleine, B.W., 2007. Orbitofrontal cortex mediates outcome encoding in Pavlovian but not instrumental conditioning. *J. Neurosci* 27, 4819–4825. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5443-06.2007>
- Ostlund, S.B., Balleine, B.W., 2005. Lesions of Medial Prefrontal Cortex Disrupt the Acquisition But Not the Expression of Goal-Directed Learning. *J. Neurosci.* 25, 7763–7770. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1921-05.2005>
- Ostlund, S.B., Maidment, N.T., Balleine, B.W., 2010. Alcohol-Paired Contextual Cues Produce an Immediate and Selective Loss of Goal-directed Action in Rats. *Front Integr Neurosci* 4, 19. <https://doi.org/10.3389/fnint.2010.00019>
- Panayi, M.C., Killcross, S., 2018. Functional heterogeneity within the rodent lateral orbitofrontal cortex dissociates outcome devaluation and reversal learning deficits. *Elife* 7, e37357. <https://doi.org/10.7554/eLife.37357>
- Parkes, S.L., Balleine, B.W., 2013. Incentive Memory: Evidence the Basolateral Amygdala Encodes and the Insular Cortex Retrieves Outcome Values to Guide Choice between Goal-Directed Actions. *J. Neurosci.* 33, 8753–8763. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5071-12.2013>
- Parkes, S.L., Bradfield, L.A., Balleine, B.W., 2015. Interaction of Insular Cortex and Ventral Striatum Mediates the Effect of Incentive Memory on Choice Between Goal-Directed Actions. *J. Neurosci.* 35, 6464–6471. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4153-14.2015>
- Parkes, S.L., Ferreira, G., Coutureau, E., 2016a. Acquisition of specific response–outcome associations requires NMDA receptor activation in the basolateral amygdala but not in the insular cortex. *Neurobiology of Learning and Memory* 128, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.12.005>
- Parkes, S.L., Marchand, A.R., Ferreira, G., Coutureau, E., 2016b. A time course analysis of satiety-induced instrumental outcome devaluation. *Learn Behav* 44, 347–355. <https://doi.org/10.3758/s13420-016-0226-1>
- Parkes, S.L., Ravassard, P.M., Cerpa, J.-C., Wolff, M., Ferreira, G., Coutureau, E., 2018. Insular and Ventrolateral Orbitofrontal Cortices Differentially Contribute to Goal-Directed Behavior in Rodents. *Cerebral Cortex* 28, 2313–2325. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx132>

- Parnaudeau, S., Taylor, K., Bolkan, S.S., Ward, R.D., Balsam, P.D., Kellendonk, C., 2015. Mediodorsal Thalamus Hypofunction Impairs Flexible Goal-Directed Behavior. *Biological Psychiatry* 77, 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.020>
- Pavlov, I.P., 1927. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex., Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Oxford Univ. Press, Oxford, England.
- Peng, X., Burwell, R.D., 2021. Beyond the hippocampus: The role of parahippocampal-prefrontal communication in context-modulated behavior. *Neurobiology of Learning and Memory* 185, 107520. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107520>
- Phillips, M.L., Robinson, H.A., Pozzo-Miller, L., 2019. Ventral hippocampal projections to the medial prefrontal cortex regulate social memory. *Elife* 8, e44182. <https://doi.org/10.7554/eLife.44182>
- Phillips, R.G., LeDoux, J.E., 1992. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience* 106, 274–285. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.106.2.274>
- Pitkänen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N., Ylinen, A., 2006. Reciprocal Connections between the Amygdala and the Hippocampal Formation, Perirhinal Cortex, and Postrhinal Cortex in Rat: A Review. *Annals of the New York Academy of Sciences* 911, 369–391. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06738.x>
- Port, R., Curtis, K., Inoue, C., Briggs, J., Seybold, K., 1993. Hippocampal damage does not impair instrumental appetitive conditioning with delayed reinforcement. *Brain Research Bulletin* 30, 41–44. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90037-C](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90037-C)
- Pothuizen, H.H.J., Zhang, W.-N., Jongen-Rêlo, A.L., Feldon, J., Yee, B.K., 2004. Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory. *Eur J Neurosci* 19, 705–712. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816x.2004.03170.x>
- Poucet, B., Thinus-Blanc, C., Muller, R.U., 1994. Place cells in the ventral hippocampus of rats. *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience* 5, 2045–2048. <https://doi.org/10.1097/00001756-199410270-00014>
- Preston, G.C., Dickinson, A., Mackintosh, N.J., 1986. Contextual conditional discriminations. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B* 38, 217–237. <https://doi.org/10.1080/14640748608402230>
- Ramirez, S., Liu, X., Lin, P.-A., Suh, J., Pignatelli, M., Redondo, R.L., Ryan, T.J., Tonegawa, S., 2013. Creating a false memory in the hippocampus. *Science* 341, 387–391. <https://doi.org/10.1126/science.1239073>
- Randich, A., Ross, R.T., 1984. Mechanisms of blocking by contextual stimuli. *Learning and Motivation* 15, 106–117. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(84\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0023-9690(84)90018-3)
- Rangel, A., Camerer, C., Montague, P.R., 2008. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 9, 545–556. <https://doi.org/10.1038/nrn2357>
- Reed, P., Reilly, S., 1990. Context extinction following conditioning with delayed reward enhances subsequent instrumental responding. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 16, 48–55.

- Reichelt, A.C., Lin, T.E., Harrison, J.J., Honey, R.C., Good, M.A., 2011. Differential role of the hippocampus in response-outcome and context-outcome learning: Evidence from selective satiation procedures. *Neurobiology of Learning and Memory* 96, 248–253. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.05.001>
- Rescorla, R.A., 1992. Response-outcome versus outcome-response associations in instrumental learning. *Animal Learning & Behavior* 20, 223–232. <https://doi.org/10.3758/BF03213376>
- Rescorla, R.A., 1988. Pavlovian conditioning. It's not what you think it is. *Am Psychol* 43, 151–160. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.43.3.151>
- Rescorla, R.A., 1987. A Pavlovian analysis of goal-directed behavior. *American Psychologist* 42, 119–129. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.42.2.119>
- Rescorla, R.A., 1968. Probability of shock in the presence and absence of cs in fear conditioning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 66, 1–5. <https://doi.org/10.1037/h0025984>
- Rescorla, R.A., Colwill, R.M., 1989. Associations with anticipated and obtained outcomes in instrumental learning. *Animal Learning & Behavior* 17, 291–303. <https://doi.org/10.3758/BF03209802>
- Rescorla, R.A., Solomon, R.L., 1967. Two-process learning theory: Relationships between Pavlovian conditioning and instrumental learning. *Psychological Review* 74, 151–182. <https://doi.org/10.1037/h0024475>
- Ressler, R.L., Goode, T.D., Kim, S., Ramanathan, K.R., Maren, S., 2021. Covert capture and attenuation of a hippocampus-dependent fear memory. *Nat Neurosci* 24, 677–684. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00825-5>
- Riaz, S., Schumacher, A., Sivagurunathan, S., Van Der Meer, M., Ito, R., 2017. Ventral, but not dorsal, hippocampus inactivation impairs reward memory expression and retrieval in contexts defined by proximal cues: RIAZ et al. *Hippocampus* 27, 822–836. <https://doi.org/10.1002/hipo.22734>
- Rolls, B.J., 1986. Sensory-specific satiety. *Nutr Rev* 44, 93–101. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1986.tb07593.x>
- Rosas, J.M., Todd, T.P., Bouton, M.E., 2013. Context change and associative learning. *WIREs Cogn Sci* 4, 237–244. <https://doi.org/10.1002/wcs.1225>
- Rudy, J.W., 2009. Context representations, context functions, and the parahippocampal–hippocampal system. *Learn. Mem.* 16, 573–585. <https://doi.org/10.1101/lm.1494409>
- Rudy, J.W., O'Reilly, R.C., 2001. Conjunctive representations, the hippocampus, and contextual fear conditioning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 1, 66–82. <https://doi.org/10.3758/CABN.1.1.66>
- Savage, L., 2004. The effects of hippocampal lesions on learning, memory, and reward expectancies. *Neurobiology of Learning and Memory* 82, 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.05.002>
- Schmaltz, L., Isaacson, R., 1967. Effect of bilateral hippocampal destruction on the acquisition and extinction of an operant response☆. *Physiology & Behavior* 2, 291–298. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(67\)90081-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384(67)90081-9)
- Schmued, L.C., Fallon, J.H., 1986. Fluoro-gold: a new fluorescent retrograde axonal tracer with numerous unique properties. *Brain Research* 377, 147–154. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91199-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91199-6)

- Schreiner, D.C., Renteria, R., Gremel, C.M., 2020. Fractionating the all-or-nothing definition of goal-directed and habitual decision-making. *J Neurosci Res* 98, 998–1006. <https://doi.org/10.1002/jnr.24545>
- Sharpe, M., Killcross, S., 2015. The prelimbic cortex uses contextual cues to modulate responding towards predictive stimuli during fear renewal. *Neurobiology of Learning and Memory* 118, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.11.005>
- Shiflett, M.W., Balleine, B.W., 2010. At the limbic-motor interface: disconnection of basolateral amygdala from nucleus accumbens core and shell reveals dissociable components of incentive motivation: BLA-accumbens and motivation. *European Journal of Neuroscience* 32, 1735–1743. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07439.x>
- Sinclair, A.H., Manalili, G.M., Brunec, I.K., Adcock, R.A., Barense, M.D., 2021. Prediction errors disrupt hippocampal representations and update episodic memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118, e2117625118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2117625118>
- Sjulson, L., Cassataro, D., DasGupta, S., Miesenböck, G., 2016. Cell-Specific Targeting of Genetically Encoded Tools for Neuroscience. *Annu. Rev. Genet.* 50, 571–594. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120215-035011>
- Skinner, B.F., 1938. *The behavior of organisms: an experimental analysis.*, The behavior of organisms: an experimental analysis. Appleton-Century, Oxford, England.
- Skinner, B.F., 1932. On the rate of formation of a conditioned reflex. *Journal of General Psychology* 7, 274–286. <https://doi.org/10.1080/00221309.1932.9918467>
- Smith, D.M., Bulkin, D.A., 2014. The form and function of hippocampal context representations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 40, 52–61. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.005>
- Smith, D.M., Mizumori, S.J.Y., 2006. Hippocampal place cells, context, and episodic memory. *Hippocampus* 16, 716–729. <https://doi.org/10.1002/hipo.20208>
- Spence, K.W., 1956. *Behavior theory and conditioning.*, Behavior theory and conditioning. Yale University Press, New Haven, CT, US. <https://doi.org/10.1037/10029-000>
- Steinfeld, M.R., Bouton, M.E., 2021. Renewal of goal direction with a context change after habit learning. *Behavioral Neuroscience* 135, 79–87. <https://doi.org/10.1037/bne0000422>
- Strange, B.A., Witter, M.P., Lein, E.S., Moser, E.I., 2014. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci* 15, 655–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3785>
- Swanson, A.M., Allen, A.G., Shapiro, L.P., Gourley, S.L., 2015. GABAA $\alpha$ 1-Mediated Plasticity in the Orbitofrontal Cortex Regulates Context-Dependent Action Selection. *Neuropsychopharmacol* 40, 1027–1036. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.292>
- Swanson, A.M., DePoy, L.M., Gourley, S.L., 2017. Inhibiting Rho kinase promotes goal-directed decision making and blocks habitual responding for cocaine. *Nat Commun* 8, 1861. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01915-4>
- Tao, S., Wang, Y., Peng, J., Zhao, Y., He, X., Yu, X., Liu, Q., Jin, S., Xu, F., 2021. Whole-Brain Mapping the Direct Inputs of Dorsal and Ventral CA1 Projection Neurons. *Front Neural Circuits* 15, 643230. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.643230>

- Thomas, C.M.P., Thrailkill, E.A., Bouton, M.E., Green, J.T., 2020. Inactivation of the prelimbic cortex attenuates operant responding in both physical and behavioral contexts. *Neurobiology of Learning and Memory* 171, 107189. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107189>
- Thompson, L.T., Best, P.J., 1990. Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain Res* 509, 299–308. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90555-p](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90555-p)
- Thorndike, E.L., 1911. *Animal intelligence: Experimental studies.*, Animal intelligence: Experimental studies. Macmillan Press, Lewiston, NY, US. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.55072>
- Thorndike, E.L., 1898. Animal intelligence: An experimental study of the associative processes in animals. *The Psychological Review: Monograph Supplements* 2, i–109. <https://doi.org/10.1037/h0092987>
- Thrailkill, E.A., Bouton, M.E., 2015. Contextual control of instrumental actions and habits. *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Cognition* 41, 69–80. <https://doi.org/10.1037/xan0000045>
- Tort, A.B.L., Komorowski, R.W., Manns, J.R., Kopell, N.J., Eichenbaum, H., 2009. Theta–gamma coupling increases during the learning of item–context associations. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 20942–20947. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911331106>
- Tran-Tu-Yen, D.A.S., Marchand, A.R., Pape, J.-R., Di Scala, G., Coutureau, E., 2009. Transient role of the rat prelimbic cortex in goal-directed behaviour. *European Journal of Neuroscience* 30, 464–471. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06834.x>
- Trask, S., Bouton, M.E., 2018. Retrieval practice after multiple context changes, but not long retention intervals, reduces the impact of a final context change on instrumental behavior. *Learn Behav* 46, 213–221. <https://doi.org/10.3758/s13420-017-0304-z>
- Trask, S., Bouton, M.E., 2014. Contextual control of operant behavior: evidence for hierarchical associations in instrumental learning. *Learn Behav* 42, 281–288. <https://doi.org/10.3758/s13420-014-0145-y>
- Trask, S., Shipman, M.L., Green, J.T., Bouton, M.E., 2017a. Inactivation of the Prelimbic Cortex Attenuates Context-Dependent Operant Responding. *J. Neurosci.* 37, 2317–2324. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3361-16.2017>
- Trask, S., Thrailkill, E.A., Bouton, M.E., 2017b. Occasion setting, inhibition, and the contextual control of extinction in Pavlovian and instrumental (operant) learning. *Behavioural Processes* 137, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.10.003>
- Turner, V.S., O’Sullivan, R.O., Kheirbek, M.A., 2022. Linking external stimuli with internal drives: A role for the ventral hippocampus. *Current Opinion in Neurobiology* 76, 102590. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102590>
- Twining, R.C., Lepak, K., Kirry, A.J., Gilmartin, M.R., 2020. Ventral Hippocampal Input to the Prelimbic Cortex Dissociates the Context from the Cue Association in Trace Fear Memory. *J. Neurosci.* 40, 3217–3230. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1453-19.2020>
- Urcelay, G.P., Miller, R.R., 2014. The functions of contexts in associative learning. *Behavioural Processes* 104, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2014.02.008>

- Urcelay, G.P., Miller, R.R., 2010. Two roles of the context in Pavlovian fear conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 36, 268–280. <https://doi.org/10.1037/a0017298>
- Vasquez, J.H., Leong, K.C., Gagliardi, C.M., Harland, B., Apicella, A. j., Muzzio, I.A., 2019. Pathway specific activation of ventral hippocampal cells projecting to the prelimbic cortex diminishes fear renewal. *Neurobiology of Learning and Memory* 161, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.03.003>
- Vertes, R.P., 2006. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience* 142, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>
- Verwer, R.W.H., Meijer, R.J., Van Uum, H.F.M., Witter, M.P., 1997. Collateral projections from the rat hippocampal formation to the lateral and medial prefrontal cortex. *Hippocampus* 7, 397–402. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1997\)7:4<397::AID-HIPO5>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:4<397::AID-HIPO5>3.0.CO;2-G)
- Viard, A., Doeller, C.F., Hartley, T., Bird, C.M., Burgess, N., 2011. Anterior Hippocampus and Goal-Directed Spatial Decision Making. *J. Neurosci.* 31, 4613–4621. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4640-10.2011>
- Wang, Q., Jin, J., Maren, S., 2016. Renewal of extinguished fear activates ventral hippocampal neurons projecting to the prelimbic and infralimbic cortices in rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 134, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.04.002>
- Wassum, K.M., 2022. Amygdala-cortical collaboration in reward learning and decision making. *eLife* 11, e80926. <https://doi.org/10.7554/eLife.80926>
- Wassum, K.M., Izquierdo, A., 2015. The basolateral amygdala in reward learning and addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 57, 271–283. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.017>
- Wassum, K.M., Tolosa, V.M., Tseng, T.C., Balleine, B.W., Monbouquette, H.G., Maidment, N.T., 2012. Transient Extracellular Glutamate Events in the Basolateral Amygdala Track Reward-Seeking Actions. *J. Neurosci.* 32, 2734–2746. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5780-11.2012>
- Watson, J.B., 1916. The Place of the Conditioned Reflex in Psychology.
- Whishaw, I.Q., Tomie, J.A., 1991. Acquisition and retention by hippocampal rats of simple, conditional, and configural tasks using tactile and olfactory cues: implications for hippocampal function. *Behav Neurosci* 105, 787–797. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.105.6.787>
- Wikenheiser, A.M., Marrero-Garcia, Y., Schoenbaum, G., 2017. Suppression of Ventral Hippocampal Output Impairs Integrated Orbitofrontal Encoding of Task Structure. *Neuron* 95, 1197–1207.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.003>
- Williams, B.A., 1989. The effects of response contingency and reinforcement identity on response suppression by alternative reinforcement. *Learning and Motivation* 20, 204–224. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(89\)90018-0](https://doi.org/10.1016/0023-9690(89)90018-0)
- Wilson, M.A., McNaughton, B.L., 1993. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science* 261, 1055–1058. <https://doi.org/10.1126/science.8351520>

- Wilson, R.C., Takahashi, Y.K., Schoenbaum, G., Niv, Y., 2014. Orbitofrontal Cortex as a Cognitive Map of Task Space. *Neuron* 81, 267–279. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.11.005>
- Winocur, G., Olds, J., 1978. Effects of context manipulation on memory and reversal learning in rats with hippocampal lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 92, 312–321. <https://doi.org/10.1037/h0077468>
- Wit, S., Dickinson, A., 2009. Associative theories of goal-directed behaviour: a case for animal–human translational models. *Psychological Research* 73, 463–476. <https://doi.org/10.1007/s00426-009-0230-6>
- Woon, E.P., Butkovich, L.M., Peluso, A.A., Elbasheir, A., Taylor, K., Gourley, S.L., 2022. Medial orbitofrontal neurotrophin systems integrate hippocampal input into outcome-specific value representations. *Cell Reports* 40, 111334. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111334>
- Woon, E.P., Sequeira, M.K., Barbee, B.R., Gourley, S.L., 2020. Involvement of the rodent prelimbic and medial orbitofrontal cortices in goal-directed action: A brief review. *J Neurosci Res* 98, 1020–1030. <https://doi.org/10.1002/jnr.24567>
- Xu, C., Krabbe, S., Gründemann, J., Botta, P., Fadok, J.P., Osakada, F., Saur, D., Grewe, B.F., Schnitzer, M.J., Callaway, E.M., Lüthi, A., 2016. Distinct Hippocampal Pathways Mediate Dissociable Roles of Context in Memory Retrieval. *Cell* 167, 961–972.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.051>
- Yin, H.H., Ostlund, S.B., Knowlton, B.J., Balleine, B.W., 2005. The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning: Striatum and instrumental conditioning. *European Journal of Neuroscience* 22, 513–523. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04218.x>
- Yoshida, K., Drew, M.R., Kono, A., Mimura, M., Takata, N., Tanaka, K.F., 2021. Chronic social defeat stress impairs goal-directed behavior through dysregulation of ventral hippocampal activity in male mice. *Neuropsychopharmacol.* 46, 1606–1616. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00990-y>
- Yoshida, K., Drew, M.R., Mimura, M., Tanaka, K.F., 2019. Serotonin-mediated inhibition of ventral hippocampus is required for sustained goal-directed behavior. *Nat Neurosci* 22, 770–777. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0376-5>
- Zhu, H., Pleil, K.E., Urban, D.J., Moy, S.S., Kash, T.L., Roth, B.L., 2014. Chemogenetic Inactivation of Ventral Hippocampal Glutamatergic Neurons Disrupts Consolidation of Contextual Fear Memory. *Neuropsychopharmacol* 39, 1880–1892. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.35>
- Zingg, B., Chou, X.-L., Zhang, Z.-G., Mesik, L., Liang, F., Tao, H.W., Zhang, L.I., 2017. AAV-Mediated Anterograde Transsynaptic Tagging: Mapping Corticocollicular Input-Defined Neural Pathways for Defense Behaviors. *Neuron* 93, 33–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.11.045>
- Zingg, B., Dong, H.-W., Tao, H.W., Zhang, L.I., 2022. Application of AAV1 for Anterograde Transsynaptic Circuit Mapping and Input-Dependent Neuronal Cataloging. *Curr Protoc* 2, e339. <https://doi.org/10.1002/cpz1.339>
- Zingg, B., Peng, B., Huang, J., Tao, H.W., Zhang, L.I., 2020. Synaptic Specificity and Application of Anterograde Transsynaptic AAV for Probing Neural Circuitry. *J Neurosci* 40, 3250–3267. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2158-19.2020>