



**HAL**  
open science

Développement d'un modèle animal chez le rat  
reproduisant un déficit motivationnel pouvant  
s'apparenter à un syndrome d'apathie de la maladie de  
**Parkinson**

Guillaume Drui

► **To cite this version:**

Guillaume Drui. Développement d'un modèle animal chez le rat reproduisant un déficit motivationnel pouvant s'apparenter à un syndrome d'apathie de la maladie de Parkinson. Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2012. Français. NNT : 2012GRENV068 . tel-00849129

**HAL Id: tel-00849129**

**<https://theses.hal.science/tel-00849129v1>**

Submitted on 30 Jul 2013

**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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Neurosciences et neurobiologie**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Guillaume DRUI**

Thèse dirigée par **Marc SAVASTA**

préparée au sein du **Laboratoire « Dynamique et Physiopathologie des Ganglions de la Base », INSERM U836, Institut des Neurosciences de Grenoble (GIN)**

dans l'École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant

# Développement d'un modèle expérimental chez le rat reproduisant un déficit motivationnel pouvant s'apparenter à un syndrome d'apathie de la maladie de Parkinson

Thèse soutenue publiquement le **25 septembre 2012**, devant le jury composé de :

**M. le Pr. Bernard BIOULAC**

PUPH – CHU Pellegrin, Bordeaux – Président du Jury

**Mme la Dr. Christelle BAUNEZ**

DR2 CNRS, UMR 7289 – INT, Marseille – Rapportrice

**M. le Dr. Léon TREMBLAY**

DR2 CNRS, UMR 5229 – CNC, Bron – Rapporteur

**M. le Dr. David BELIN**

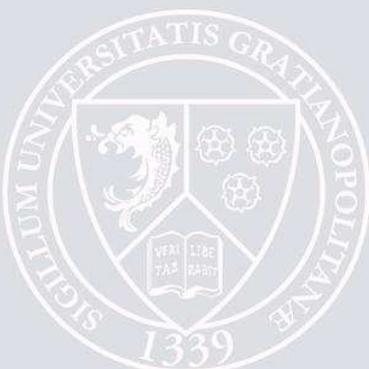
CR1 INSERM, Unité 1089 – LNEC, Poitiers – Examineur

**M. le Pr. Marc VERIN**

PUPH URU – EM425 – CHU Pontchaillou, Rennes – Examineur

**M. le Dr. Marc SAVASTA**

DR1 INSERM U836 – GIN, Grenoble – Directeur de thèse





# REMERCIEMENTS

Je me suis longtemps demandé comment j'allais pouvoir aborder cette partie ô combien difficile que sont les remerciements. Difficile puisqu'ils signent la "fin" d'une longue aventure de presque 6 longues années. Comment trouver les mots justes pour résumer au mieux cette aventure, moi qui ai toujours eu du mal à exprimer mes sentiments. Je vais donc essayer de me mettre (excusez-moi du terme, mais je pense qu'il fait également partie de la marque de fabrique de ce laboratoire) "à poil" pour une fois et remercier comme il se doit tous ceux qui ont, de près ou de loin, contribué à la réalisation de ce travail. Ce ne fut pas de tout repos, pour eux comme pour moi, mais ces années resteront gravées en moi (... que ce soit au PFA ou à la DAB).

Je voudrais tout d'abord adresser mes remerciements aux membres du jury, qui me font l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je tiens à remercier les Dr. Christelle Baunez et Léon Tremblay pour avoir bien voulu décortiquer mon manuscrit et y apporter toute leur expertise, ainsi que le Dr. David Belin et le Pr. Marc Vérin pour avoir bien voulu examiner ce travail. Je remercie enfin le Pr. Bernard Bioulac qui malgré son emploi du temps chargé a su trouver du temps pour venir présider ce jury. Mon sujet de thèse se situant à une interface entre recherches cliniques et fondamentales, nous avons voulu représenter au mieux cette diversité au sein des membres de mon jury et je les remercie d'avoir rendu cela possible.

Je tiens à remercier tout d'abord mon directeur de thèse, Marc Savasta. Merci à toi, de m'avoir accordé toute ta confiance, il y a maintenant de nombreuses années en me laissant l'opportunité de réaliser l'ensemble de mes stages de Master, puis de m'avoir permis de réaliser ma thèse au sein de ton laboratoire. Merci d'avoir cru en moi. Je te remercie aussi de m'avoir toujours laissé une grande liberté d'expression dans la réalisation de ce travail, mais également de m'avoir accordé de ton temps précieux, même si jongler entre tes différentes casquettes pouvait parfois être difficile... mais les apéros ou les barbecues chez toi nous permettaient tout de même de revoir les oraux du lendemain... Merci à toi de m'avoir toujours donné les moyens techniques d'entreprendre ce que je souhaitais alors que nous n'étions qu'aux prémices de ce sujet. Enfin, je tiens également à te remercier pour m'avoir permis de présenter mes travaux tout au long de ma thèse dans différents congrès, d'avoir rendu ces voyages encore plus distrayants qu'ils ne pouvaient déjà l'être, avec ton humour et ta joie de vivre si



communicatifs. Je garderai de chacune de ces escales un souvenir indélébile, aussi bien le "Jump the FENS " à Amsterdam, que les Tapas de Barcelone, le séjour à Marseille, ta ville natale où tu nous as fait découvrir d'innombrables lieux qui font de cette ville un haut lieu du *farniente*, mais aussi de notre voyage en duo à Washington avec nos discussions sur le passé et l'avenir qui m'ont beaucoup marqué. Enfin merci à toi pour ton investissement dans la rédaction de ce manuscrit. Toutefois, je te remercierai un peu moins pour m'avoir transmis le virus du "*in fine*" et "*en exergue*" qui pointent de-ci de-là dans ce manuscrit, mais qui montrent également l'empreinte que tu laisses en moi. Merci pour ton humanité.

Je tiens ensuite à remercier Sébastien Carnicella et j'espère ne rien oublier... ça a été un plaisir de partager ces trois dernières années avec toi. Comme tu le sais, j'ai beaucoup de mal à exprimer ma gratitude, et je ne pourrai te rendre, dans ces quelques phrases, tout ce que tu as pu m'apporter durant ces dernières années, que ce soit sur le plan scientifique ou personnel. Merci à toi pour ton implication sans faille dans la rédaction de ce manuscrit, que ce soit le weekend, le soir et le reste de la semaine, tu as toujours été là pour m'apporter tes connaissances et ton expérience. Même si nous n'avons pas pu manger de petites saucisses... il y a maintes occasions où elles auraient été de rigueur. Merci de m'avoir appris la rigueur qu'exigent le comportement et la science en général, et de m'avoir donné les armes. J'espère que j'en ai fait et que j'en ferai à l'avenir bon usage et que tu pourras être fier de ton premier thésard. C'est avec un peu de mélancolie que je repense à tout ce que nous avons fait ensemble, les heures de manip' à l'animalerie dans 2 m<sup>2</sup> à opérer des animaux avec comme bruit de fond IAM, Sexion d'Assaut, Dr Dre ou encore un petit Leonard Cohen de derrière les fagots... Les manip's de pharmaco à se battre avec les animaliers pour avoir des chariots ou à 7h du mat' le dimanche à se convaincre mutuellement que c'était bientôt terminé, le jour où tu as obtenu ton poste de CR2 et que tu as tenu à ce que je sois le premier informé de cette nouvelle, nos soirées dans les rues d'Amsterdam où je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien dans les moments de flou... mais comme on le dit souvent : "ce qui se passe à l'étranger, reste à l'étranger!" Pour tes mots doux dans le bureau le soir lorsque nous nous retrouvions avec Mathieu dans ce grand bureau désert... Bien que nous n'ayons pas eu à courir à poil dans les couloirs de l'institut, j'espère que nous aurons l'occasion de nous mettre en string ou en kilt, et ainsi sceller une si belle collaboration.

Je ne peux que te souhaiter pour toi et toute ta famille tout le meilleur pour l'avenir. Je tiens également à cette occasion à remercier Estelle, Ethan et Ronan, pour leur gentillesse, leur bonne humeur et leur affection. Vous formez une très belle famille et j'espère que tout se passera pour le mieux pour vous. Je sais Sébastien que si j'en suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi. Tu es devenu un véritable ami et je te



dois énormément. Pour tout ça et bien plus encore merci, merci d'être qui tu es. Bon pour ne pas changer il faut que je dissimule ma gêne par de l'humour, donc tiens-toi prêt pour recevoir le jour de ma soutenance le cadeau que tu mérites...

Je tiens également à remercier Carole Carcenac. Je n'oublie pas qu'au tout départ c'est toi qui m'a choisi, je me souviendrai de tes mots ce jour où une dizaine d'étudiants était venue pour faire leur stage au labo : "et ben voilà c'est un mec comme ça qu'on veut, franchement Marc !" ce qui avait eu pour effet de mettre bien mal à l'aise le chef. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenu contre vents et marées. D'avoir été mon encadrante de l'ombre lors de mon master 2, d'avoir partagé avec moi ce fameux paquet de cacahuètes (merci à Anne au passage, elles étaient très goûteuses et réconfortantes tes cacahuètes)... d'avoir encore répondu présente pour m'aider à la rédaction de ce manuscrit, d'avoir pris le temps de corriger mes innombrables fautes d'orthographe et mes tournures de phrase un peu chaloupées... Ma bibiche (eh oui désolé Christophe), je sais que tu lis aujourd'hui en moi comme dans un livre ouvert et que nous n'avons même plus besoin de nous dire les choses pour que l'autre comprenne, mais je tiens à te dire à quel point tu as été importante pour moi durant toutes ces années. Tu m'as appris énormément sur moi, sur les autres, sur ce qu'implique d'être un thésard. J'espère un jour être le quart du petit bout de femme que tu es (même si physiquement c'est presque le cas). Tu m'as inculqué des valeurs personnelles et un esprit du travail que j'espère pouvoir transmettre à mon tour. Que de rires, de joie, mais aussi de larmes partagées, tu as toujours été là pour moi, même lorsque je pétais les plombs ou que "je marchais sur la tête". Tu étais là aussi pour me changer les idées et me redonner le sourire dans les moments difficiles avec ta bonne humeur communicative et tes expressions sorties tout droit de ton Sud natal (là où il fait toujours beau et où le ciel a un bleu différent du reste de la France...). Merci à toi pour tout ça. Je sais que tu n'aimes pas les compliments et les remerciements, mais tu es pour moi comme une grande sœur avec son œil bienveillant et j'espère être digne de la confiance que tu as mise en moi dans ma vie future. Je voulais aussi remercier Christophe, Maguelone et Mathias d'avoir supporté les sacrifices que tu as pu faire dans ta vie de famille pour m'apporter ce soutien, et à toi pour l'avoir fait.

Merci à toi d'avoir cru en moi et de m'avoir montré chaque jour que je valais mieux que ce que je pouvais penser moi-même. Tout le bonheur à vous pour votre vie future et n'hésitez pas à me rendre visite même si ma destination est encore incertaine, ça sera toujours avec plaisir que je vous retrouverai.



Je tiens ici à faire une spéciale dédicace à mon Chichou, mon doux agneau. Merci à toi pour ces bons moments passés dans le bureau, ces magnifiques repas à la Chantourne. Partager ces « Jack Daniels with Coke !!! » avec toi à Amsterdam fut un très grand plaisir. Je te souhaite toute la réussite possible, à toi et à "LA Femme". Bon courage pour cette dernière année qui s'annonce chargée, et j'espère que l'on pourra se revoir plus tard pour reparler de tous ces moments mythiques que nous avons pu vivre ensemble le soir lorsque tous le monde était parti ou encore ces fou-rires étouffés... Au fait tu veux un café ? Parce que lorsqu'on n'a pas de data, ça aide à encadrer les étudiants. Bon ben à un de ces jours ! Je sais que toi seul pourra comprendre cette phrase... à très bientôt mon petit rouquin.

Merci à Nathalie Labeye (ex Sanfilippo) notre gestionnaire de feu et notre éternelle Maman, qui prend soin de nous après tout ce qu'on peut lui faire subir. Merci à toi pour ton grand sens de l'humour, d'avoir toujours rigolé à mes blagues même lorsqu'elles n'étaient pas forcément marrantes. Désolé pour mes commandes un peu foireuses... et mes codes de nomenclature pas toujours justes. Enfin, merci à toi de nous avoir toujours arrangé le coup comme tu pouvais pour que les avances ne deviennent pas des crédits longues échéances... et dire qu'un jour j'ai pu assister au premier mouvement de ton fils dans ton ventre, heureux et fier d'avoir pu partager tous ces moments avec toi.

Merci à Sabrina Boulet, le gentil petit Piranha pour ces discussions le soir lorsque mon moral était au plus bas et que tu le remontais à ta façon. Merci à toi pour le temps que tu as pris pour relire ce manuscrit et pour y avoir apporté toute ton expérience. Bon courage à toi et Fred pour les travaux dans votre nouvelle maison.

Je voudrais également remercier les autres membres de l'équipe 10, avec qui nous avons pu partager des moments inoubliables. Ainsi à Mireille, Murielle, Anne, Véronique, Sylvie, Elodie (bon courage pour la fin de ta rédaction et ta soutenance), Bettina, Emmanuelle et Eugénie pour les nombreux échanges que nous avons pu avoir durant ces quelques années. Un merci tout particulier à Paul Krack pour m'avoir apporté son expérience de neurologue au début de ce travail et m'avoir permis de me rendre compte de ce qu'était réellement l'apathie.

Je souhaite également bon courage à Théo Duran qui a décidé de faire une thèse. Malgré mes mises en garde, tu n'as pas renoncé, c'est bien !!! C'était encore une fois un test ! Pour une fois tu ne t'y es pas fait prendre. Dommage de ne pas avoir pu plus



discuter ensemble, en tout cas je te dis "merde", parce que ce n'est que le début d'une longue aventure comme tu auras pu le constater.

Merci à vous tous de m'avoir à chaque moment permis d'aller toujours plus loin dans la réalisation de ce travail, de m'avoir soutenu et épaulé dans les bons comme dans les mauvais moments, un grand **MERCI !!!!**

Merci également aux autres membres de l'Institut qui en croisant mon chemin ou en partageant un bout de paillasse ont pu m'apporter beaucoup de choses sans le savoir. Merci tout d'abord à nos voisins de pallier, et notamment à Benjamin Ducarouge avec qui j'ai partagé énormément de choses, dont l'heure théorique de sortie (théorie qui a pu se vérifier à de nombreuses reprises) ou encore notre danse traditionnelle dans le labo lorsque 20h passées il nous restait théoriquement 30 min de manip ( $30 \times 3 = 1h30...$ ), merci pour tous ces moments de galère partagés avec toi et bon courage dans ton nouveau labo. Merci également à Murielle et Marjolaine pour les bons moments partagés. Merci aux membres de l'équipe 9 et tout particulièrement à Fanny pour avoir partagé de si bons moments et pour ton sourire de tous les instants.

Merci aussi aux autres membres de l'Institut, et notamment à Marine L., Chloé P., Affif Z., Alexis O., Laurent G., Vincent M., Sylvain A. (merci pour ces parties de foot endiablées et ta bonne humeur), Fabien M., Georges, Bruno, Margareth, Amélie D. et Annie P. Merci à eux de rendre cet Institut toujours aussi agréable à vivre et pour leurs mots de sympathie.

Je voudrais aussi remercier Sakina Torch, Fiona Hemming, Emmanuelle Planus, Corinne Mercier et Stephan Nonchev de m'avoir permis de réaliser cette dernière année d'ATER dans les meilleures conditions.

Passons maintenant aux **amis** !

Je tiens à remercier mes amis de toujours Roma, Jeff, Solenn, Justine et Marine. Merci à vous d'avoir toujours été là dans les moments difficiles, et de m'avoir toujours soutenu même si je ne pouvais pas toujours être présent lorsque vous en aviez besoin. Merci, car c'est à ça aussi qu'on reconnaît la valeur des vrais amis...

Merci à mon Rhumrom d'avoir fait des allers-retours entre tes différents pieds à terre pour venir me voir et savourer ensemble toute les bouteilles de bières, tequila (et oui la fête de la musique...) et whisky que nous n'avions pas pu boire avant et à toutes celles qu'on allait boire à ces moments-là. Rien ne vaut un bon moment avec mon



Rhumrom à fumer un bon cigare avec un bon vieux malt à philosopher sur le sens de la vie pour repartir le cœur léger au boulot. Merci à toi et ne bouge pas j'arrive... garde les saucisses et les bières au frais !

Merci à mon Jeff, pour tous ces moments mythiques que nous avons pu vivre durant ces 10 dernières années. Tes concerts qui me permettaient de m'évader l'espace de quelques heures et ressortir toujours plus léger. Ces grands moments, comme ton interprétation de la flûte enchantée qui me laisse encore aujourd'hui sans voix, ou encore ces magnifiques barbecues minutes, dont toi seul équipé de ton chalumeau a le secret. Merci d'avoir été là à tous les instants mon Jeff.

Merci à Matthieu, mon casse-bonbon préféré, je sais que tu adores lorsque je t'appelle comme ça... merci à toi d'avoir toujours répondu présent dès que tu le pouvais. Merci d'être tel que tu es, un ami sur lequel on peut compter, sans jugement et qui garde toujours les pieds sur terre. Je ne te remercierai jamais assez pour tous ces moments et j'espère pouvoir te rendre un tant soit peu ce que tu as pu me donner dans les moments difficiles. Je vous souhaite à toi et à Anne-Laure tout le bonheur possible mon bichon.

Merci à ma petite Léa, et oui pour moi tu resteras pour toujours la petite Léa des amphis de médecine que je harcelais à coup de boulettes de papier dans les cours de M. Fagret. Merci à toi pour ces repas du vendredi midi qui me permettaient de m'aventurer à l'extérieur et de me faire découvrir à chaque sortie de nouveau resto. Merci pour tes soirées déguisées dont le thème était toujours plus recherché et qui nécessitait une réflexion toujours plus intense. J'espère avoir toujours été à la hauteur de tes attentes... Merci ma Léouche pour toutes ces anecdotes qui me font sourire aujourd'hui et me remettent la pêche.

Merci aussi à Audrey Maillet, et oui je ne t'avais pas oubliée, je pensais juste te mettre plutôt dans cette case puisque je trouve qu'elle te correspond mieux aujourd'hui. Merci d'avoir partagé ces moments de fou-rires dans le bureau lors de nos soirées de M2 en plein craquage. Pour nos différentes soirées et conversations qui font de toi une personne fantastique. Je ne doute en aucun cas de ta réussite future et qui sait, peut-être que plus tard nous nous retrouverons pour un ultime challenge dans un autre concours (enfin je n'espère pas...parce que tu es trop balaise quand même). Bon courage pour la suite et à bientôt.



Passons enfin à **la famille...**

Je tiens à remercier mes parents. Papa, Maman c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui, merci de m'avoir donné cette force de caractère et d'avoir soutenu et de soutenir encore aujourd'hui mes choix, même lorsque je pouvais parfois vous faire douter. Je me souviendrai toujours de ta phrase Papa lorsque je t'ai annoncé avoir eu le Bac : "le Bac mais moi j'en ai plein de bacs, un pour mettre la farine, le sucre (...) et j'en fais pas tout un fromage..." sur le moment je n'ai pas bien pris cette phrase, mais aujourd'hui j'en comprends tout le sens. Merci à vous de m'avoir toujours permis de garder les pieds sur terre et de m'avoir appris l'humilité. Merci à toi Maman de m'avoir toujours permis de garder ma ligne grâce à tes bons petits plats, qui pouvaient grâce à Papa atterrir directement à la maison pour que je ne meure pas de faim...

Merci à vous deux de croire en moi. Voir votre fierté à mon égard est la plus belle des récompenses. Je vous aime.

Merci à ma sœur, ma grande Vivine, auprès de laquelle je m'excuse aujourd'hui de ne pas avoir pu être aussi présent que tu l'aurais aimé ces dernières années. Merci à toi de te battre pour conserver ce lien familial si important, de m'avoir donné avec Alain deux petits neveux pleins de vie, pour qui tonton Gui n'est pas toujours là, mais qui pense souvent à eux. Merci à vous deux de m'avoir rappelé sans vous en rendre compte le vrai sens de la vie, s'amuser et rire. Merci à Théo de bien vouloir laisser encore gagner son tonton à la console pour lui faire croire qu'il est encore un dieu vivant de Mario Kart malgré son âge avancé... et à Paola pour tous les câlins pleins d'amour qu'elle a pu me prodiguer parce que ça fait du bien !

Merci à mon frère Christophe, désolé à toi aussi de ne pas avoir été là les derniers temps, et même si les choses ont été parfois difficiles sache que tu es et resteras toujours mon frère, avec qui j'ai partagé tant de choses. Merci d'avoir toujours été là lorsque j'en avais besoin, de m'avoir toujours soutenu. Merci à toi aussi de m'avoir donné deux petits mecs qui malgré mes absences, m'ont toujours apporté beaucoup de bonheur et m'ont permis de sortir la tête de l'eau dans les moments difficiles par leurs câlins et leurs attentions à mon égard et leur affection. Merci à vous Benjamin et Baptiste d'être là, j'espère reprendre ma place de tonton "rigolo" aujourd'hui.

Merci à Brigitte et Patrick pour vos mots d'encouragement et votre gentillesse. Merci à vous d'avoir rendu possible ces grandes réunions familiales pour nous retrouver tous ensemble autour d'un bon repas et discuter simplement de la vie. Merci à vous pour cet esprit de partage qui me touche énormément. Un grand merci aussi à Stéphane et



Mélanie pour leur joie de vivre, j'ai été tout particulièrement heureux de te voir cousin le jour de mon mariage aussi heureux pour moi et j'ai été beaucoup touché, j'espère que nous pourrons maintenir ce lien d'amitié qui nous uni depuis maintenant notre naissance...

Je voudrais ici aussi remercier affectueusement mes grands-parents, ceux encore parmi nous et ceux qui nous ont malheureusement déjà quittés. Je repense souvent à tous ces moments passés ensemble et c'est le cœur un peu lourd, je l'avoue, que je vous dis un grand merci pour tout ce que vous êtes et ce que vous avez toujours pu m'apporter.

Un grand merci à Marie-Lyne et Olivier, pour m'avoir permis de décompresser tout là-haut dans la montagne et de m'avoir si bien accueilli au sein de leur famille. Merci également à Thomas, Sahar, Marion (la femme enceinte !!! et non ! Bienvenue à Titouan !), Cyril (la force est en nous mon bof X ) et Clémentine pour leur gentillesse.

Enfin je voudrais remercier Camille, ma Femme. C'est grâce à ton soutien, ta compréhension et ton amour que j'ai réussi à tenir le coup ces derniers mois. Merci à toi d'avoir supporté mes horaires à rallonge, mes weekends de manip', mes sautes d'humeur et mon absence même lorsque j'étais à côté de toi... d'avoir su trouver les mots dans les moments difficiles et d'avoir toujours cru en moi, plus que quiconque. Même si notre avenir est pour le moment incertain, saches que je ne le partagerai avec personne d'autre. J'espère continuer le plus longtemps possible ce chemin avec toi, main dans la main, et avec peut-être des petits nous... je t'aime...

C'est à toi que je dédie ce travail...



***« Ce qui a été cru partout, par tous et pour toujours,  
a toutes les chances d'être faux. »  
de Paul Valéry, extrait du Tel quel***



# SOMMAIRE



PRINCIPALES ABREVIATIONS.....	1
INTRODUCTION.....	5
AVANT-PROPOS.....	10
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	11
<b>CHAPITRE 1 : LE SYSTEME DOPAMINERGIQUE.....</b>	<b>12</b>
<b>I. LA DOPAMINE .....</b>	<b>13</b>
1. Voie de synthèse de la dopamine .....	13
2. La synapse dopaminergique .....	13
3. Les récepteurs dopaminergiques.....	14
a. Propriétés structurales .....	14
b. Propriétés pharmacologiques.....	15
c. Localisation .....	16
d. Aspects fonctionnels.....	17
<b>II. LES NEURONES DOPAMINERGIQUES DU MESENCEPHALE.....</b>	<b>18</b>
1. Les groupes cellulaires A8, A9, A10.....	18
2. La Substance Noire .....	19
3. L'Aire Tegmentale Ventrale .....	20
4. Le noyau rétrobulbaire.....	20
<b>III. LES VOIES DOPAMINERGIQUES MESENCEPHALIQUES.....</b>	<b>21</b>
1. Les projections de A9 .....	21
2. Les projections de A10 .....	22
3. Une ségrégation trop simpliste ? .....	22
a. Chevauchement des territoires de projection : continuum médio-latéral des projections dopaminergiques .....	23
b. L'organisation en "tiers dorsal et ventral" des neurones dopaminergiques issus de la SNc et de l'ATV .....	23
<b>IV. ROLE MODULATEUR DE LA DOPAMINE AU SEIN DES GANGLIONS DE LA BASE .....</b>	<b>25</b>
1. La dopamine : modulateur des circuits moteurs.....	25
a. Le modèle classique de double circuit « direct-indirect » .....	26
b. Remises en cause du modèle classique.....	27
2. La dopamine dans les circuits limbiques.....	29
a. Structures associées au circuit mésocorticolimbique.....	29
b. Le circuit mésocorticolimbique .....	29
3. La dopamine : rôle d'interface entre les circuits limbiques et moteurs.....	33
<b>V. ROLE FONCTIONNEL DE LA DOPAMINE : DE L'INTENTION A L'ACTION.....</b>	<b>34</b>
1. Alerte, attention et orientation.....	35
2. Dopamine et motivation : du plaisir au désir.....	38
a. L'autostimulation .....	38
b. Renforcement et apprentissage.....	38
c. Théorie de la motivation incitative .....	40
d. Les signaux motivationnels dopaminergiques.....	43
3. Dopamine et cognition.....	46
4. Contrôle de l'humeur.....	47
5. L'action.....	48
<b>VI. CONCLUSION.....</b>	<b>49</b>



**CHAPITRE 2 : LA MALADIE DE PARKINSON, UNE MALADIE MOTRICE ET NEUROPSYCHIATRIQUE ... 50**

**I. LES TROUBLES MOTEURS DANS LA MALADIE DE PARKINSON ..... 51**

<b>1. Symptomatologie motrice.....</b>	<b>51</b>
a. L'akinésie .....	51
b. La rigidité .....	51
c. Le tremblement .....	52
<b>2. Substrats neurobiologiques .....</b>	<b>52</b>
a. Dégénérescence dopaminergique .....	52
b. Lésions non-dopaminergiques .....	55
<b>3. Traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson.....</b>	<b>56</b>
a. Le traitement L-DOPA .....	57
b. Les agonistes dopaminergiques .....	58
<b>4. Traitement neurochirurgical par neurostimulation .....</b>	<b>59</b>
a. Présentation .....	59
b. La stimulation haute fréquence du noyau sous-thalamique : une cible de choix .....	60
c. Mode d'action .....	61

**II. LES TROUBLES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON ..... 62**

<b>1. Les troubles neuropsychiatriques .....</b>	<b>63</b>
a. L'apathie .....	63
b. La dépression "parkinsonienne" .....	68
c. Apathie et dépression .....	69
d. L'anxiété .....	70
e. Conclusion .....	70
<b>2. Les troubles neuropsychiatriques au cours de la maladie de Parkinson .....</b>	<b>70</b>
a. La phase prodromique ou prémotrice .....	70
b. Début des symptômes moteurs : le patient "de novo" .....	72
c. Influence des traitements dopaminergiques.....	73
d. Les troubles neuropsychiatriques post-opératoires.....	74
e. Hypothèses cliniques.....	75
f. Conclusion .....	77
<b>3. Cadre physiopathologique des troubles neuropsychiatriques de la maladie de Parkinson .....</b>	<b>77</b>
a. Implication de la voie dopaminergique mésocorticolimbique ? .....	77
b. Implication de la voie dopaminergique nigrostriée ? .....	79

**PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE TRAVAIL.....82**

**MATERIELS ET METHODES.....85**

**I. ANIMAUX ET CONDITIONS D'ELEVAGE ..... 86**

**II. LA CHIRURGIE STEREOTAXIQUE..... 86**

<b>1. Définition et principes.....</b>	<b>86</b>
<b>2. Méthodes d'analgésie et d'anesthésie .....</b>	<b>86</b>

**III. LESION NEUROTOXIQUE A LA 6-HYDROXYDOPAMINE CHEZ LE RAT..... 87**

**IV. ANALYSE COMPORTEMENTALE ..... 89**

<b>1. Analyses des aptitudes motrices .....</b>	<b>89</b>
a. Coordination sensorimotrice.....	89
b. Activité locomotrice spontanée .....	90
c. Réajustement postural .....	90
d. Analyse fine du pas et du comportement ambulateur .....	90
<b>2. Analyse comportementale des troubles motivationnels .....</b>	<b>91</b>
a. Paradigme de l'allée droite .....	91
b. Le test de préférence de place conditionnée .....	91



c. Auto-administration de sucre.....	93
d. Paradigme du choix entre deux bouteilles .....	93
e. Evaluation de l'intérêt pour la nouveauté .....	94
<b>3. Analyse comportementale des troubles de l'humeur .....</b>	<b>95</b>
a. Test d'interaction sociale .....	95
b. Mesure des troubles anxieux.....	96
c. Mesure des troubles dépressifs.....	97
<b>4. Analyses de la sensibilité olfactive.....</b>	<b>97</b>
a. Test d'attraction olfactif.....	98
b. Test de répulsion olfactif : .....	98
<b>V. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES.....</b>	<b>98</b>
1. Les drogues.....	99
2. Les tests comportementaux .....	100
<b>VI. EUTHANASIE DES ANIMAUX ET PREPARATION DES TISSUS.....</b>	<b>100</b>
<b>VII. EVALUATION ET CARACTERISATION DE LA LESION DOPAMINERGIQUE .....</b>	<b>101</b>
1. Protocole d'immunohistochimie de la Tyrosine Hydroxylase .....	101
2. Analyse de l'étendue de la lésion dopaminergique.....	102
3. Dosage tissulaire des contenus en dopamine et métabolites .....	103
a. Prélèvements tissulaires .....	103
b. Dosage HPLC.....	104
<b>VIII. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES .....</b>	<b>104</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>105</b>
<b>PARTIE 1 : CARACTERISATIONS ANATOMIQUE ET COMPORTEMENTALE DE DIFFERENTES LESIONS DU SYSTEME DOPAMINERGIQUE MESENCEPHALIQUE .....</b>	<b>106</b>
<b>I. PROCEDURES EXPERIMENTALES.....</b>	<b>107</b>
1. Groupes d'animaux.....	107
2. Chronologie des expériences.....	108
<b>II. CARACTERISATION ANATOMIQUE ET QUANTITATIVE DES DIFFERENTES LESIONS DU SYSTEME DOPAMINERGIQUE .....</b>	<b>108</b>
1. Lésion mATV .....	108
a. Au niveau mésencéphalique .....	108
b. Au niveau striatal.....	109
2. Lésion SNc .....	109
a. Mésencéphale.....	109
b. Striatum.....	109
3. Topographie qualitative de la lésion dopaminergique .....	110
4. Analyse neurochimique .....	110
a. La dopamine.....	110
b. Les métabolites.....	111
5. Discussion.....	112
6. Conclusion .....	116
<b>III. ANALYSE DES APTITUDES MOTRICES ET OLFACTIVES .....</b>	<b>116</b>
1. Aptitudes motrices .....	117
a. Coordination sensorimotrice.....	117
b. Activité locomotrice dans une aire ouverte.....	117



c. Test du réajustement postural.....	118
d. Analyse fine du pas et du comportement ambulateur .....	118
<b>2. Sensibilité olfactive.....</b>	<b>119</b>
a. Odeur attractive .....	119
b. Odeur répulsive.....	119
<b>3. Discussion.....</b>	<b>119</b>
a. Les fonctions motrices .....	119
b. La sensibilité olfactive .....	120
<b>4. Conclusion .....</b>	<b>121</b>
<b>IV. ANALYSE COMPORTEMENTALE .....</b>	<b>121</b>
<b>1. Analyse du comportement motivationnel .....</b>	<b>121</b>
a. Comportement consommatoire général .....	122
b. Evaluation des comportements motivationnels préparatoires et consommatoires de l'action .....	123
c. Intérêt motivationnel pour la nouveauté.....	127
<b>2. Evaluation des troubles affectifs et de l'humeur.....</b>	<b>129</b>
a. Evaluation de l'anxiété .....	129
b. Evaluation du comportement de type dépressif .....	130
c. Comportement social.....	130
<b>3. Discussion.....</b>	<b>131</b>
a. Effet comportemental de la lésion mATV .....	131
b. Effet comportemental de la lésion de la SNC .....	133
<b>4. Conclusion .....</b>	<b>138</b>
<b>PARTIE 2 : ETUDE DE LA CAPACITE DE CERTAINS AGENTS DOPAMINERGIQUES A CORRIGER LES DEFICITS COMPORTEMENTAUX INDUITS PAR LA LESION 6-OHDA DE LA SNC .....</b>	<b>140</b>
<b>I. IMPACT DES TRAITEMENTS A LA L-DOPA OU AU ROPINIROLE SUR LES TROUBLES COMPORTEMENTAUX INDUITS PAR LA LESION SNC .....</b>	<b>141</b>
<b>1. Procédure expérimentale.....</b>	<b>141</b>
a. Les traitements pharmacologiques .....	141
b. Tests comportementaux .....	142
<b>2. Analyse comportementale.....</b>	<b>143</b>
a. Impact des traitements pharmacologiques sur le comportement motivationnel.....	143
b. Impact des traitements sur les troubles de type anxieux.....	144
c. Evaluation de l'impact des traitements sur le phénotype dépressif.....	145
<b>II. IMPACT DE DIFFERENTS AGONISTES DOPAMINERGIQUES SUR LES TROUBLES COMPORTEMENTAUX INDUITS PAR LA LESION SNC .....</b>	<b>146</b>
<b>1. Traitements et procédure expérimentale .....</b>	<b>146</b>
<b>2. Analyse comportementale.....</b>	<b>147</b>
a. Impact des agonistes dopaminergiques sur le comportement motivationnel.....	147
b. Impact des agonistes dopaminergiques sur le phénotype anxieux.....	148
c. Impact des agonistes dopaminergiques sur le phénotype dépressif.....	149
<b>III. DISCUSSION .....</b>	<b>149</b>
<b>1. Les troubles motivationnels.....</b>	<b>149</b>
a. Effets des traitements à la L-DOPA, au Ropinirole et Citalopram.....	149
b. Les agonistes dopaminergiques .....	152
<b>2. Les troubles de type anxieux .....</b>	<b>156</b>
a. Les traitements L-DOPA et Ropinirole .....	156
b. Les agonistes dopaminergiques .....	158



3. <i>Le phénotype dépressif</i> .....	163
a. Les traitements cliniques.....	163
b. Les agonistes dopaminergiques .....	164
<b>IV. CONCLUSION</b> .....	<b>167</b>
<i>MODELISATION DU SYNDROME D'APATHIE DE LA MALADIE DE PARKINSON CHEZ LE RAT :</i>	
<i>DISCUSSION ET BILAN DE L'ETUDE</i> .....	169
<b>I. VALIDATION DES MODELES ANIMAUX : PREDICTION, ISOMORPHIE, HOMOLOGIE</b> .....	<b>171</b>
<b>II. UN MODELE ANIMAL DES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON....</b>	<b>172</b>
1. <i>Isomorphie</i> .....	172
2. <i>Prédictibilité</i> .....	174
3. <i>Validité théorique</i> .....	176
<i>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES</i> .....	180
<i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	184



# PRINCIPALES ABRÉVIATIONS



AES	apathy evaluation scale
AD	agonistes dopaminergiques
AS	apathy scale
ATV	aire tegmentale ventrale
BDNF	brain derived neurotrophic factor
COM-T	catéchol-O-méthyl transférase
CPP	test de préférence de place conditionnée
CPu	noyau caudé putamen
SC	stimuli conditionnés
5-CSRTT	tâche de réaction en série à 5 choix
DA	dopamine
DAB	3'3 diaminobenzidine
DAT	transporteur membranaire de la DA
DBH	dopamine beta hydroxylase
DDC	dopa-décarboxylase
DLS	striatum dorsolatéral
DMS	striatum dorsomédian
DOPAC	acide dihydroxyphénylacétique
EP	noyau entopédonculaire
FR1	ratio fixe de 1
FST	test de la nage forcée
GB	ganglions de la base
GDNF	glial cell line derived neurotrophic factor
GFP	protéine fluorescente verte
GP	globus pallidus
GPe	globus pallidus externe
GPi	globus pallidus interne
HPLC	chromatographie liquide haute performance
HRP	peroxydase du raifort ou horse raifort peroxydase
HVA	acide homovanillique



ISRS	inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IF	noyau interfasciculaire
Ki	constante d'inhibition
LARS	Lille apathy rating scale
L-DOPA	(L)-3,4 dihydroxyphénylalanine
LHb	habenula latérale
ISNc	substance noire <i>pars lateralis</i>
MAO	monoamine-oxydase
MP	maladie de Parkinson
MPTP	1-méthyl 4-phényl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine
MSN	medium spiny neuron
3-MT	3-méthoxytyramine
NA	noradrénaline
NAcc	noyau accumbens
NAT	transporteur de la noradrénaline
NGS	sérum normal de chèvre
NST	noyau subthalamique
6-OHDA	6-hydroxydopamine
PB	tampon phosphate
PBP	noyau parabrachial pigmenté
PBS	tampon-phosphate salin
PFA	paraformaldéhyde 4%
PIF	noyau parainterfasciculaire
PIT	procédure de transfert pavlovien-instrumental
PKA	protéine kinase A
PN	noyau paranigral
PPN	noyau pédonculopontin
R	réponse
R*	récompense
RD	récepteurs dopaminergiques



RLi	noyau rostral linéaire du raphé
Rpm	rotation par minute
RRF	aire rétrorubrale
SHF	stimulation à haute fréquence
SHF-NST	stimulation à haute fréquence du noyau subthalamique
SI	stimuli inconditionnés
SN	substance noire
SNc	substance noire <i>pars compacta</i>
SNr	substance noire <i>pars reticulata</i>
TBS	tampon Tris HCl salin
TBST	tampon Tris HCl salin/0,3% Triton X100
TH	tyrosine hydroxylase



# INTRODUCTION



La maladie de Parkinson (MP) est la principale affection neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer et touche près de 1% de la population des plus de 60 ans dans les pays industrialisés (Samii *et al.*, 2004). D'un point de vue symptomatologique, cette maladie est décrite classiquement par une triade motrice pouvant associer akinésie, rigidité et tremblement de repos. Cependant, d'autres troubles, d'ordre psychocomportemental, font aujourd'hui partie du tableau classique de cette pathologie. Ces troubles dits "non moteurs" affectent les fonctions émotionnelles, cognitives et motivationnelles, et sont pour le patient tout aussi invalidants que les troubles moteurs (Schrag *et al.*, 2000; Chaudhuri *et al.*, 2006; Pedersen *et al.*, 2009a). Ils touchent près de 20 à 50% des patients et se caractérisent le plus souvent par une apathie, de l'anxiété et une dépression (Aarsland *et al.*, 1999; Thanvi *et al.*, 2003; Chaudhuri *et al.*, 2006; Aarsland *et al.*, 2009a; Starkstein & Brockman, 2011). Ainsi, la MP ne peut plus être considérée uniquement comme une maladie motrice, mais également comme une véritable maladie neuropsychiatrique (Agid *et al.*, 2003; Aarsland *et al.*, 2009b).

D'un point de vue anatomo-fonctionnel, la MP est décrite comme étant majoritairement liée à la perte progressive et irréversible des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNc), structure à l'origine de la voie nigrostriée (Ehringer & Hornykiewicz, 1960). Il est aujourd'hui établi que la perte en dopamine (DA) au sein de cette voie, conduit notamment à une dérégulation d'un réseau majeur de neurones impliqué dans le contrôle de l'élaboration du mouvement, les ganglions de la base (GB). La dérégulation de ce réseau conduit à une hyperactivité glutamatergique du noyau subthalamique (NST) (Bergman *et al.*, 1994), une des principales structures impliquées dans l'intégration des informations au sein du circuit des GB, et aboutit à l'apparition de la symptomatologie motrice de la maladie. Par ailleurs, au cours de l'évolution de la maladie, d'autres systèmes de neurotransmission dégénèrent (Jellinger, 1991; Braak *et al.*, 2004). Parmi ceux-ci, on trouve les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé, et les neurones DAergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui projettent vers des structures limbiques, comme le noyau accumbens (NAcc), l'amygdale ou encore le cortex préfrontal, constituant ainsi le circuit mésocorticolimbique (Ungerstedt, 1971b; Jellinger, 1991; Damier *et al.*, 1999a; Lang & Obeso, 2004; Huot *et al.*, 2011). L'atteinte de ces noyaux qui projettent vers des régions limbiques, impliquées dans les processus émotionnels, motivationnels et cognitifs pourrait être à l'origine d'un certain nombre des troubles non moteurs de la MP (Agid *et al.*, 1984; Jellinger, 1991; Delaville *et al.*, 2012a). Aucune étude à ce jour n'a cependant clairement démontré l'implication de ces structures dans la physiopathologie de ces troubles non moteurs.



Au début des années 60, les découvertes de Vogt, Carlsson, Birkmayer et Hornykiewicz concernant la DA et la MP (Carlsson, 1959; Ehringer & Hornykiewicz, 1960; Birkmayer & Hornykiewicz, 1961; Vogt, 1970), ont permis d'aboutir à la mise en place du traitement DAergique (la dopathérapie), qui s'est révélé particulièrement efficace sur les troubles moteurs de la MP (Cotzias *et al.*, 1967; Cotzias *et al.*, 1969a). Il reste encore aujourd'hui le traitement de référence. Il consiste à rétablir les taux de DA manquante par l'administration de (L)-3,4 dihydroxyphénylalanine (L-DOPA ou lévodopa) par voie orale. Cette dopathérapie, complétée par la prise d'agonistes des récepteurs DAergiques, se révèle très efficace sur le plan clinique notamment au cours des premières années de son application, période que l'on qualifie de "Lune de Miel" (Krack *et al.*, 2010). Malheureusement, cette efficacité s'atténue au cours de l'évolution de la maladie, et cet échappement thérapeutique s'accompagne de fluctuations motrices et de mouvements anormaux involontaires appelés dyskinésies (Poewe, 1994; Contin *et al.*, 1997; Miyawaki *et al.*, 1997; Ahlskog & Muentner, 2001). Pour remédier à ces complications motrices, de nouvelles approches thérapeutiques ont été développées. Ainsi, la mise en évidence d'une hyperactivité des neurones du NST et des structures de sortie des GB dans des modèles animaux de la MP (Hassani *et al.*, 1996; Ni *et al.*, 2000), a ouvert ainsi la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les techniques de stimulation électrique cérébrale profonde, et en particulier, la stimulation à haute fréquence du NST (SHF-NST). Cette SHF-NST, mise au point par l'équipe du Professeur Bioulac à Bordeaux chez le singe traité au 1-méthyl 4-phényl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine (MPTP) (Benazzouz *et al.*, 1993) a été appliquée chez l'homme pour la première fois à Grenoble par les Prs Benabid et Pollak (Limousin *et al.*, 1995b). Les résultats obtenus ont été, et restent tout à fait spectaculaires, car ce traitement chirurgical permet d'abolir les principaux symptômes moteurs de la maladie, tout en réduisant, voire en supprimant le traitement à la L-DOPA, et, de ce fait, les dyskinésies (Benabid *et al.*, 1994; Limousin *et al.*, 1995b; Krack *et al.*, 1997; Kumar *et al.*, 1998; Moro *et al.*, 1999; Krack *et al.*, 2003). Toutefois, si le bénéfice thérapeutique de ce traitement est prouvé depuis presque vingt ans, les mécanismes qui sous-tendent son efficacité ne sont pas encore élucidés et suscitent encore de nombreuses discussions dans la communauté scientifique et médicale internationale (Benabid *et al.*, 2002; Dostrovsky & Lozano, 2002; Vitek, 2002; McIntyre *et al.*, 2004a; McIntyre *et al.*, 2004b; Savasta *et al.*, 2011).

Malgré toute l'efficacité thérapeutique de la SHF-NST sur les symptômes moteurs de la MP, il a récemment été observé que les patients stimulés présentaient une résurgence de certains troubles neuropsychiatriques, jusqu'alors sous-estimés par les cliniciens car probablement masqués par les traitements médicamenteux, qu'ils soient DAergiques ou non. Parmi ces troubles, l'apathie a été le plus souvent décrite



(Funkiewiez *et al.*, 2004b; Agid *et al.*, 2006; Drapier *et al.*, 2006; Witt *et al.*, 2008). Dès lors, la question soulevée par ces observations cliniques consiste à savoir si l'apparition de ces troubles du comportement est liée à la diminution des traitements DAergiques, permise par l'efficacité de la SHF-NST, ou à un effet direct de la SHF-NST. Plusieurs observations cliniques ont permis de mettre en évidence l'implication du système DAergique dans la survenue de ces troubles du comportement. En effet, les travaux de Virginie Czernecki montrent notamment que la prise de L-DOPA ou d'agonistes DAergiques reverse l'apathie post-opératoire (Czernecki *et al.*, 2002; Czernecki *et al.*, 2008), suggérant que la perte d'innervation DAergique au sein des circuits mésocorticolimbiques pourrait être en partie à l'origine de cette composante neuropsychiatrique de la MP (Remy *et al.*, 2005; Thobois *et al.*, 2010).

Cependant, aucune étude n'a pu à ce jour établir une corrélation entre la diminution du traitement médicamenteux et la sévérité de l'état apathique post-opératoire (Drapier *et al.*, 2006; Thobois *et al.*, 2010; Kirsch-Darrow *et al.*, 2011). De plus, compte tenu de sa structure anatomique et de l'ensemble de ses connexions, le NST constitue une zone d'interface importante des circuits moteurs, associatifs et limbiques (Temel *et al.*, 2005; Mallet *et al.*, 2007; Benarroch, 2008; Baunez *et al.*, 2011). Dès lors, et comme nous l'avons déjà mentionné, il est possible que la résurgence de l'apathie post-opératoire observée chez les patients parkinsoniens stimulés soit liée à des effets propres de la SHF-NST (Drapier *et al.*, 2006; Drapier *et al.*, 2008; Le Jeune *et al.*, 2009). Il est en effet envisageable que le courant appliqué durant une stimulation électrique du NST, puisse diffuser au sein des territoires limbiques et/ou associatifs de ce noyau et ainsi induire des modifications comportementales. Cependant, les descriptions des effets comportementaux faisant suite à la SHF-NST et observés dans des études cliniques divergent. Il a ainsi été rapporté soit, une aggravation des troubles comportementaux et plus particulièrement de l'apathie (Drapier *et al.*, 2006; Le Jeune *et al.*, 2009) soit, à l'inverse, une réduction de l'hypoactivité comportementale pouvant même aller jusqu'au développement de troubles impulsifs ou compulsifs (Czernecki *et al.*, 2008; Ballanger *et al.*, 2009; De la Casa-Fages & Grandas, 2012). Dès lors, il apparaît difficile de déterminer cliniquement l'impact propre de cette SHF-NST. De plus, la prise en charge nécessaire des patients ne permet pas une étude *de novo*, ce qui rend difficile la dissociation des effets de la stimulation de ceux induits par le traitement DAergique et/ou par son sevrage. Enfin, une atteinte différentielle du système DAergique n'est pas à exclure entre les différents patients.

C'est donc dans ce contexte que s'est inscrit mon travail doctoral, dont l'objectif a consisté à mieux comprendre les substrats neuroanatomiques et neurobiologiques à l'origine de ces troubles psycho-comportementaux rencontrés chez les patients



parkinsoniens stimulés. Mon travail s'est focalisé sur les troubles hypodopaminergiques et plus particulièrement sur l'apathie. A l'aide d'un modèle animal, basé sur des lésions sélectives des neurones DAergiques appartenant à la SNc et/ou à l'ATV, nous avons essayé de reproduire un phénotype comportemental mimant plusieurs aspects cliniques de l'apathie. Sur la base de ce phénotype, et en s'appuyant également sur des approches pharmacologiques, nous avons par la suite identifié les territoires DAergiques impliqués dans l'expression de ces comportements. Une telle approche expérimentale ne pouvant évidemment pas être envisagée en clinique humaine, c'est donc à l'aide de ce modèle animal que nous avons essayé de dissocier les effets liés à la dégénérescence des voies DAergiques mésocorticolimbiques de ceux induits par les traitements DAergiques ou par la SHF-NST, dans l'émergence de comportements hypodopaminergiques.

La description des objectifs expérimentaux de ce travail sera abordée après les rappels bibliographiques.



# AVANT-PROPOS

---

Qu'est-ce qui nous pousse à agir, nous motive ? Vaste débat qui anime l'homme depuis de nombreuses années, voire des siècles. La DA, qui fut longtemps considérée à tort comme le neurotransmetteur du plaisir, semble y jouer un rôle critique. Je commencerai ces rappels bibliographiques par une présentation générale du système DAergique d'un point de vue neuroanatomique, ce qui me permettra de présenter son rôle fonctionnel comme modulateur du circuit des ganglions de la base et dans l'élaboration de processus comportementaux, de l'intention jusqu'à l'action. Nous verrons dans un deuxième chapitre que la maladie de Parkinson, sous-tendue notamment par la dégénérescence des neurones DAergiques, n'est plus considérée aujourd'hui comme une maladie uniquement motrice, mais également comme une maladie neuropsychiatrique. J'aborderai cette partie par une description étiopathogénique et symptomatologique de cette maladie. Puis, nous verrons que les différents traitements thérapeutiques utilisés dans le cadre de cette maladie ont amené les neurologues et les neuroscientifiques à reconsidérer l'impact de la DA dans cette pathologie, et plus particulièrement dans le cadre des troubles psycho-comportementaux.

---



## RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



# CHAPITRE 1 : LE SYSTEME DOPAMINERGIQUE

---

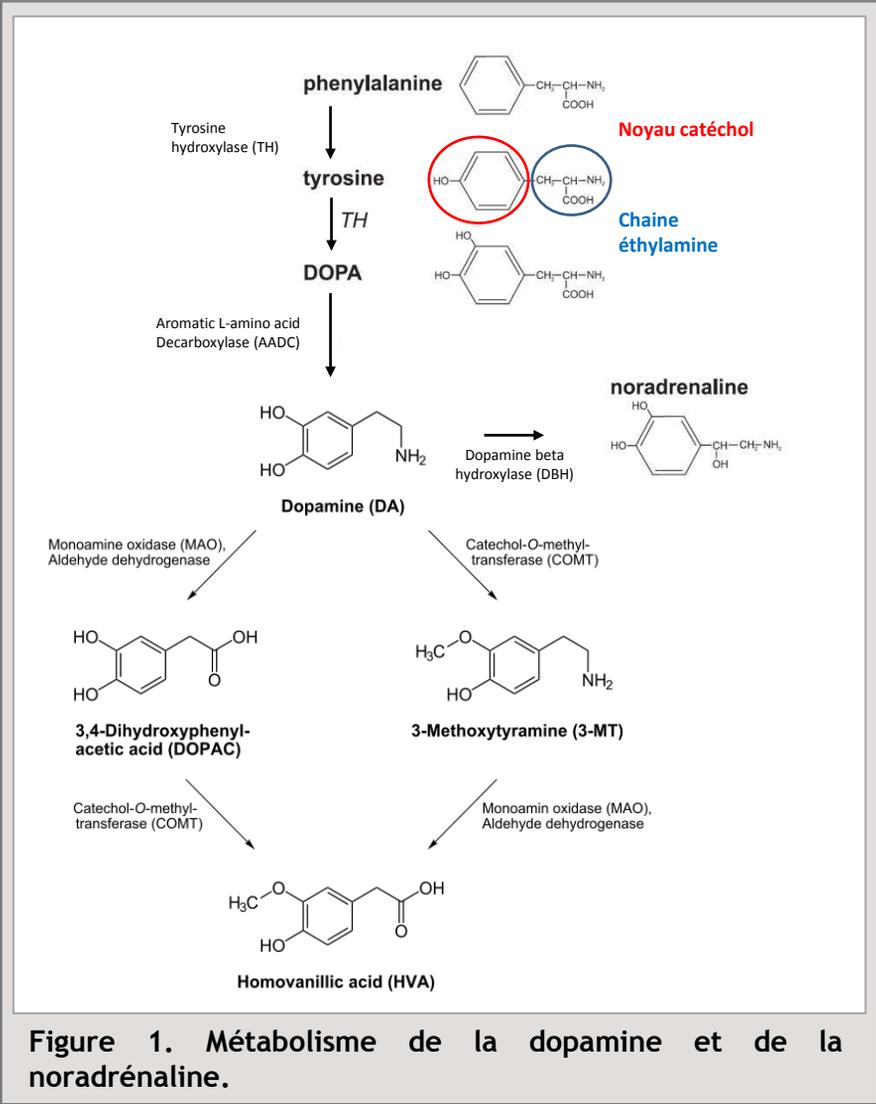


Figure 1. Métabolisme de la dopamine et de la noradrénaline.

Bien que la découverte du système dopaminergique remonte à plus de 60 ans, son rôle fonctionnel reste encore aujourd'hui débattu. Je commencerai ce chapitre par une présentation générale de la dopamine (DA), que je poursuivrai par la description des différents types de récepteurs DAergiques, leur localisation anatomique et leurs fonctions. Je décrirai ensuite les neurones DAergiques, leur localisation ainsi que les territoires de projection auxquels ils sont associés. Enfin, ceci m'amènera à présenter le rôle de la DA non seulement comme modulateur des circuits moteurs, mais aussi dans les différentes fonctions limbiques auxquelles elle est rattachée.

## **I. LA DOPAMINE**

La DA, découverte par Holtz en 1938 (1938), a longtemps été considérée comme un simple précurseur métabolique de la voie de synthèse de la noradrénaline (Blaschko, 1939). C'est seulement 20 ans plus tard qu'elle a été identifiée par Montagu (1957), comme un neurotransmetteur à part entière. Elle devient ensuite très rapidement incontournable dans la compréhension des fonctions cérébrales. En effet, dès 1959, Arvid Carlsson formule l'hypothèse qu'elle pourrait être à l'origine de l'apparition des troubles moteurs parkinsoniens (Carlsson, 1959; Ehringer & Hornykiewicz, 1960). Plus tard, son rôle dans le fonctionnement du système nerveux central a été mis en exergue, notamment dans des processus d'apprentissage, de récompense, de motivation et de plaisir, mais également dans des processus pathologiques comme l'addiction.

### **1. Voie de synthèse de la dopamine**

---

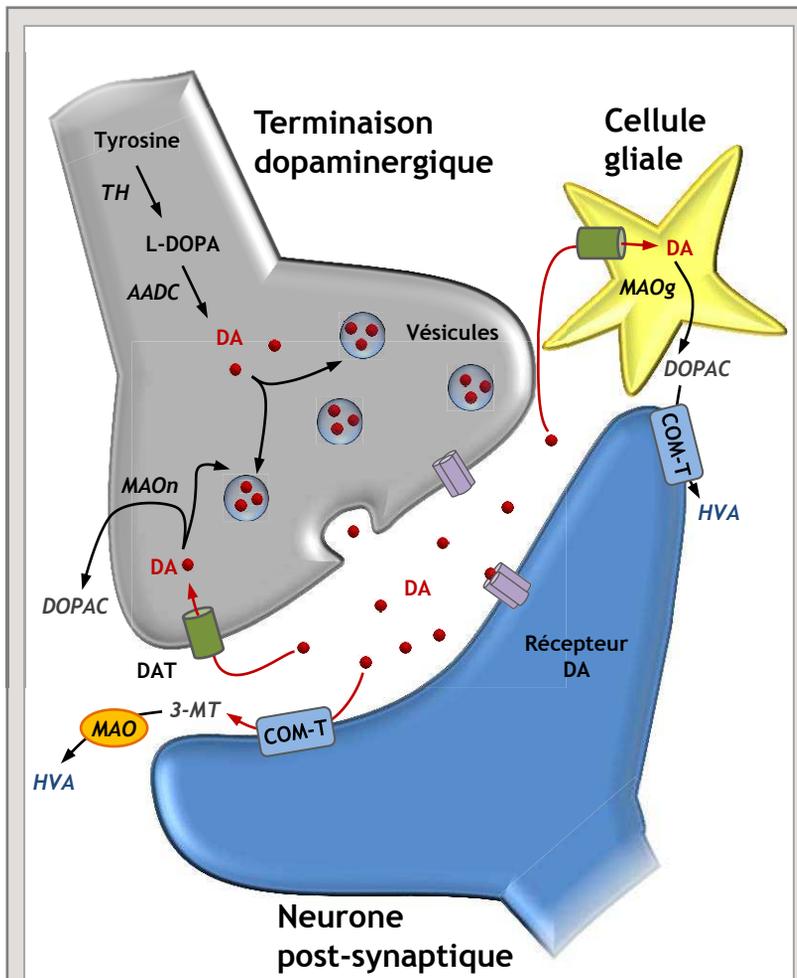
La DA appartient à la famille des catécholamines, au même titre que la noradrénaline (NA) et l'adrénaline, qui est caractérisée par une structure couplant une chaîne éthylamine avec un noyau dihydroxyphényl (catéchol) (Fig. 1).

La voie principale de synthèse de la DA s'effectue à partir de la L-Tyrosine, un acide aminé essentiel. Cet acide aminé capté au niveau du milieu extracellulaire est transformé par la Tyrosine Hydroxylase (TH) en (L)-3,4 dihydroxyphénylalanine (L-DOPA). Une étape de décarboxylation, réalisée par la dopa-décarboxylase (DDC), va ensuite convertir la L-DOPA en DA. Au sein des neurones DAergiques, cette DA va être, soit stockée dans le réticulum endoplasmique lisse, soit transportée dans des vésicules jusqu'aux boutons synaptiques par l'intermédiaire du transporteur vésiculaire spécifique des monoamines. Dans les neurones noradrénergiques, cette DA sera convertie par la dopamine-beta-hydroxylase (DBH) en NA.

### **2. La synapse dopaminergique**

---

L'arrivée d'un potentiel d'action va conduire à la libération par exocytose des stocks vésiculaires de DA au niveau des terminaisons pré-synaptiques (Fig. 2). Une fois libérée dans



**Figure 2. Représentation schématique d'une synapse dopaminergique.** 3-MT: 3-méthoxytyramine; COM-T: catéchol-o-méthyltransférase; DA: dopamine; DDC: dopamine décarboxylase; DOPA: dihydrophénylalanine; DOPAC: acide dihydroxyphénylacétique; HVA: acide homovanillique MAOg: monoamine oxydase gliale; MAOn: monoamine oxydase neuronale; TH: tyrosine hydroxylase.

la fente synaptique, la DA va se fixer sur les récepteurs DAergiques pré- ou post-synaptiques et conduire à un ensemble de cascades de signalisation. Une fois le signal transmis, la DA se trouvant dans la fente synaptique doit être métabolisée. Pour cela, plusieurs voies peuvent être mises en jeu. Dans 80% des cas, la DA est recaptée par les terminaisons DAergiques qui l'ont libérée *via* les transporteurs membranaires de la DA (DAT). Les 20% restants sont soit recaptés par les cellules gliales qui expriment également le DAT (Westerink & Spaan, 1982b), soit dégradés directement dans la fente synaptique en 3-méthoxytyramine (3-MT) grâce à l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase (COM-T) présente sur la membrane des neurones post-synaptiques. La délétion du gène codant pour le DAT chez les souris DAT-KO (Giros *et al.*, 1996) conduit à une hyperdopaminergie similaire à celle produite par des psychostimulants comme la cocaïne qui bloque la recapture de ce transporteur (Garris *et al.*, 1994; Suaud-Chagny *et al.*, 1995). Il joue un rôle essentiel dans la régulation de la durée d'action de la DA dans la fente synaptique et de sa diffusion extra-synaptique (Jaber *et al.*, 1997). Une fois recaptée, la DA est alors soit recyclée, et dans ce cas elle est "restockée" dans les vésicules synaptiques en attente d'une nouvelle dépolarisation dans les terminaisons pré-synaptiques, soit catabolisée en acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) par les monoamines-oxydases (MAO) neuronales ou astrocytaires. Ainsi près de 90% de la DA cérébrale sont métabolisés en DOPAC (Westerink & Spaan, 1982b), puis libérés dans l'espace extracellulaire. La mesure du DOPAC extracellulaire représente un bon index de la synthèse de la DA, puisqu'il dérive principalement du même pool de DA nouvellement synthétisée (Zetterstrom *et al.*, 1988). Ce DOPAC extracellulaire et le 3-MT issu de la dégradation de la DA par la COM-T sont à leur tour dégradés en acide homovanillique (HVA) respectivement par les enzymes COM-T et MAO. Près de 80% des contenus de HVA sont dérivés de la métabolisation du DOPAC (Westerink & Spaan, 1982a). Les changements des contenus tissulaires et extracellulaires en HVA reflètent donc ceux du DOPAC (Westerink, 1985).

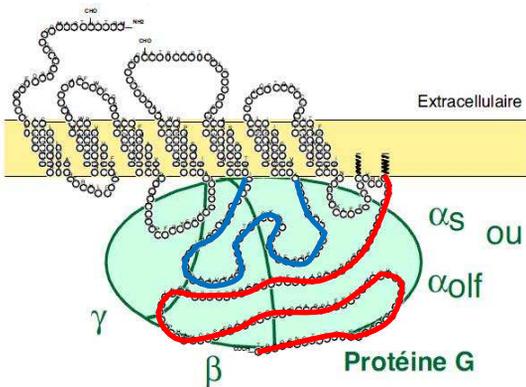
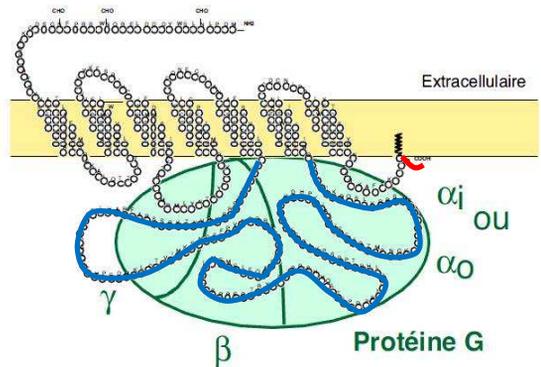
Il existe deux types de MAO : la MAO-A et la MAO-B. Chez le rat, la DA est majoritairement désaminée par la MAO-A, alors que chez l'homme c'est la MAO-B qui remplit cette fonction (Glover *et al.*, 1977).

### **3. Les récepteurs dopaminergiques**

---

#### **a. Propriétés structurelles**

L'ensemble des récepteurs DAergiques (RD) appartient à la grande famille des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G. Ils sont donc constitués de 7 domaines transmembranaires organisés en hélice  $\alpha$ . En fonction de la taille de leur extrémité C-terminale et de la troisième boucle cytoplasmique, ces récepteurs ont pu être classés en deux familles (Fig. 3) (Missale *et al.*, 1998; Beaulieu & Gainetdinov, 2011):

**A****B**

**Figure 3. Représentation schématique des deux classes de récepteurs dopaminergiques.** **A**, Les récepteurs dopaminergiques de type D1-like sont pourvus d'une extrémité C-terminale longue et d'une troisième boucle cytoplasmique courte qui vont lui permettre d'interagir avec les protéines Gs et Golf. **B**, Les récepteurs de type D2-like ont au contraire une extrémité C-terminale courte et une troisième boucle cytoplasmique longue. Ils peuvent ainsi interagir avec les protéines Gi et Go. La troisième boucle cytoplasmique est représentée en bleu, et l'extrémité C-terminale en rouge. Adapté de Kapsimali et al., 2000.

- les "D1-like", qui possèdent une longue extrémité C-terminale cytoplasmique et une troisième boucle cytoplasmique courte.
- les "D2-like", qui possèdent au contraire une extrémité C-terminale courte et une troisième boucle cytoplasmique longue.

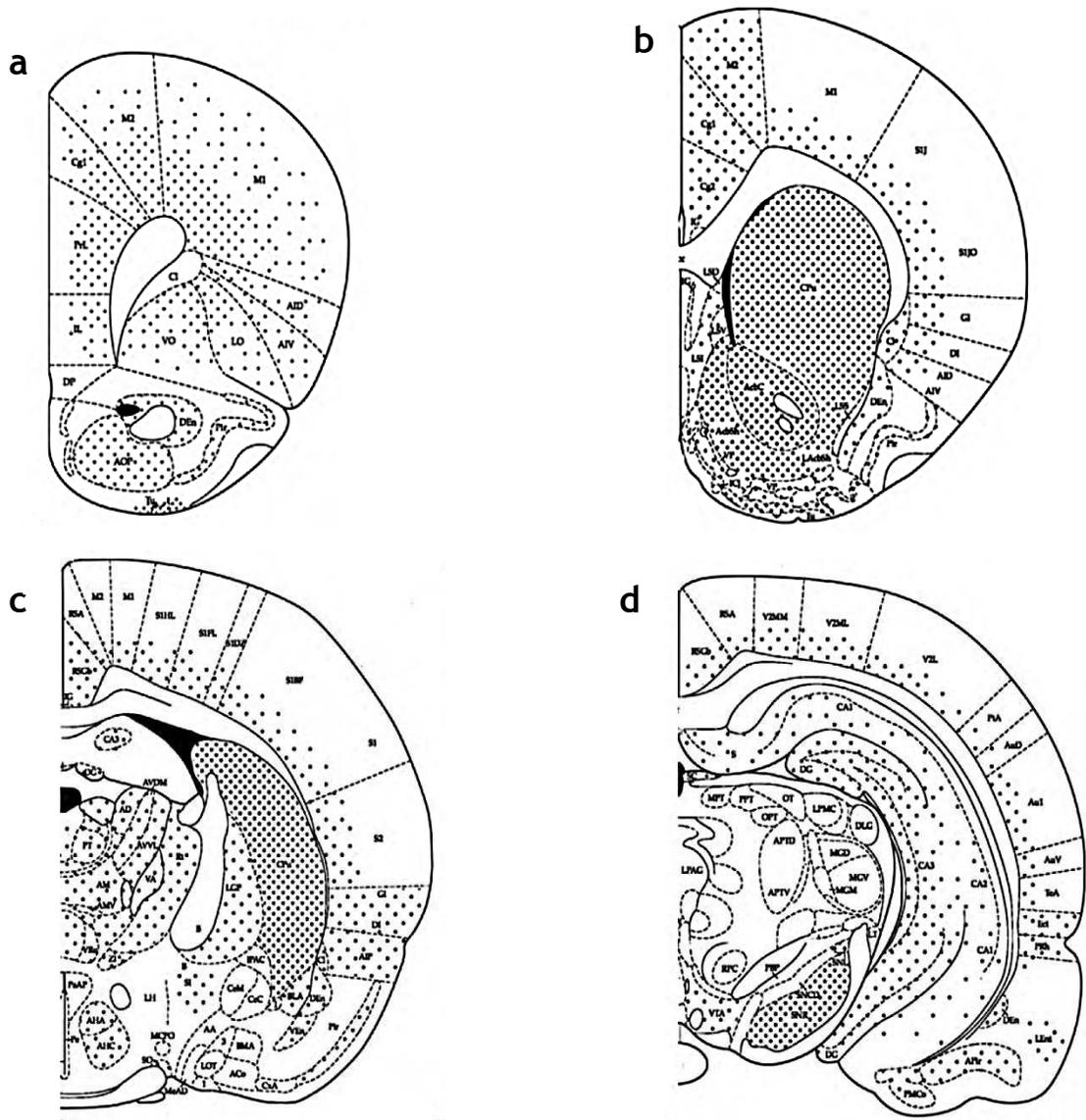
La taille de l'extrémité C-terminale et de la boucle cytoplasmique conditionne la nature de la protéine G couplée au récepteur, et ainsi, sa fonction.

Les "D1-like" sont généralement couplés positivement aux protéines G de type Gs, qui stimulent la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) par l'activation de l'adénylate cyclase induisant l'activation de la protéine kinase A (PKA) (Kebabian & Calne, 1979; Jensen *et al.*, 1996). Au contraire, les "D2-like" sont couplés aux protéines G de type Gi qui régulent négativement la production d'AMPC par l'inhibition de l'adénylate cyclase, conduisant ainsi à une diminution de l'activité de la PKA (Kebabian & Calne, 1979; Huff, 1996).

L'introduction de la méthode de clonage de gènes a permis l'identification de 5 sous-types de RD. Ainsi, sur la base de complémentarités structurales, pharmacologiques et biochimiques, les RD1 et D5 ont été classés dans la famille des "D1-like" et les RD2, D3, et D4 ont été classés dans la famille des "D2-like" (Bunzow *et al.*, 1988; Dearry *et al.*, 1990; Sokoloff *et al.*, 1990; Sunahara *et al.*, 1991; Van Tol *et al.*, 1991).

### ***b. Propriétés pharmacologiques***

Les deux familles de RD présentent des propriétés pharmacologiques différentes notamment dans leur affinité pour la DA, ses agonistes ou encore ses antagonistes. La DA, le ligand naturel, possède une affinité moins importante pour les récepteurs de type D1 que pour les récepteurs de type D2 (Tableau 1). Les profils d'affinité des agonistes DAergiques les plus classiquement utilisés en clinique et en recherche fondamentale pour les différentes sous-classes de RD, sont présentés dans le tableau 1 en fonction de leur constante d'inhibition ( $K_i$ ). Bien que des ligands sélectifs des récepteurs D1 aient été développés, il n'existe pas de ligand spécifique des RD5, empêchant ainsi d'appréhender son rôle d'un point de vue fonctionnel. Par ailleurs, ces dernières années, un certain nombre de composés sélectifs pour les récepteurs D2, D3, D4 a été développé. Bien que ces ligands ne soient pas totalement sélectifs, leur affinité pour un récepteur donné est suffisante pour en déduire un effet fonctionnel (Missale *et al.*, 1998; Sokoloff *et al.*, 2006; Rankin & Sibley, 2010).



**Figure 4. Représentation schématique de la distribution des récepteurs D1 chez le rat.** Les sections coronales extraites de l'atlas de Paxinos & Watson (1998), correspondent aux niveaux suivants par rapport au bregma: a, +3,20; b, +1,60; c, -1,60; d, -5,30. Sur les différentes figures représentant la distribution des récepteurs par la technique de binding, les points illustrent les densités moyennes et élevées de chaque sous-type de récepteurs, les faibles densités ne sont pas représentées. AcbC: core noyau accumbens; AcbSh: shell noyau accumbens; AD: noyau thalamique antérodorsal; AVL: noyau thalamique antérieur; AI: cortex insulaire agranulaire; AM: noyau thalamique antéromédial; APT: noyau prétectal antérieur; BLA: amygdale basolatérale; Cg: cortex cingulaire; Cpu: caudate/putamen; Ce: amygdale centrale; Den: noyau endopiriforme dorsal; DG: gyrus denté; Icj: îlots de Calleja; IL: cortex infralimbique (frontal cortex); GP: globus pallidus; LO: cortex orbital latéral; LS: septum latéral; M: cortex moteur; MG: noyau géniculé médial; MM: noyau mamillaire médial; PBP, noyau parabrachial; Pir: cortex piriform; PrL: cortex prélimbique (frontal cortex); S: subiculum; S1J: cortex pariétal; SC: colliculus supérieur; SI: substance innominée; SNc: substance noire compacta; SNl: substance noire lateralis; SNr: substance noire reticulata; SO: noyau supraoptique; Tu: tubercule olfactif; VA: noyau thalamique ventral antérieur; VO: cortex orbital ventral ; VP: pallidum ventral; ZI: zona incerta. D'après de Bentivoglio et Morelli, 2005.

Les RD2 sont exprimés en forte densité dans le CPu, le NAcc et les tubercules olfactifs. Ils sont également présents en quantité significative dans la SN, l'aire tegmentale ventrale (ATV), l'hypothalamus, les aires corticales, le septum, l'amygdale et l'hippocampe (voir Fig. 5A) (Savasta *et al.*, 1987; Savasta *et al.*, 1988; Missale *et al.*, 1998; Gerfen, 2000; Vallone *et al.*, 2000; Seeman, 2006; Beaulieu & Gainetdinov, 2011).

Les RD3 ont un profil de distribution plus limité. Ils sont exprimés en forte quantité dans les aires limbiques, comme le Shell du NAcc, les tubercules olfactifs, et les îlots de Calleja (Sokoloff *et al.*, 1992; Missale *et al.*, 1998; Stanwood *et al.*, 2000; Sokoloff *et al.*, 2006). Les RD3 sont également détectables à un niveau significativement plus faible, dans le striatum dorsomédian, la substance noire *pars compacta* (SNc), l'ATV, l'amygdale basolatérale, l'hippocampe, le septum, et dans les cortex cingulaire et moteur (Fig. 5B).

Enfin, les RD4 sont plus fortement exprimés dans les aires corticales, limbiques et sensorimotrices et de façon moins importante par rapport aux RD1 et RD2 dans le striatum. Ainsi, une concentration importante de RD4 a été décrite dans le cortex frontal et pariétal, et des concentrations moyennes ont été rapportées dans le NAcc, le CPu, la SNc, l'hippocampe, le cortex entorhinal. Enfin, de faibles concentrations de ces RD4 ont été détectées dans l'hypothalamus, les tubercules olfactifs, le globus pallidus (GP) et le thalamus (Fig. 5C) (pour revue voir Missale *et al.* 1998 et Rondou *et al.* 2010).

#### **d. Aspects fonctionnels**

Le rôle critique de la DA dans de nombreux processus physiologiques, a permis la compréhension du rôle fonctionnel des différents RD. Par ailleurs, au-delà des cascades de signalisation mises en jeu par l'activation de ces récepteurs, leur localisation membranaire au niveau pré- ou post-synaptique influence également leur rôle fonctionnel.

Les récepteurs "D1-like" sont exclusivement exprimés au niveau post-synaptique. Leur stimulation par la DA ou un agoniste sélectif va conduire à une activation des voies de signalisation post-synaptiques. En condition non pathologique, il a été montré que la stimulation excessive et continue des RD1 conduit à un phénomène de désensibilisation qui se caractérise par une internalisation des récepteurs à la membrane et qui permettrait de revenir à un niveau d'activité physiologique des voies de signalisation (Dumartin *et al.*, 1998; Fiorentini *et al.*, 2008).

Les récepteurs "D2-like" sont exprimés au niveau post-synaptique mais également pré-synaptique. Leur activation conduit à un ensemble de processus de signalisation complexes, difficiles à appréhender (Missale *et al.*, 1998; Sibley, 1999). Le rôle des récepteurs pré-synaptiques, que l'on nomme communément les autorécepteurs, consiste à assurer un rétrocontrôle négatif permettant d'ajuster la fréquence de décharge, la synthèse et la

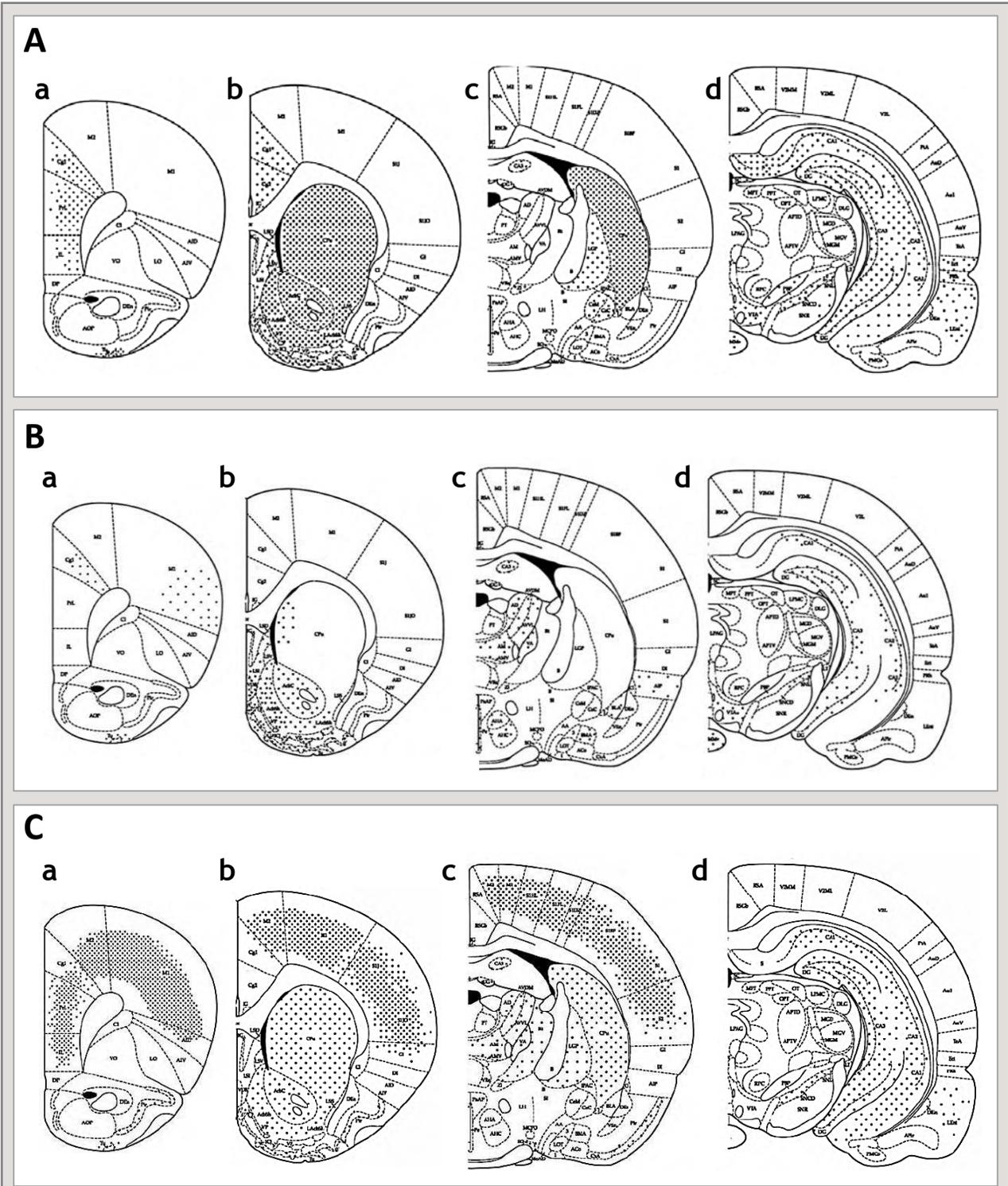


Figure 5. Représentation schématique de la distribution des récepteurs D2 (A), D3 (B) et D4 (C) chez le rat. Voir la légende de la figure 4 pour les abréviations des structures.

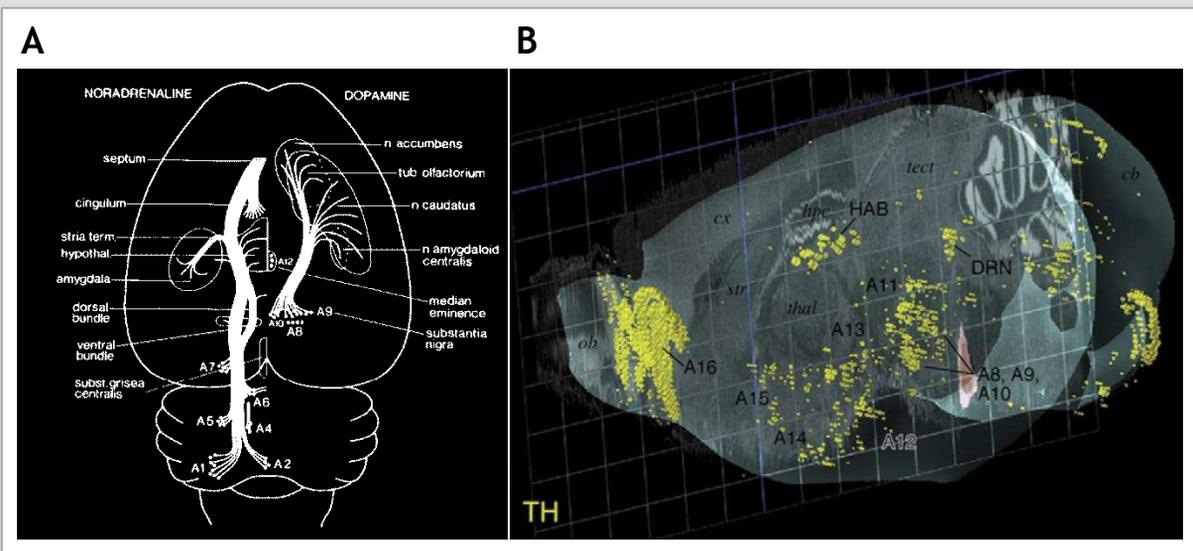
Agonistes	D1-like		D2-like		
	D1	D5	D2	D3	D4
Dopamine	2340-4470*(H) 1450*(R)	228*(H)	598**(H) 474**(R)	18-29**(H) 25** (R)	28*** (H)
SKF-38393	568*(H) 26,6-41,4*(R)	100*(H) 80*(R)	9560**(R)	5000**(R)	1800*** (R)
Bromocriptine Parlodel®	672-691*(H) 3418*(R)	454-537*(H)	5,3-10**(H) 5,3-12**(R)	2,1-12**(H) 7,4**(R)	285- 371*** (H) 340*** (R)
Sumanriole	>7140*(R)		9**** (R)	1940*** (R)	>2190*** (R)
Ropinirole Requip®	>10000*(H) >7140*(R)	>10000*(H)	970**(H) 7,2**** (R)	37-61**(H) 22*** (R)	851*** (H) 1450*** (R)
Quinpirole	>10000*(R)	>10000*(H)	600-1400**(H) 576**, 24*** (R)	17-41**(H) 5,1** (R)	33-62*** (H)
Pramipexole Sifrol®	>10000*(R)	>10000*(H)	616-790**(H) 6400*** (R)	4,1-10**(H) 0,9**** (R)	128*** (H)
PD-128 907	>10000*(R)		389**(H)	1,8- 2,14**(H)	

Tableau 1. Profil d'affinité pharmacologique (K<sub>i</sub>, exprimé en nM) des agonistes dopaminergiques pour les différentes sous-classes de récepteurs dopaminergiques. Les constantes d'inhibition (K<sub>i</sub>) sont présentées chez le rat (R) et l'homme (H) et issues d'une compétition avec les ligands : \*<sup>3</sup>[H]SCH23390 ; \*\*<sup>125</sup>I]iodosulpride ; \*\*\*<sup>3</sup>[H]spiperone ; \*\*\*\*<sup>3</sup>[H]-NMSP ; \*\*\*\*\*<sup>3</sup>[H]U-86170. Plus la constante d'inhibition (K<sub>i</sub>) est faible, plus l'affinité pour le récepteur est importante. Notez les variabilités d'affinité en fonction du ligand radiomarqué et du système de détection utilisé. Sources : NIMH Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) database.

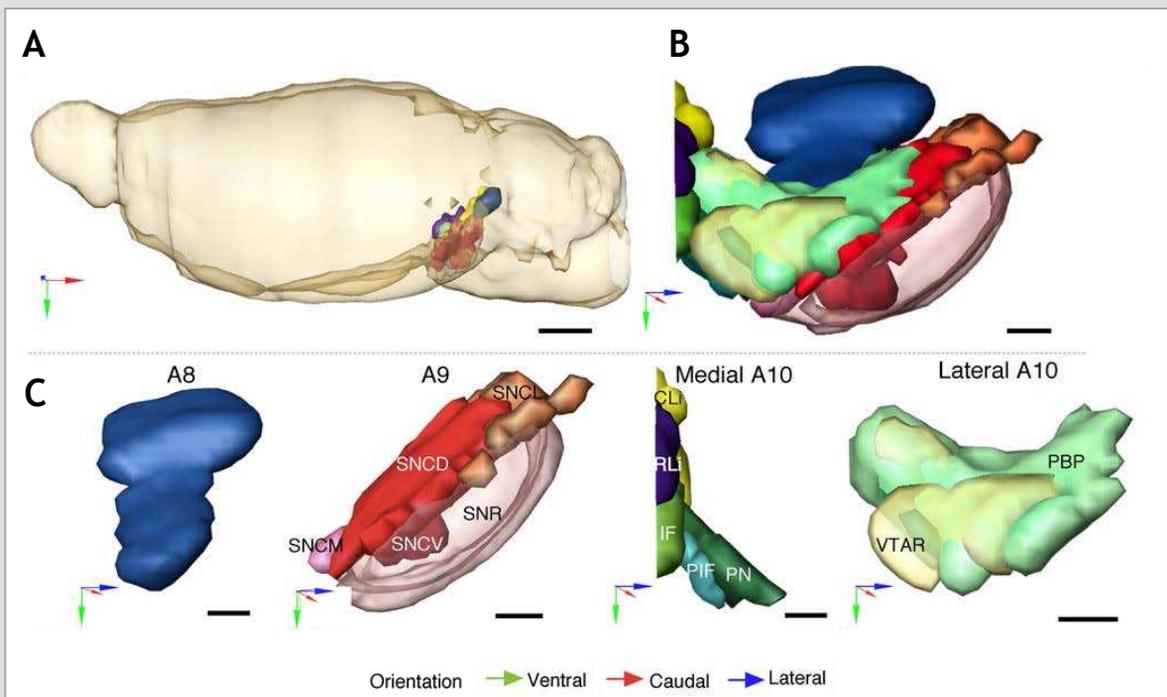
### c. Localisation

Les RD sont largement exprimés dans l'ensemble du système nerveux central et sont également exprimés au niveau périphérique, essentiellement au niveau du système digestif.

Les RD1 sont exprimés en densité importante dans les aires mésostriales, mésolimbiques et mésocorticales, comme le noyau caudé putamen (CPu), le noyau accumbens (NAcc), les tubercules olfactifs, la substance noire (SN), l'amygdale et le cortex frontal. On les retrouve en plus faible densité dans l'hippocampe, le cervelet, le thalamus et l'hypothalamus. La figure 4 représente de façon schématique la distribution des RD1 chez le rat. Les RD5 sont exprimés à un faible niveau dans beaucoup de régions cérébrales, incluant les neurones pyramidaux du cortex préfrontal, le cortex prémoteur, le cortex cingulaire et entorhinal, la substance noire, l'hypothalamus, l'hippocampe et le gyrus denté. Une très faible expression de ces récepteurs a été retrouvée dans les neurones moyens épineux (MSN= 'medium spiny neurons') du noyau caudé et du NAcc (Savasta *et al.*, 1986a; Savasta *et al.*, 1986b; Missale *et al.*, 1998; Gerfen, 2000; Rankin & Sibley, 2010).



**Figure 6.** Représentations schématiques des différents groupes de neurones noradrénergiques et dopaminergiques dans le cerveau du rat, selon l'organisation de Dalhström et Fuxe. **A**, Les groupes de neurones noradrénergiques (hémisphère gauche) et dopaminergiques (hémisphère droit). **B**, Localisation 3D de l'ensemble des groupes de neurones dopaminergiques. Les groupes de neurones noradrénergiques se situent dans le tronc cérébral et le pont, tandis que les neurones dopaminergiques se situent au niveau du mésencéphale et dans des portions plus antérieures. Adapté de Ungerstedt en 1971b (A) et Björklund et Dunnett en 2007 (B).



**Figure 7.** Reconstruction 3D des différents groupes de neurones dopaminergiques au niveau du mésencéphale chez la souris. **A**, Position relative des groupes A8, A9 et A10 sur une vue latérale de cerveau de souris. **B**, Vue intégrée et **C**, individuelle de A8, A9, et A10. Les orientations 3D ont été représentées en bas à gauche de chaque image. Barre d'échelle 1 mm (A), 200  $\mu$ m (B, C). **A9**: SNCM= substance noire pars compacte médiane; SNCD = substance noire pars compacte dorsale; SNCV= substance noire pars compacte ventrale; SNCL= substance noire pars compacte latérale; SNR= substance noire pars reticulée. **A10**: IF= noyau intrafasciculaire; CL= noyau caudal linéaire du raphé; RL= noyau rostral linéaire du raphé; PIF= noyau paraintrafasciculaire; PN= noyau paranigral; PBP= noyau parabrachial pigmenté; VTAR= aire tegmentale ventrale rostrale. Adapté de Fu et al., 2011.

libération de la DA en réponse à une modification du contenu extracellulaire (Wolf & Roth, 1990; Missale *et al.*, 1998; Sibley, 1999). Ainsi, la libération synaptique de DA ou l'apport d'un agoniste sélectif D2 conduit à une activation conjointe des récepteurs post-synaptiques et des autorécepteurs. Cependant, il a été montré que ces deux types de récepteurs n'ont pas la même sensibilité pharmacologique (Skirboll *et al.*, 1979). Ainsi, les autorécepteurs sont généralement activés par de plus faibles concentrations d'agonistes que les récepteurs post-synaptiques, ce qui conduit à un effet biphasique de ces agents avec une activation primaire des autorécepteurs, puis une activation secondaire des récepteurs post-synaptiques à de plus fortes concentrations (Skirboll *et al.*, 1979; Elsworth & Roth, 1997a). De nombreuses études pharmacologiques (Gainetdinov *et al.*, 1996; Zapata & Shippenberg, 2002) et génétiques chez des souris transgéniques dont les gènes codant pour les RD3 ont été invalidés (Sibley, 1999; Joseph *et al.*, 2002), suggèrent que les autorécepteurs D3 contribueraient à la régulation pré-synaptique du tonus DAergique et ainsi participeraient, avec les autorécepteurs de type D2, à la régulation du patron de décharge neuronale, à la synthèse de DA, et à la libération phasique de DA (De Mei *et al.*, 2009).

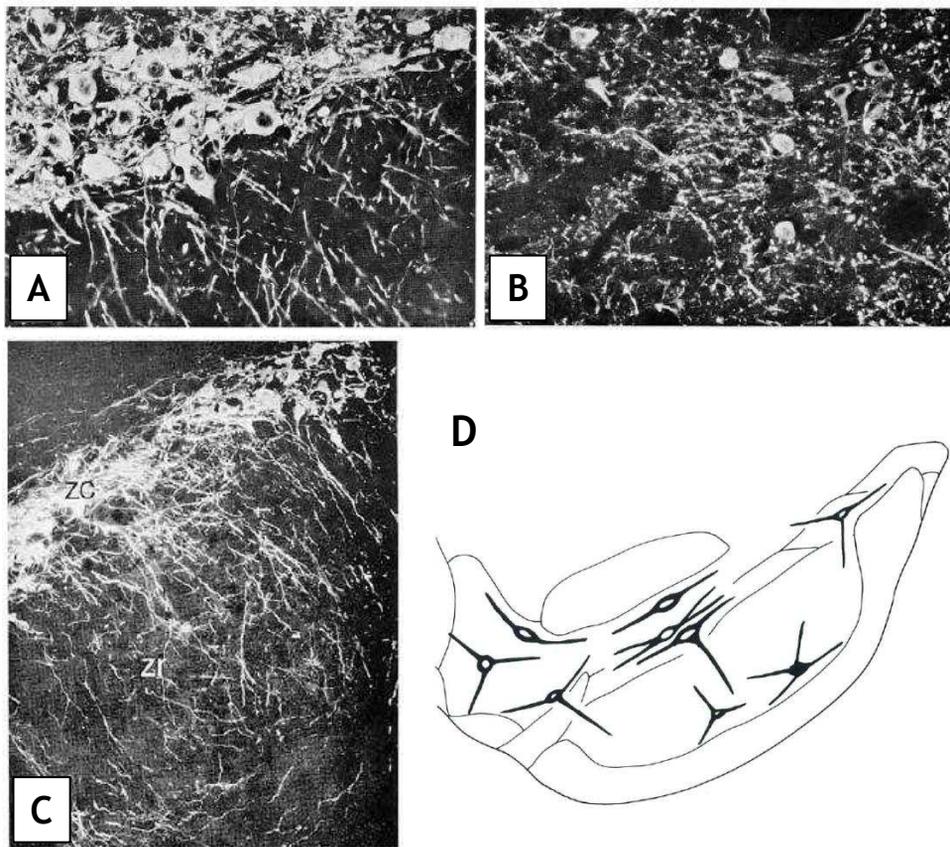
## **II. LES NEURONES DOPAMINERGIQUES DU MÉSENCÉPHALE**

L'identification et l'organisation neuroanatomico-fonctionnelle des différents circuits DAergiques au sein du cerveau ont évolué en parallèle des innovations techniques. Ainsi, que ce soit d'un point de vue anatomique, neurochimique ou fonctionnel, la compréhension de ce système n'a pas cessé de progresser. Dans ce paragraphe, je présenterai les dissociations anatomiques des différentes structures du système DAergique ainsi que les projections qui lui sont classiquement associées. Enfin, je présenterai également une autre subdivision du mésencéphale DAergique en une partie ventrale dénommée classiquement "tiers ventral" et une partie dorsale dénommée "tiers dorsal", et basée sur d'autres caractéristiques anatomofonctionnelles. Les descriptions neuroanatomiques et fonctionnelles qui vont suivre reposent principalement sur des études effectuées chez le rat. Lorsque celles-ci concerneront d'autres espèces animales ou l'homme cela sera clairement mentionné.

### **1. Les groupes cellulaires A8, A9, A10**

---

La découverte de la technique de Falck-Hillarp (1962), qui repose sur la production de fluorescence suite à la condensation des monoamines en présence de formaldéhyde (Carlsson *et al.*, 1962; Falck *et al.*, 1962), a permis à Dalhström et Fuxe (1964) d'identifier les contenus en neurones catécholaminergiques chez le rat. Ils ont ainsi pu topographier et regrouper les différentes populations de neurones DAergiques et noradrénergiques, qu'ils ont désignées par la lettre A. Ainsi, près de 16 groupes ont pu être identifiés dans l'ensemble du cerveau, A1-A7 désignant les groupes de neurones noradrénergiques localisés dans le tronc cérébral et A8-



**Figure 8. Illustrations des différences anatomiques des neurones dopaminergiques du mésencéphale suite à un immunomarquage de la TH. A et B illustrent le marquage des neurones dopaminergiques de la SNc (A) et de la ATV (B), notez les différences de taille et de densité des neurones entre ces deux structures. C et D représentent la morphologie des arborisations dendritiques des neurones de la SNc (C,D) et de la ATV (D). Notez les différences d'orientation des arborisations dorso-ventrales au sein de la SNc et les prolongements émis vers la SNr. D'après Hökfelt et al. (1976) et Fallon et Loughlin (1995).**

A16 désignant les groupes de neurones DAergiques (Fig. 6). Au sein des groupes DAergiques, trois groupes sont localisés au niveau du mésencéphale (Fig. 7) :

- **A9** : situé dans la SNc et la substance noire *pars reticulata* (SNr).
- **A10** : localisé médialement par rapport à A9 dans l'ATV.
- **A8** : décrit originalement comme une extension postérieure et dorsale d'A9 et A10, se situe au niveau de l'aire rétro-rubrale (RRF).

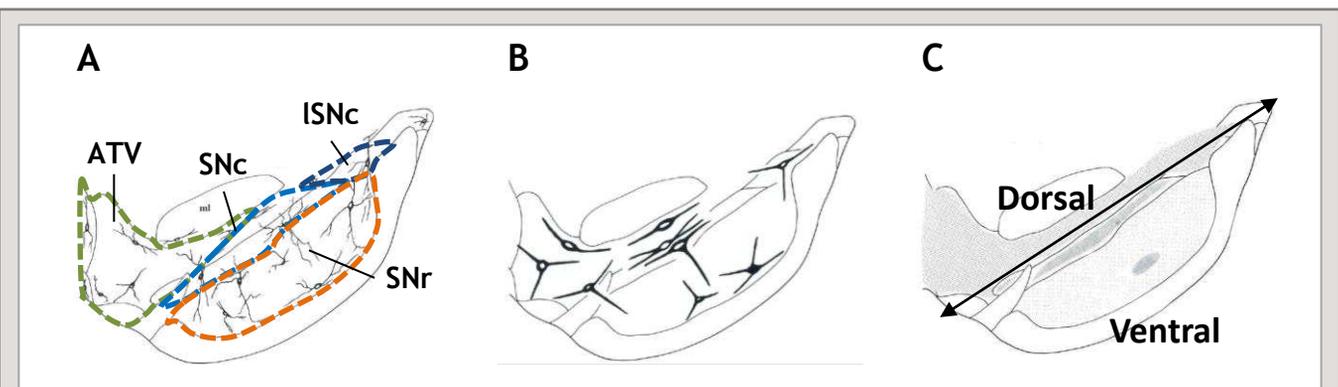
Même si cette classification est encore utilisée pour dénommer les différents groupes de neurones DAergiques, des études anatomiques et cytoarchitecturales ont permis d'identifier au sein de ces aires DAergiques d'autres sous-structures (Swanson, 1982; Poirier *et al.*, 1983; Halliday & Tork, 1986; Paxinos & Watson, 2005; Ikemoto, 2007).

## **2. La Substance Noire**

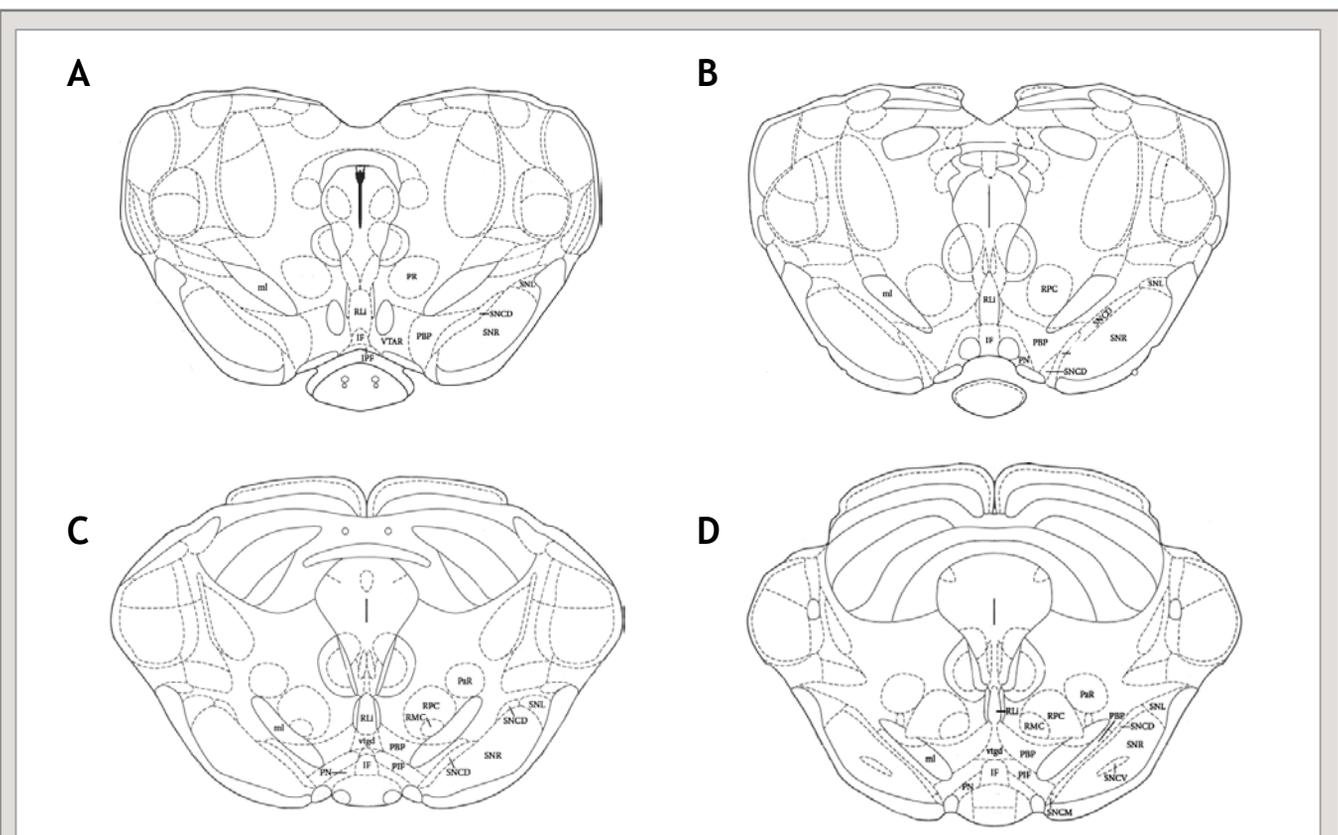
---

Chez le rat, chaque SN contient près de 25000 neurones présentant une immunoréactivité TH positive (TH<sup>+</sup>). Cette enzyme, impliquée dans la voie de synthèse de la DA et de la NA permet de révéler ces deux populations de neurones. Toutefois, des études de co-immunomarquage avec la DBH, enzyme spécifiquement exprimée dans les neurones noradrénergiques, ont permis de révéler qu'au sein des aires A8, A9 et A10 aucun neurone noradrénergique n'était présent et que l'immunomarquage TH au sein de ces aires était spécifique des neurones DAergiques (Dahlstrom & Fuxe, 1964; Fu *et al.*, 2011). La répartition des neurones DAergiques au sein de cette structure permet de définir trois territoires distincts (voir tableau 2) : la SNc, la substance noire *pars lateralis* (ISNc) et la SNr (Fig. 8).

- **La SNc** est la structure la plus riche en neurones DA, puisqu'elle compte, à elle seule, plus de la moitié des neurones TH<sup>+</sup> de la SN. La population des neurones GABAergiques est également représentée et constitue près de 1/7<sup>ème</sup> des neurones GABAergiques de la SN. Elle se caractérise par une grande densité de neurones, de forme (ovoïde, fusiforme, polygonale) et de taille (15 à 27 µm) variées (Halliday & Tork, 1986; German & Manaye, 1993). Des imprégnations de Golgi ont permis de révéler une orientation différente des prolongements dendritiques au sein de la SNc. Dans la partie dorsale, ces neurones sont orientés médio-latéralement, tandis que dans la partie ventrale, ils s'orientent dorso-ventralement et envoient des projections dans la SNr (Phillipson, 1979b; Fallon & Loughlin, 1995) (voir Fig. 8). Ainsi, à partir de cette caractérisation morphologique et de l'orientation des arborisations dendritiques, il est possible de distinguer deux populations de neurones au sein de la SNc. Une population dorsale avec une arborisation courte et orientée médio-latéralement et une population ventrale avec une arborisation plus longue et d'orientation dorso-ventrale (Fig. 9). Cette subdivision concorde avec une organisation en "tiers" dorsal et ventral reposant sur des caractéristiques anatomo-fonctionnelles que



**Figure 9. Représentation schématique des différentes coupes du mésencéphale chez le rat.** Le mésencéphale a d'abord été découpé en structures selon une organisation médiolatérale (A). L'orientation des prolongements cellulaires des neurones dopaminergiques (B), permet d'aboutir à une découpe en dorsal et ventral tiers du mésencéphale (C). ATV: aire tegmentale ventrale; Snc: substance noire compacte; ISNc: substance noire compacte latérale; SNr: substance noire réticulée. Adapté de Fallon et Loughlin, 1995.



**Figure 10. Représentation schématique des différentes structures mésencéphaliques chez le rat.** Les sections coronales extraites de l'atlas de Paxinos & Watson (2005), correspondent aux niveaux suivants par rapport au bregma: A, -5,04; B, -5,28; C, -5,64; D, -5,88. IF: noyau intrafasciculaire; ml: lemnisque médian; PBP, noyau parabrachial; PIF: noyau paraintrafasciculaire; PN: noyau paranigral; PR, PaR: aire rétrorubrale; RLi: noyau rostral linéaire du raphé; RMC, RPC: noyau rouge; SNCD: substance noire compacta dorsale; SNCV: substance noire compacta ventrale; SNCM: substance noire compacta médiale; SNL: substance noire lateralis; SNr: substance noire reticulata; VTAR: aire tegmentale ventrale rostrale.

nous aborderons plus loin (voir section III.3.b, du même chapitre, p.23). **La lSNc** se situe dans le prolongement latéral de la SNc (Fig. 7) et contient près de 1/6<sup>ème</sup> des neurones DAergiques de la SN. Cette petite structure de forme elliptique contient majoritairement des neurones de taille moyenne (15 à 18 µm) dont les formes sont aussi variées que dans la SNc. Elle présente également une grande population de neurones GABAergiques qui projettent majoritairement vers le colliculus inférieur (Fallon & Loughlin, 1995).

- **La SNr** borde la SNc et la lSNc ventralement (Fig. 7). Cette structure est principalement constituée de neurones GABA, puisqu'elle en contient près de 70% contre 30% de neurones DAergiques (Tableau 2) (Nair-Roberts *et al.*, 2008). Ces neurones sont de taille variable (entre 11 et 30 µm) et de forme ovale (Poirier *et al.*, 1983; German & Manaye, 1993; Fallon & Loughlin, 1995). Au sein de cette structure, les neurones DAergiques sont majoritairement localisés dans une sous-spécialisation de la SNc dénommée SNc *pars ventralis* (Fig. 10).

### **3. L'Aire Tegmentale Ventrale**

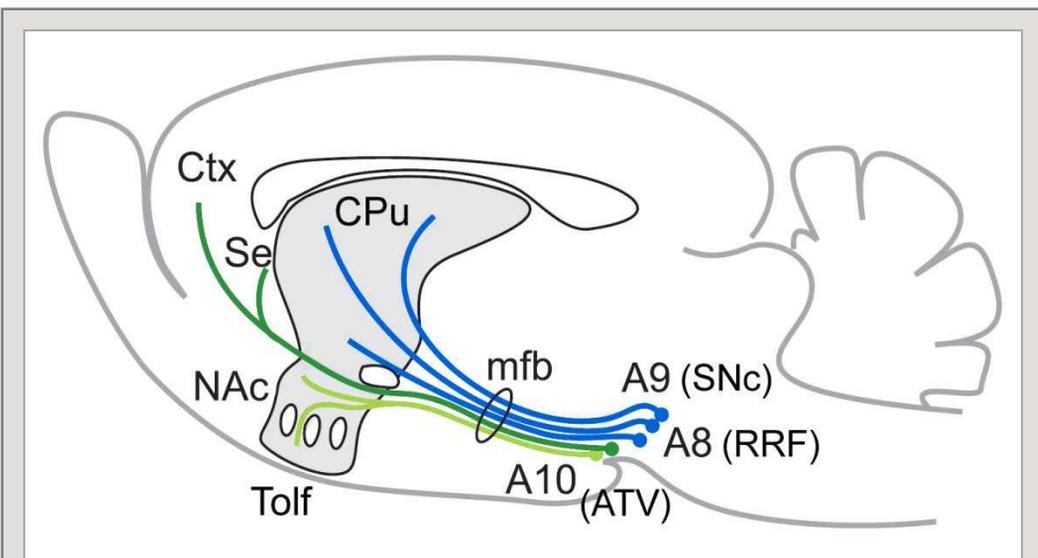
---

Au départ considérée comme une partie de la substance noire, l'ATV est décrite par Tsai (1925) comme une entité indépendante. Bien que deux fois plus importante en taille que la SNc (Phillipson, 1979b), elle n'est constituée que d'environ 30 000 neurones chez le rat dont 80% sont TH<sup>+</sup> et DAergiques (Swanson, 1982; Lindvall *et al.*, 1983; German & Manaye, 1993; Nair-Roberts *et al.*, 2008). Les 20% restants sont majoritairement GABAergiques (Tableau 2) avec une très faible proportion de neurones potentiellement glutamatergiques (Kosaka *et al.*, 1987; Yamaguchi *et al.*, 2007; Nair-Roberts *et al.*, 2008). Sur la base de critères cytoarchitecturaux, différents noyaux ont pu être délimités au sein de l'ATV (Phillipson, 1979b; Ikemoto, 2007). Trois noyaux médians : **le noyau rostral linéaire du raphé (RLi)**, **le noyau parainterfasciculaire (PIF)** et **le noyau interfasciculaire (IF)**, qui contiennent des neurones de taille variable (12 à 19 µm) et de forme arrondie, et deux noyaux latéraux : **le noyau parabrachial pigmenté (PBP)** et **le noyau paranigral (PN)** (Fig. 10). Le PBP constitue la structure la plus importante de l'ATV et, contient deux populations de neurones, des neurones fusiformes identiques à ceux du tiers dorsal de la SNc et des neurones de taille moyenne et globulaires. Les neurones du PN sont majoritairement de taille moyenne et fusiformes, cependant quelques neurones sont plus petits avec une arborisation dendritique faible (Phillipson, 1979b; a) (Fig. 8 et 9).

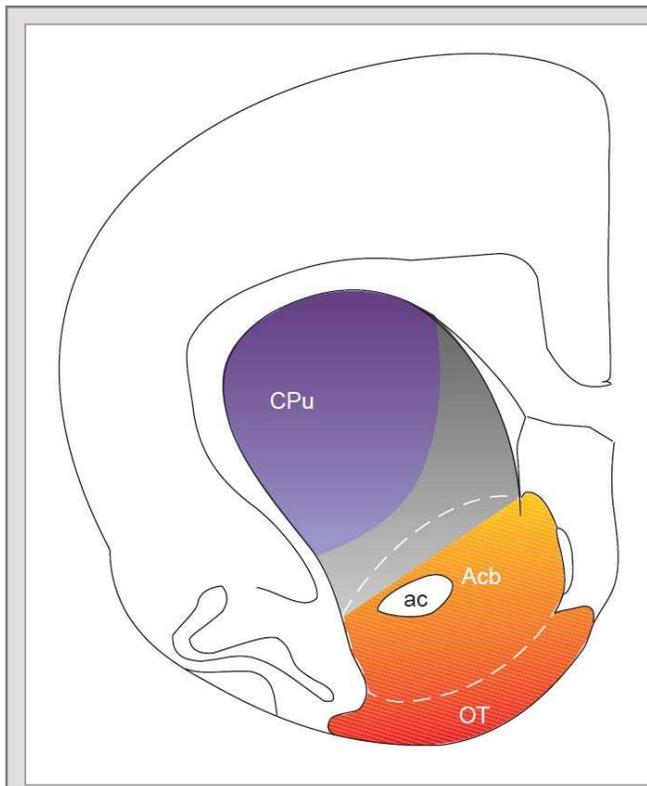
### **4. Le noyau rétrosubstantiel**

---

Bien que le RRF ne fasse pas formellement partie de la SN ou de l'ATV, sa position intermédiaire dans la partie ventrale, entre les groupes A9 et A10, le fait considérer comme une extension postérieure de ces deux structures (Fig. 7). Il contient près de 3000 neurones DAergiques par hémisphère cérébral avec autant de neurones GABAergiques (Fallon &



**Figure 11. Représentation schématique de l'organisation des voies dopaminergiques nigrostriées, mésolimbiques et mésocorticales.** Pour plus de clarté, la voie nigrostriée (A9, en bleu), et les voies mésolimbiques (A10, en vert clair) et mésocorticales (A10, en vert foncé) passant par le faisceau médian télencéphalique (mfb), ont été ségréguées en trois entités distinctes. Ctx: cortex ; CPu: noyau caudé putamen; NAc: noyau accumbens; Se: septum; Tolf: tubercule olfactif; RRF: noyau rétro-rubral; SNc: substance noire pars compacte; ATV: aire tegmentale ventrale. D'après Bentivoglio & Morelli, 2005.



**Figure 12. Territoires fonctionnels du striatum chez le rat: subdivision dorso-ventrale classique.** Ces subdivisions du striatum correspondent au complexe caudé-putamen (CPu) dans sa partie dorsale et au noyau accumbens (Acb) et aux tubercules olfactifs (OT) dans sa partie ventrale (striatum ventral). Bien que la frontière entre ces deux sous-territoires ne soit pas clairement définie, cette subdivision est principalement basée sur un critère fonctionnel. Ainsi, le CPu est impliqué dans les processus sensorimoteurs alors que le Acb est associé aux fonctions limbiques et associatives. D'après Voorn et al., 2004.

Loughlin, 1995; Nair-Roberts *et al.*, 2008) (Tableau 2). La taille de ces neurones DAergiques est plus importante que dans les autres structures ( $20,5 \mu\text{m} \pm 0,6$ ) avec des arborisations dendritiques plus longues pour les neurones des parties dorsales que ventrales (Fu *et al.*, 2011).

Noyaux	Sous-noyaux	TH	GAD	TH/GAD ratio
<b>RRF</b>		<b>6163±1562</b>	<b>8541±1923</b>	<b>0,72±0,08</b>
<b>ATV</b>		<b>40174±5315</b>	<b>21011±2453</b>	<b>1,92±0,18</b>
	PBP	16435±4178	7047±2071	2,41±0,23
	IF	3475±386	464±35	7,47±0,52
	RLi	3310±801	1556±560	3,24±1,22
	PN	6202±499	3167±254	2,01±0,25
	PIF	10752±1701	8777±1711	1,28±0,11
<b>SN</b>		<b>24906±4209</b>	<b>41214±4268</b>	<b>0,5±0,06</b>
	Pars compacta	15772±3160	6400±1545	2,60±0,28
	Pars lateralis	3763±539	8343±867	0,46±0,06
	Pars ventralis	2941±670	4814±1370	0,73±0,14
	Pars reticulata	2430±728	21657±3544	0,11±0,02

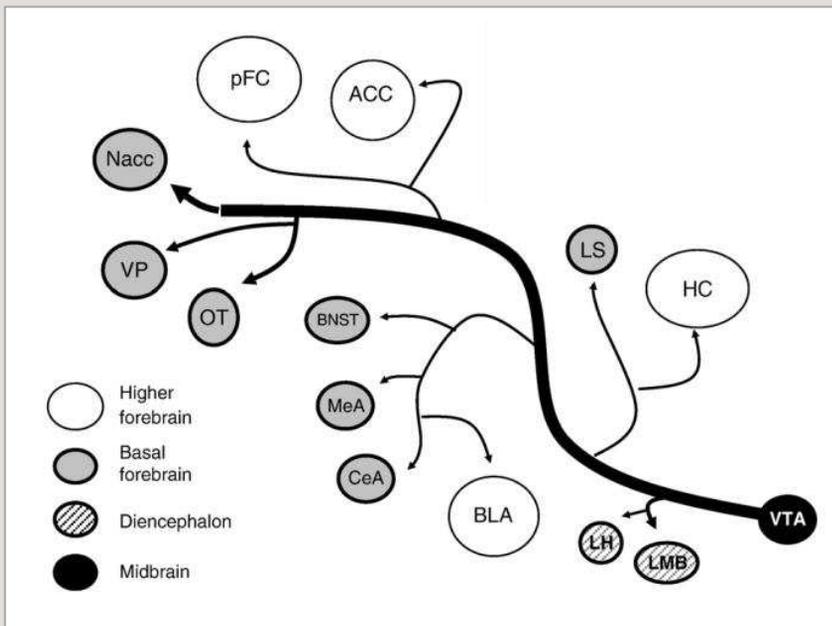
Tableau 2. Estimation stéréologique bilatérale du nombre de neurones dopaminergiques (TH+) ou GABAergiques (GAD+) dans l'ATV, la SN et le RRF chez le rat. Les résultats sont présentés comme la moyenne des valeurs obtenues sur 8 à 10 sections par structure provenant de quatre cerveaux ± SEM. D'après Nair-Roberts *et al.*, 2008.

### III. LES VOIES DOPAMINERGIQUES MÉSENCÉPHALIQUES

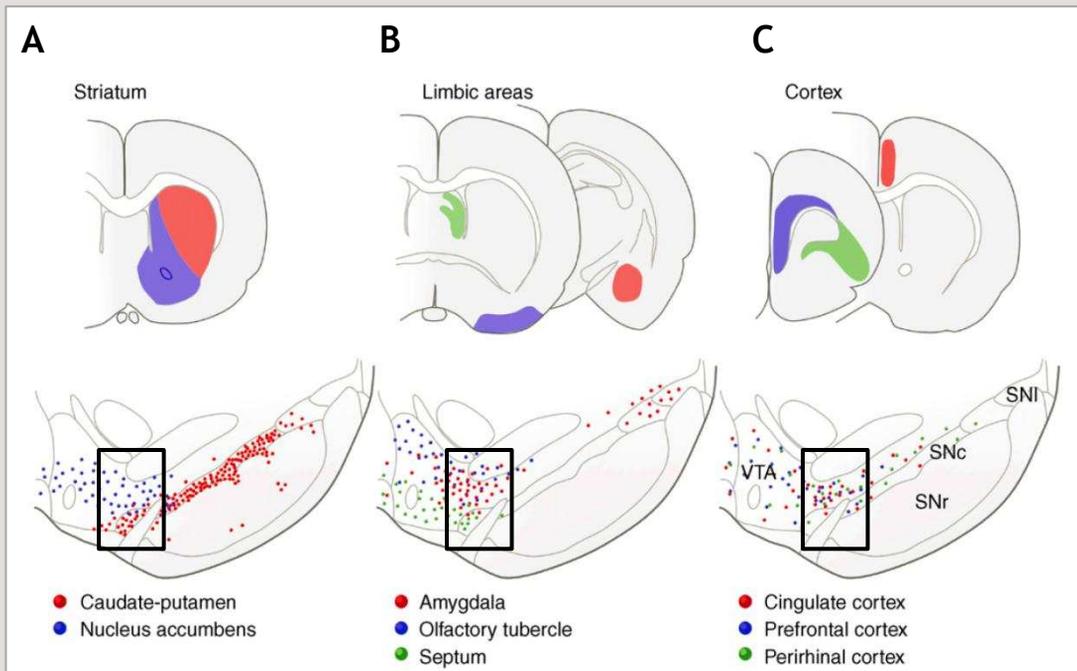
Après avoir localisé les neurones DAergiques au niveau du mésencéphale, les scientifiques ont identifié leurs territoires de projection (Dahlstrom & Fuxe, 1964). La découverte de la peroxydase du raifort (ou HRP), une enzyme transportée de manière rétrograde dans l'arborisation neuronale, combinée à l'immunomarquage de la TH a rendu possible l'étude des projections DAergiques. Trois principales projections DAergiques ont pu être identifiées (Ungerstedt, 1971b) (voir Fig. 11).

#### 1. Les projections de A9

Les denses projections DAergiques issues de A9, qui innervent en majorité le CPU (qui constitue le striatum dorsal chez le rat) (Fig. 12), forment la voie nigrostriée (Heimer *et al.*, 1995; Gerfen, 2004). Les troubles moteurs rencontrés dans la MP, consécutive à la dégénérescence qui affecte cette voie, ont largement contribué à considérer ces projections comme fonctionnellement motrices. Cette vision est largement remise en question aujourd'hui (Belin & Everitt, 2008; Palmiter, 2008; Wise, 2009; Bromberg-Martin *et al.*, 2010b). En effet, les projections d'A9 ne se limitent pas qu'au striatum dorsal puisque A9 envoie également des projections sur certaines structures des ganglions de la base (GB)



**Figure 13. Représentation schématique des projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale.** Les structures de projection ont été représentées par un gradient de grisés selon leurs localisations. VTA: aire tegmentale ventrale; LH: hypothalamus latéral, LMB= corps mamillaire latéral; Nacc: noyau accumbens; VP: pallidum ventral; OT: tubercule olfactif; CeA: noyau amygdalien central; MeA: noyau amygdalien médian; BNST: bed nucleus de la strie terminale; LS: septum latéral; pFC: cortex préfrontal; ACC: cortex cingulaire antérieur; BLA: amygdale basolatérale; HC: complexe hippocampique. Adapté de Alcaro et al. 2007.



**Figure 14. Origines cellulaires des voies de projection mésostriatales, mésolimbiques et mésocorticales chez le rat.** Notez le chevauchement des origines mésencéphaliques des projections dopaminergiques des aires (A) striatales, (B) limbiques et (C) corticales au sein de la zone intermédiaire entre SNc et VTA (rectangle noir). Adapté de Fallon et Loughlin, 1995. SNc: substance noire pars compacta; SNl: substance noire pars lateralis; SNr: substance noire pars reticulata; VTA: aire tegmentale ventrale.

comme le globus pallidus interne (GPi) et externe (GPe), le noyau subthalamique (NST) ainsi que la SNr mais aussi dans une moindre mesure, sur des structures limbiques comme le striatum ventral constitué du NAcc et des tubercules olfactifs, le septum, l'amygdale, le cortex préfrontal médian et orbitofrontal (Fallon & Moore, 1978).

## **2. Les projections de A10**

---

Les projections d'A10 sont majoritairement issues des neurones DAergiques de l'ATV. Elles sont dissociées en deux principales voies, la voie mésolimbique et la voie mésocorticale (Fig. 11).

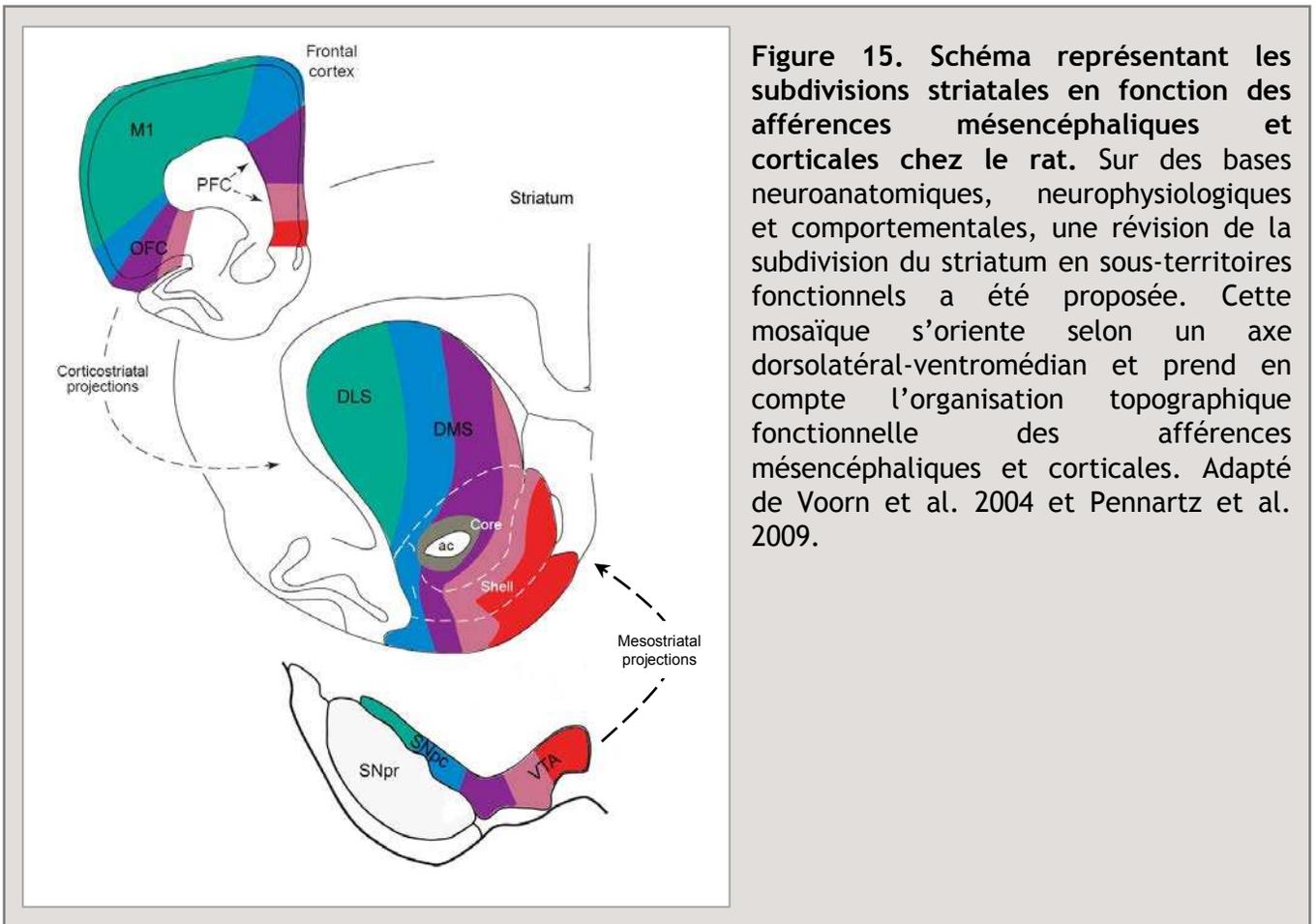
- **La voie dopaminergique mésolimbique** est essentiellement constituée des projections d'A10 vers le striatum ventral (Fig. 12) (Heimer *et al.*, 1995; Gerfen, 2004), les îlots de Calleja, l'amygdale, le septum, l'hippocampe et les cortex cingulaire et enthorinal. Il faut cependant noter qu'une partie de ces projections innerve également le striatum dorsal. En effet, bien que 80% de l'innervation du striatum dorsal proviennent de la SNC, 20% sont issus des neurones DAergiques de l'ATV, même s'il semble que les parties les plus dorso-latérales du striatum ne reçoivent pas d'innervation de cette structure (Gerfen, 2004).
- **La voie dopaminergique mésocorticale** se compose des projections de l'ATV qui innervent les cortex associatif, sensoriel et limbique, ainsi que le cortex préfrontal (médian, dorsolatéral, orbitofrontal et piriforme).

Cette présentation des territoires de projection des neurones DAergiques d'A10 n'est pas exhaustive. En effet, les neurones DAergiques de l'ATV innervent également d'autres territoires comme le bed nucleus de la stria terminalis, le pallidum ventral ainsi que l'hypothalamus latéral ou encore l'habenula (Ungerstedt, 1971b; Beckstead *et al.*, 1979; Le Moal & Simon, 1991; Alcaro *et al.*, 2007) (Fig.13). Pour plus de clarté dans la suite de ce manuscrit, lorsqu'il s'agira des circuits mésolimbique et mésocortical, nous parlerons de circuit mésocorticolimbique.

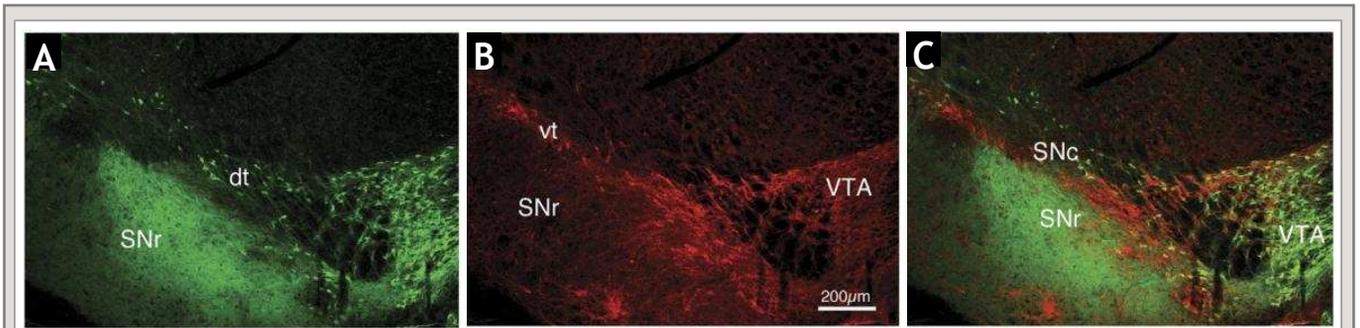
## **3. Une ségrégation trop simpliste ?**

---

Il est important de noter ici que cette ségrégation « dualiste » entre la voie nigrostriée "motrice" issue d'A9, d'une part, et les voies mésolimbique et mésocorticale "limbiques" issues d'A10, d'autre part, bien qu'attrayante par sa simplicité, ne reflète pas la réalité. En effet, cette dichotomie en deux voies parallèles est aujourd'hui remise en cause par plusieurs études neuroanatomiques et fonctionnelles.



**Figure 15.** Schéma représentant les subdivisions striatales en fonction des afférences mésencéphaliques et corticales chez le rat. Sur des bases neuroanatomiques, neurophysiologiques et comportementales, une révision de la subdivision du striatum en sous-territoires fonctionnels a été proposée. Cette mosaïque s'oriente selon un axe dorsolatéral-ventromédian et prend en compte l'organisation topographique fonctionnelle des afférences mésencéphaliques et corticales. Adapté de Voorn et al. 2004 et Pennartz et al. 2009.



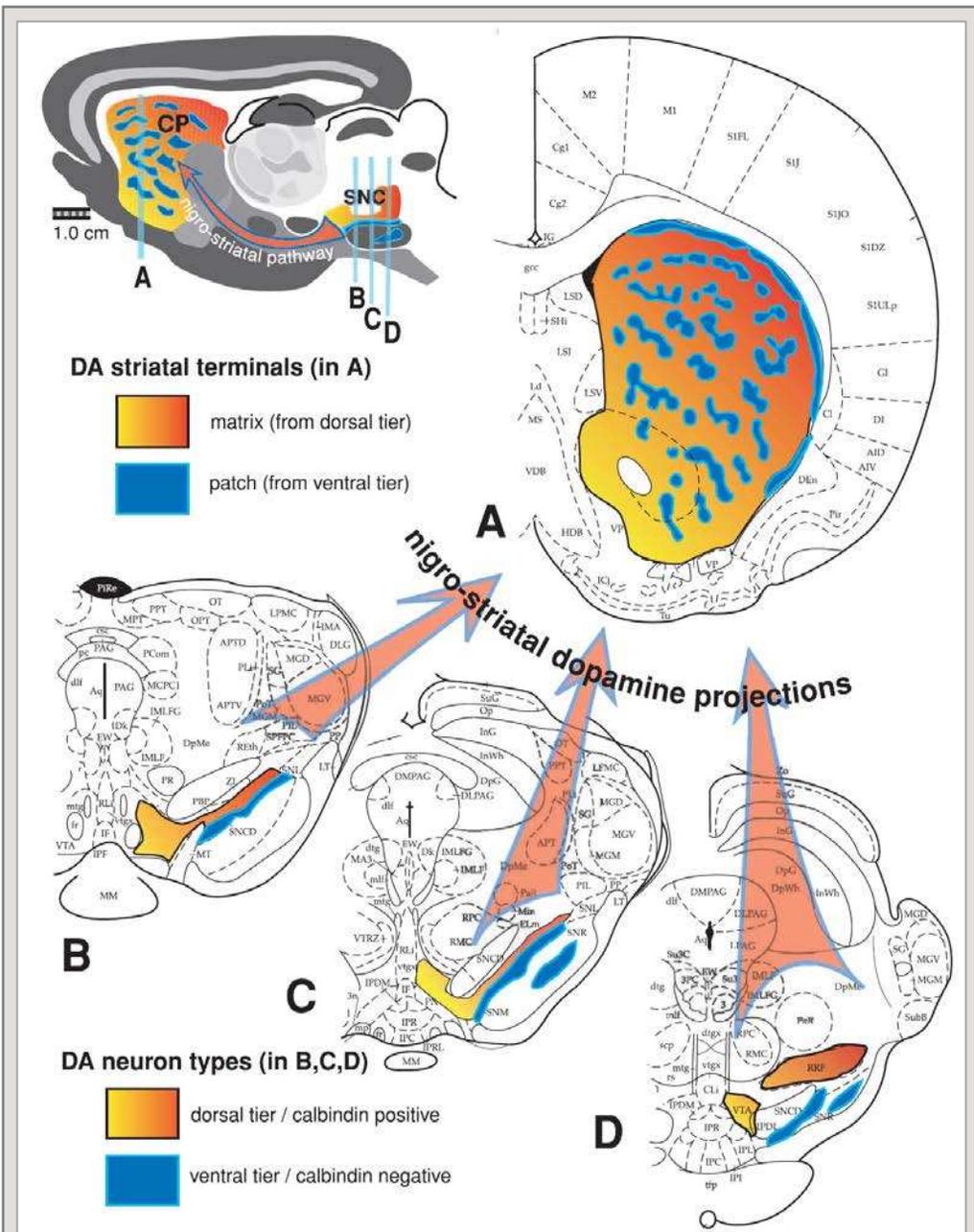
**Figure 16.** Organisation en tiers ventral et dorsal des neurones dopaminergiques du mésencéphale. Notez l'organisation des neurones dopaminergiques de la SNc et de l'ATV en tiers dorsal (dt) et ventral (vt) qui peut être représentée respectivement, par l'expression de la calbindine (A) et de GIRK2 (B). La superposition (c) montre qu'il existe deux populations distinctes de neurones au sein du mésencéphale. D'après Björklund et Dunnett en 2007.

**a. Chevauchement des territoires de projection : continuum médiolatéral des projections dopaminergiques.**

Bien que les projections de l'ATV soient très denses vers le striatum ventral, elles sont également présentes dans des parties plus médiodorsales du striatum (Beckstead *et al.*, 1979). De plus, les études de traçage de voies réalisées chez le rat par Fallon et Loughlin et confirmées récemment par Lammel et ses coll. (2008), mettent en exergue un chevauchement des projections issues de la SNc et celles issues de l'ATV, au niveau de nombreuses structures télencéphaliques, mais également au niveau de l'ensemble du striatum (Fallon & Moore, 1978; Bjorklund & Dunnett, 2007; Lammel *et al.*, 2008) (Fig. 14). Des études menées chez le primate montrent d'ailleurs le même type de chevauchement (Williams & Goldman-Rakic, 1998; Haber, 2003; Bjorklund & Dunnett, 2007). Il est donc difficile de pouvoir dissocier clairement les territoires de projection propres à l'une ou l'autre de ces deux structures. Devant cette constatation, cette ségrégation structurale des projections mésencéphaliques vers le striatum a été rediscutée. En effet, d'autres travaux révèlent une organisation plus complexe des projections DAergiques, où l'organisation topographique médiolatérale de l'ATV et de la SNc est retrouvée au niveau des projections vers le striatum selon un continuum d'axe médiolatéral-ventrodorsal (Joel & Weiner, 2000; Pennartz *et al.*, 2009) (Fig. 15). De plus, cette topographie se retrouve non seulement pour les connexions mésostriatales mais aussi pour les connexions corticostriatales et thalamostriatales (Voorn *et al.*, 2004; Pennartz *et al.*, 2009). Ainsi, selon cette vision, les parties latérales de l'ATV et médiales de la SNc se situeraient dans une zone d'interface au sein de laquelle les neurones DAergiques seraient en lien avec des territoires moteurs, associatifs et limbiques. Les projections DAergiques d'A8, ne font que confirmer ces observations, puisque les neurones qui se localisent dans les parties les plus médiales de ce noyau innervent des structures analogues à celles de l'ATV et ceux des parties les plus latérales innervent des structures analogues aux projections de la SNc (Lindvall & Bjorklund, 1974; Lindvall *et al.*, 1977; Gasbarri *et al.*, 1996; Gasbarri *et al.*, 1997). Du fait de l'organisation de ses projections, le RRF se présente à nouveau comme une extension postérieure de la SNc et de l'ATV et constitue un argument supplémentaire en faveur d'une organisation de ces projections selon un continuum médio-latéral.

**b. L'organisation en "tiers dorsal et ventral" des neurones dopaminergiques issus de la SNc et de l'ATV**

Cette organisation du système DAergique fut agrémentée d'une nouvelle notion, selon une organisation en "tiers ventral et dorsal". Comme j'ai pu le présenter précédemment, cette subdivision est basée en premier lieu sur la morphologie des neurones au sein de A9 et de A10 (Fig. 9). En effet, Fallon et Loughlin (1978) ont pu distinguer au sein de ces deux groupes, deux populations de neurones en fonction de l'orientation de leurs prolongements



**Figure 17.** Représentation schématique de l'organisation des voies dopaminergiques mésostriatales (diagramme en coupe sagittale en haut à droite). Représentation schématique de l'innervation dopaminergique du mésencéphale (B,C,D) en striosomes et matrice sur une section coronale de striatum (A). Les projections du mésencéphale dans la matrice striatale (en jaune) sont localisées dans l'ATV et le tiers dorsal de la SNC et du RRF (en D). Les neurones du mésencéphale qui envoient des projections dans les striosomes (en bleu) sont localisés dans le tiers ventral de la SNC et des neurones DAergiques de la SNr (C et D). La topographie des projections médiolatérale du mésencéphale vers la matrice est représentée par le gradient de couleur, d'orientation ventromédo-dorsolatéral, dans le striatum. D'après Gerfen, 2004.

cellulaires. Dans la portion ventrale, les projections sont orientées selon un axe dorsoventral, tandis que dans la portion dorsale, ces projections suivent une orientation médiolatérale (Fig. 9). Ces deux portions ont également pu être séparées selon leurs territoires de projection. Ainsi chez le rat, le tiers dorsal englobe les neurones de la partie dorsale de l'ATV, de la SNc, et du RRF qui vont innerver le striatum selon une organisation dite en matrice, et il innerve également le cortex, les tubercules olfactifs et l'amygdale (Fallon & Moore, 1978; Gerfen *et al.*, 1987b; Jimenez-Castellanos & Graybiel, 1987). Le tiers ventral engloberait, 1) des neurones DAergiques, plus denses et angulaires, de la partie ventrale de l'ATV et de la SNc qui innervent le striatum selon une organisation en striosomes (Gerfen *et al.*, 1987b; Jimenez-Castellanos & Graybiel, 1987), mais aussi d'autres structures sous-corticales comme le septum, et 2) des neurones DAergiques "en colonne" qui envoient des projections vers la SNr et le striatum (Fallon & Moore, 1978; Fallon & Loughlin, 1995). D'autres études ont permis de dissocier ces deux portions selon leurs propriétés fonctionnelles et neurochimiques. Les neurones du tiers dorsal ne contiennent qu'une faible quantité d'ARNm codant pour la TH, le DAT et l'acétylcholine estérase (Gerfen *et al.*, 1987a; Fu *et al.*, 2011). Par contre, les quantités de calbindine (une protéine qui a pour fonction de lier le calcium) sont en revanche importantes dans les neurones DAergiques de ce tiers dorsal (voir Fig. 16A) (Bjorklund & Dunnett, 2007). À l'opposé, les neurones du tiers ventral présentent de fortes quantités d'ARNm codant pour le DAT et la TH qui sont colocalisées avec la protéine GIRK-2 (qui constitue un canal ionique pour le potassium) et l'acétylcholine estérase (Fig. 16.B) (Lynd-Balta & Haber, 1994; Prensa & Parent, 2001; Fu *et al.*, 2011). Ces distinctions neurochimiques ont permis de dissocier, au sein du striatum, les innervations en provenance du tiers dorsal ou du tiers ventral du mésencéphale. En effet, Gerfen (1985) a pu montrer que le marquage calbindine présent dans le tiers dorsal se retrouvait également de manière hétérogène dans le striatum, appelant ainsi ces zones calbindine-positives, la "matrice" (Fig. 17). Les projections du tiers ventral forment, elles, de petits îlots ainsi qu'une fine bande qui longe toute la partie dorsolatérale du striatum. Ces zones dénommées striosomes ou "patch" striataux, se distinguent par l'absence de marquage calbindine et une forte expression des récepteurs mu aux opiacés (Herkenham & Pert, 1981; Gerfen, 1992) (Fig. 17). Il faut noter que l'organisation topographique des projections mésencéphaliques au sein des zones "matrices" et "striosomes" du striatum est identique à celle présentée dans le paragraphe précédent, et correspond en fait à une spécialisation fonctionnelle supplémentaire de ces territoires.

Pour conclure, nous avons observé que la vision du système DAergique a évolué grâce à de multiples études anatomiques et fonctionnelles. En effet, selon les travaux de Dahlström et Fuxe, les neurones DAergiques sont regroupés en trois principaux groupes : A8, A9 et A10, ou RRF, SNc et ATV respectivement. Cette topographie conduit à une compartimentalisation dorso-ventrale des projections au sein du striatum, où A9 et A10 innervent respectivement le

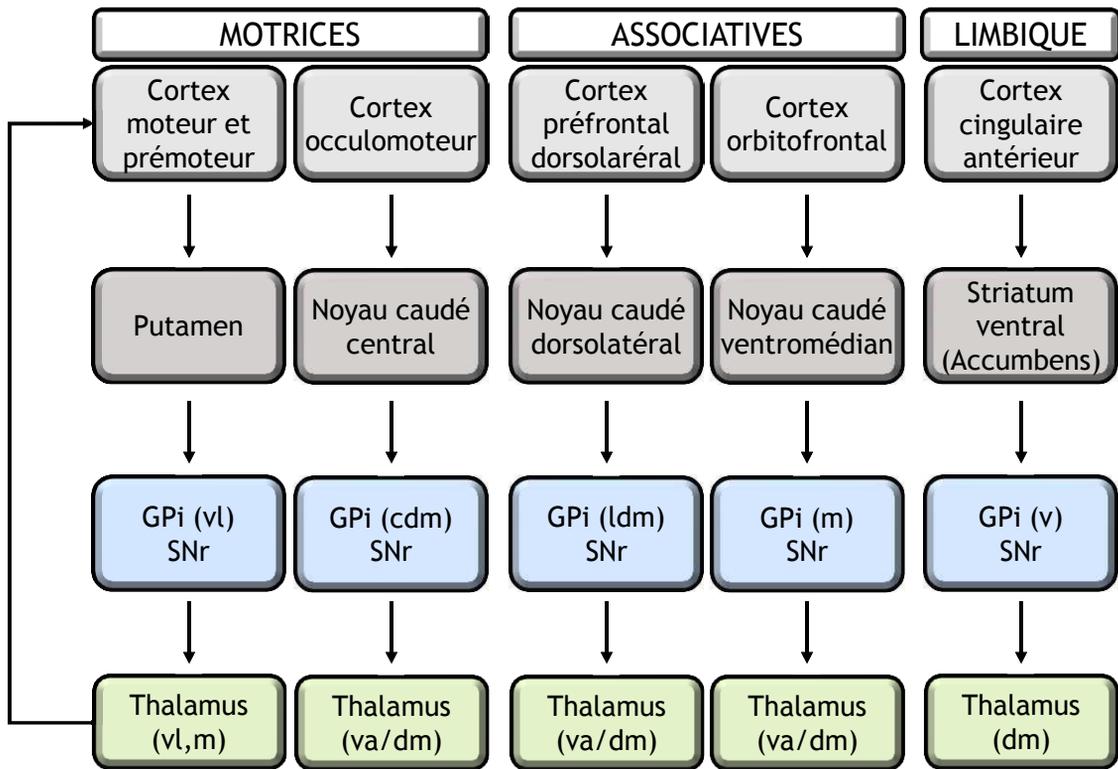


Figure 18. Représentation schématique de l'organisation des cinq boucles parallèles cortico-sous-corticales. cdm: caudal dorsomédian; dm: dorsomédian; GPi: globus pallidus interne; ldm: latéral dorsomédian; m: médial; SNr: substance noire pars reticulata; va: ventral antérieur; vl: ventrolatéral. Adapté de Alexander et al., 1986.

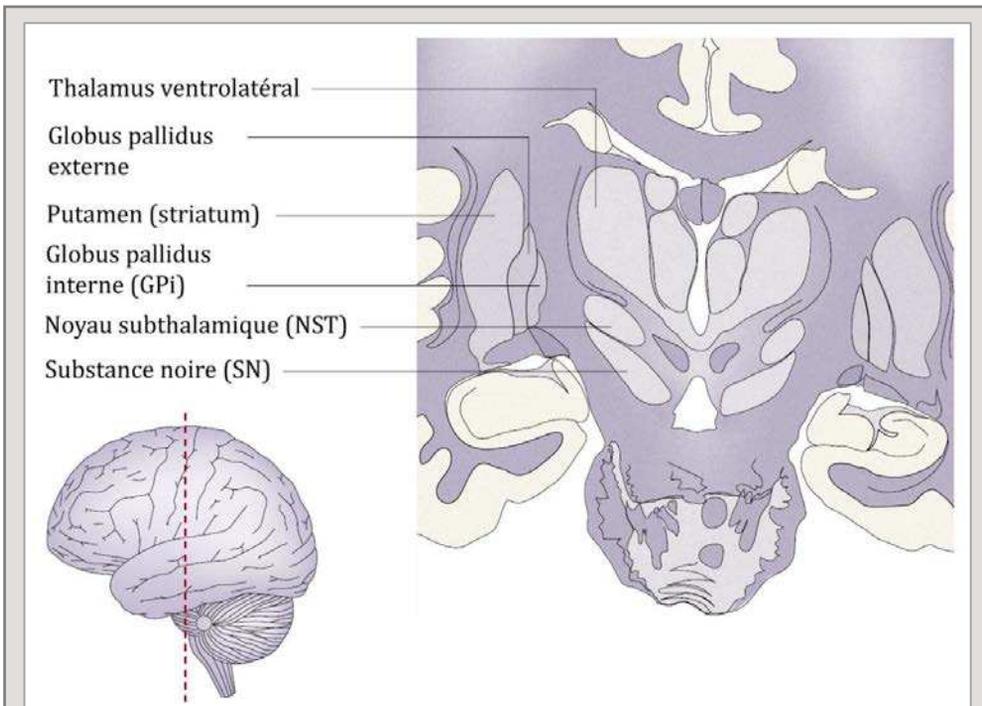


Figure 19. Représentation schématique de l'organisation anatomique des ganglions de la base.

striatum dorsal et ventral (Fig. 12) (Dahlstrom & Fuxe, 1964; Bjorklund & Lindvall, 1984). De nos jours, cette dichotomie entre A9 et A10 a cédé la place à une topographie plus complexe et plus fine. En effet, l'organisation topographique médiolatérale des neurones DAergiques du mésencéphale semble préservée au niveau des projections striatales selon un continuum médiolatéral et ventrodorsal (Fig. 15) (Voorn *et al.*, 2004). De plus, des études neurochimiques et fonctionnelles permettent de distinguer au sein de cette distribution, des territoires spécifiques selon la nature des protéines qu'ils expriment. Dès lors, les neurones DAergiques du mésencéphale peuvent être subdivisés en groupes dorsal et ventral d'où partent des projections vers le striatum pour former deux territoires fonctionnels : la **matrice**, qui reçoit des projections DAergiques issues du tiers dorsal et les **striosomes**, dont les projections sont issues du tiers ventral (Fig. 17) (Gerfen *et al.*, 1987b; Jimenez-Castellanos & Graybiel, 1987; Gerfen, 2004). De nos jours le système DAergique ascendant ne peut plus être considéré comme un assemblage de différentes entités indépendantes, mais comme une seule et même entité ATV/SNc interconnectée et dont les projections se répartissent communément sur les mêmes territoires (Fallon & Loughlin, 1995).

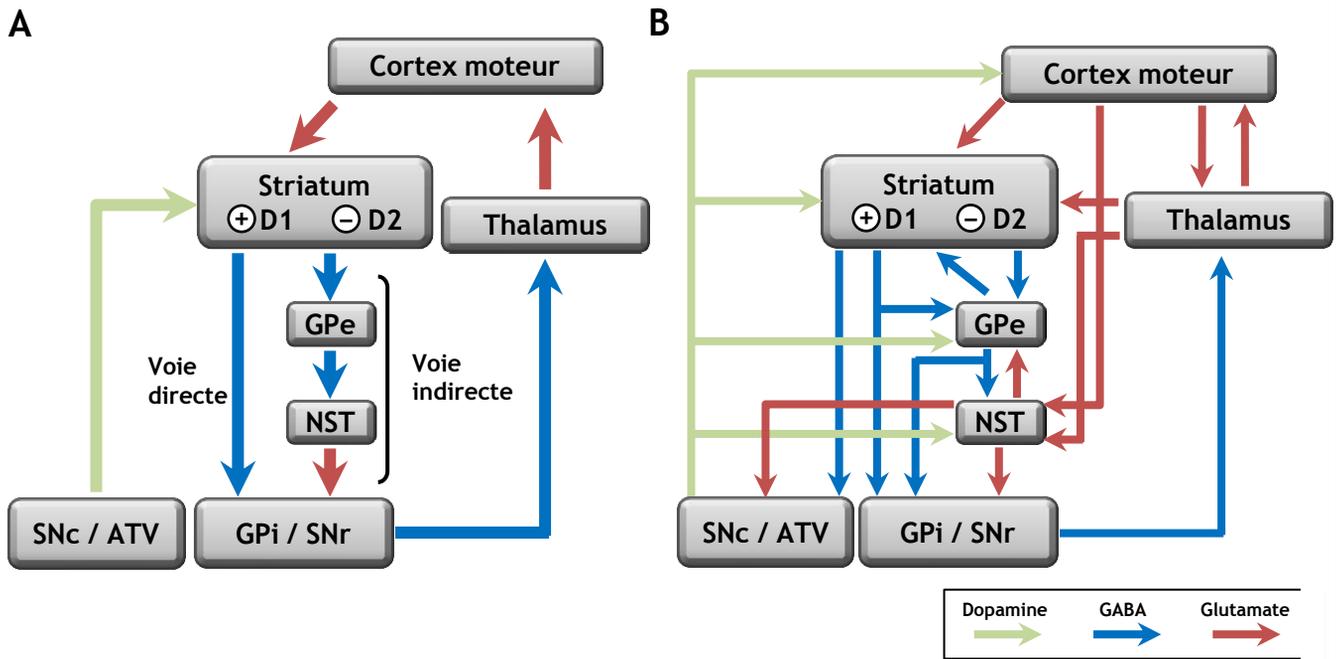
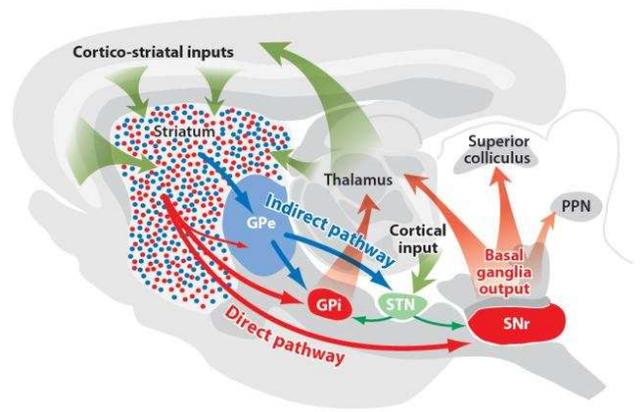
#### **IV. RÔLE MODULATEUR DE LA DOPAMINE AU SEIN DES GANGLIONS DE LA BASE**

La DA est en étroite relation avec un ensemble de circuits cortico-sous-corticaux, les GB. Les recherches menées dans les années 80, sur la compréhension de la physiopathologie de la MP ont permis de démontrer l'implication de la DA dans la régulation des fonctions motrices des GB (Marsden, 1982; Albin *et al.*, 1989). La notion de boucles sensorimotrices, associatives et limbiques parallèles et indépendantes au sein des GB, dont l'ensemble est modulé par les afférences DAergiques du mésencéphale (Fig. 18), a été introduite par Alexander dans les années 90. Le système DAergique nigrostrié est ainsi relié aux boucles sensorimotrices, le système DA mésocorticolimbique constitue les boucles limbiques des GB, tandis que les boucles associatives se situent à une interface entre ces systèmes nigrostrié et mésocorticolimbique (Alexander *et al.*, 1990) (Fig. 18). Comme indiqué plus haut, cette organisation en trois systèmes indépendants et parfaitement ségrégués, moteur, associatif et limbique, est aujourd'hui remise en question (cf. Chapitre 1.III.3), et tend à évoluer vers un système interconnecté.

##### **1. La dopamine : modulateur des circuits moteurs**

---

Le rôle fonctionnel de la DA dans les processus moteurs a tout d'abord été mis en évidence dans la physiopathologie de la MP. En effet, les travaux de Carlsson (1959) puis de Hornykiewicz (1961) ont permis de montrer que les symptômes moteurs parkinsoniens qui se caractérisent par un ralentissement global du mouvement, sont liés à une diminution de DA dans le CPU suite à la dégénérescence des neurones DAergiques de la voie nigrostriée



**Figure 20. Proposition de modèles fonctionnels des ganglions de la base.** **A**, Modèle du double circuit: le striatum est en relation avec le GPi *via* une voie directe et une voie indirecte passant par le GPe et le NST. La modulation de ces deux voies est assurée par les projections mésostriatales qui activent la voie directe et inhibent la voie indirecte permettant ainsi le contrôle du mouvement. **B**, Complexification du modèle des GB, avec la voie hyperdirecte vers le NST et les projections dopaminergiques sur l'ensemble de ces structures. ATV: aire tegmentale ventrale; GPe: globus pallidus externe; GPi: globus pallidus interne; NST: noyau subthalamique; SNc: substance noire *pars compacta*; SNr substance noire *pars reticulata*. Adapté de Redgrave et al. 2010 et Gerfen & Surmeier, 2011.

(Marsden, 1982). La compréhension du rôle de la DA dans la motricité s'est longtemps appuyée sur un modèle fonctionnel proposé par Albin et coll. dans les années 90 (Albin *et al.*, 1989) : le modèle de double circuit.

### **a. Le modèle classique de double circuit « direct-indirect »**

Les GB sont un ensemble de structures sous-corticales constitué de quatre noyaux principaux (Fig. 19) : le striatum, qui regroupe le noyau caudé et le putamen; le pallidum subdivisé en segments interne (GPi) et externe (GPe); la SN, composée de la SNc et de la SNr, et le NST. Dans ce modèle proposé initialement pour l'homme et qui est transposable chez le rat, les projections DAergiques issues du mésencéphale ont un rôle de modulateur de l'activité striatale et ainsi de l'ensemble des GB.

Le striatum est alors considéré comme la principale structure d'entrée du circuit puisqu'il reçoit, en plus d'une forte innervation DAergique, de nombreuses afférences glutamatergiques excitatrices provenant du cortex cérébral ainsi que du thalamus (Alexander *et al.*, 1986 ; Bolam *et al.*, 2000) (Fig. 20). Le striatum jouerait le rôle d'intégrateur de l'ensemble des informations corticales et mésencéphaliques. Il est constitué de près de 95% de MSN GABAergiques et de 5% de neurones cholinergiques chez le rat (Kawaguchi, 1997; Tepper & Bolam, 2004). Les MSNs ont été subdivisés en deux populations en fonction de leurs projections et de la nature des protéines qu'ils expriment (Young *et al.*, 1986; Gerfen *et al.*, 1990; Le Moine & Bloch, 1995). Les MSNs qui projettent de façon monosynaptique sur le GPi/EP (noyau entopédonculaire) et la SNr forment la **voie directe striato-nigrale**. Ils expriment les RD1, ainsi que deux neuropeptides, la substance P et la dynorphine (Gerfen, 2000). Les MSNs qui projettent sur le GPe/GP participent à la **voie indirecte striato-pallidonigrale**, dans laquelle la SNr reçoit des informations excitatrices glutamatergiques du NST après un relais dans le GPe/GP. Les MSNs se projetant sur le GPe/GP sont enrichis en RD2 mais aussi en récepteurs à l'adénosine A2a ou encore en enképhaline.

Ainsi, la DA va conduire à une action opposée sur chacune de ces voies. En effet, l'activation des RD1 couplés à une protéine Gs, qui favorise l'inhibition qu'exercent les MSNs sur les structures de sortie, le GPi/EP et la SNr. Les MSNs de la voie directe permettent ainsi de lever l'inhibition tonique que les structures de sortie exercent sur les réseaux prémoteurs du thalamus et du colliculus supérieur participant ainsi à l'initiation du mouvement par l'activation du cortex moteur (Bolam & Smith, 1990; 1992). Sur la voie indirecte, la DA va conduire à l'inhibition des RD2 des MSNs, récepteurs couplés à une protéine Gi, permettant de lever l'inhibition pallidale. Cette levée d'inhibition conduit au renforcement de l'inhibition exercée par les neurones GABAergiques du GPe/GP sur le NST, diminuant ainsi l'excitation glutamatergique du NST sur les structures de sortie. Au final, l'action de la DA sur la voie indirecte favorise également l'élaboration du mouvement par la levée d'inhibition thalamique et corticale (Parent & Cicchetti, 1998). Globalement, l'activation des RD1 ou RD2 par la

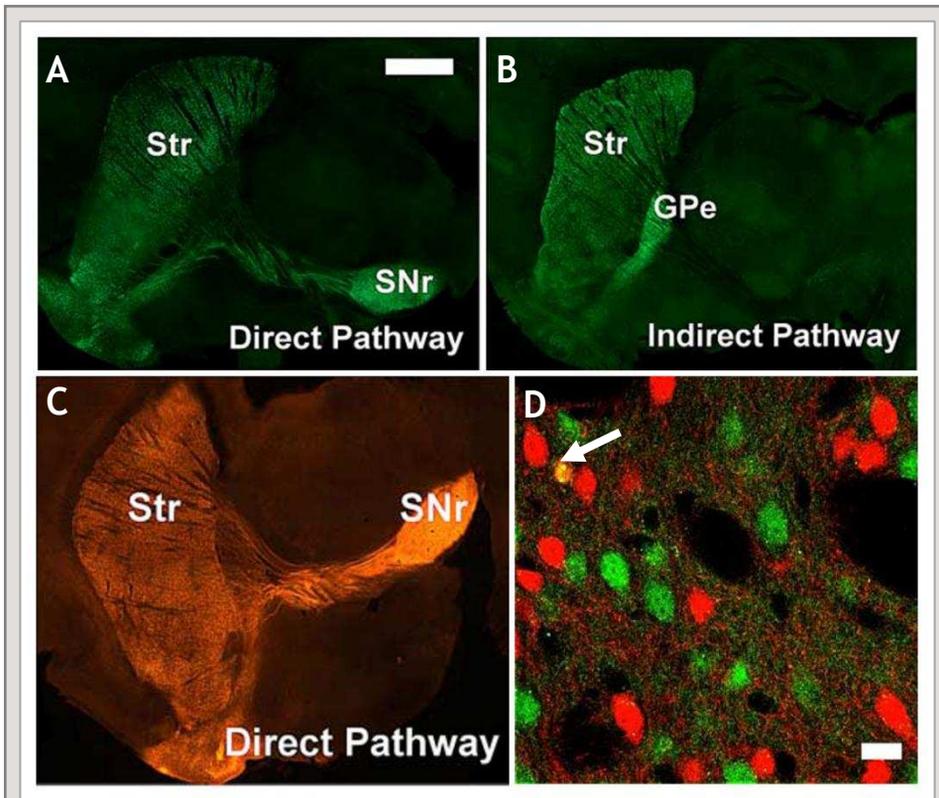


Figure 21. Identification de deux populations différentes de neurones moyens épineux dans le striatum de souris transgéniques BAC. A-C, coupe sagittale de lignée de souris transgénique BAC Dr1-GFP (A), Dr2-GFP (B), et Dr1-tdTomato (C). La fluorescence permet de visualiser les corps cellulaires des neurones du striatum ainsi que les projections et les terminaisons axonales. Barre d'échelle: 1mm. (D) Superposition des images B et C montrant l'expression par les MSNs du marqueur GFP, Tomato, ou des deux (flèche), montrant la présence d'une troisième population de neurones. Barre d'échelle: 10µm. GPe: globus pallidus externe; SNr: substantia nigra pars reticulata; Str: striatum. Adapté de Valjent et al., 2009 et Shuen et al., 2008.

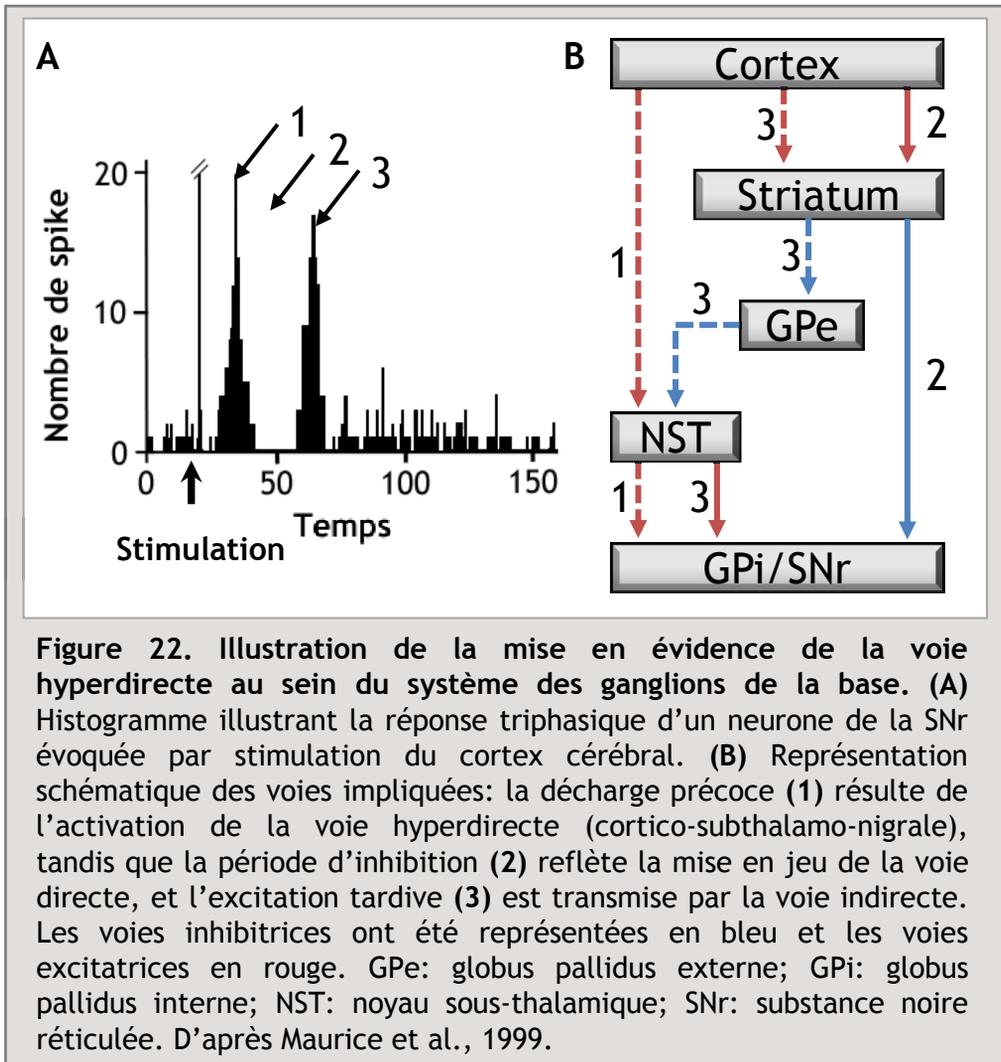
libération de DA au niveau du striatum sera donc pro-motrice. Le contrôle DAergique des voies directe et indirecte fait de ce neurotransmetteur un puissant modulateur *via* une subtile balance "*in fine*" glutamate/GABA au sein des structures de sortie des GB (Fig. 20).

### ***b. Remises en cause du modèle classique***

Les travaux menés chez l'animal ont permis de soulever quelques interrogations sur le modèle proposé chez l'homme par Albin. En effet, ce modèle ne prend pas en compte la totalité des connexions extrinsèques aux GB (Fig. 20B). Il diminue l'influence réelle de l'innervation DAergique, qui envoie en fait des projections à chaque structure des GB (Fig. 20B), assurant un rôle modulateur, non seulement au niveau du striatum, mais également à chaque étape du traitement de l'information au sein de ces différents circuits (Redgrave *et al.*, 2010). De plus, l'idée princeps de ce modèle selon laquelle les projections striatales formeraient un double circuit ségrégué et indépendant est de plus en plus discutée (Chesselet & Delfs, 1996; Levy *et al.*, 1997; Hirsch *et al.*, 2000; Obeso *et al.*, 2004; Graybiel, 2005; Nambu, 2008).

### ***Ségrégation directe et indirecte***

Comme présentée plus haut, la distinction entre voie directe et indirecte est liée à l'expression, sur chacune de ces voies, de récepteurs et de neuropeptides différents. Cependant, même si cela s'avère être majoritairement le cas, des données récentes de la littérature montrent qu'il existe une population de neurones du striatum pour laquelle cette ségrégation biochimique n'est pas aussi marquée. Shuen *et coll.* (2008) ont eu l'idée de développer un modèle de souris génétiquement modifiée par des chromosomes bactériens artificiels pour exprimer de façon spécifique des gènes rapporteurs codant pour une protéine fluorescente verte (GFP) et/ou une protéine fluorescente rouge (td Tomato) sous le contrôle d'un promoteur spécifique des voies directes ou indirectes. Le développement de ces souris a permis de déterminer précisément la ségrégation fonctionnelle exercée par les RD1 et RD2 dans les MSNs du striatum et du NAcc, mais également, de montrer de manière convaincante, que les MSNs peuvent être séparés en deux groupes principaux à l'origine des voies directe et indirecte (Fig. 21). Ces résultats montrent également que les MSNs peuvent être incrémentés d'une autre sous-population de neurones qui co-exprime les RD1 et RD2 ainsi que les neuropeptides dynorphine et enképhaline (Bertran-Gonzalez *et al.*, 2008; Shuen *et al.*, 2008; Valjent *et al.*, 2009; Lobo *et al.*, 2010; Perreault *et al.*, 2010). Même si d'un point de vue quantitatif cette co-expression reste discutée, d'un point de vue qualitatif la mise en évidence d'une troisième voie, comportant des hétéromères des récepteurs D1/D2 au sein des MSNs du striatum (Perreault *et al.*, 2011), semble faire aujourd'hui consensus. Ces observations remettent ainsi en question le modèle de double circuit en voie directe et indirecte ainsi que le rôle de ces différentes voies au niveau fonctionnel.



### ***La place du NST dans les ganglions de la base : la voie hyperdirecte***

Dans le modèle décrit par Albin et coll. (1989), le NST a une fonction de simple relai de la voie indirecte (Fig. 20A). On sait aujourd'hui que la fonction de ce noyau a été largement sous-estimée, puisqu'il reçoit, en plus de son innervation GABAergique en provenance du GPe/GP, des afférences excitatrices directes de nature glutamatergique, issues du cortex et du thalamus (Feger *et al.*, 1994; Bevan *et al.*, 1995; Nambu *et al.*, 1996; Nambu *et al.*, 2000), mais aussi des projections DAergiques en provenance des différentes parties du mésencéphale (Hassani *et al.*, 1996; Hassani *et al.*, 1997). Le NST est alors considéré fonctionnellement comme une structure d'entrée et d'intégration des informations au sein des GB, au même titre que le striatum dorsal (Hirsch *et al.*, 2000; Obeso *et al.*, 2000; Nambu *et al.*, 2002). La connectique cortico-subthalamo-pallido-nigrale, prend le nom de **voie hyperdirecte** (Fig. 20B), et permet au cortex de transmettre des informations excitatrices de courte durée vers les structures de sortie, plus rapidement que par les voies directe et indirecte. Maurice et coll. (1999) ont montré qu'une stimulation corticale conduit à une réponse électrophysiologique complexe au niveau des neurones de la SNr. Cette réponse est constituée de trois phases, une activation de courte durée suivie d'une inhibition et d'une activation tardive, qui résultent respectivement de l'activation des voies hyperdirecte, directe et indirecte (Fig. 22). Il est intéressant de noter que le NST renvoie des projections réciproques en direction notamment des cortex préfrontal et sensorimoteur (Degos *et al.*, 2008). D'un point de vue fonctionnel, le NST, par la voie hyperdirecte, permettrait (étape 1) d'interrompre un mouvement en cours pour favoriser un changement de programme moteur. Ce programme moteur serait mis en jeu par l'inhibition de la voie directe (étape 2) et l'excitation tardive induite par la voie indirecte (étape 3) permettrait ainsi d'interrompre le programme engagé et de contrôler sa durée. Globalement, les étapes 1 et 3 permettraient d'encadrer l'inhibition de la voie directe permettant l'engagement d'un programme moteur et son arrêt (Kolomiets *et al.*, 2003; Leblois *et al.*, 2006; Isoda & Hikosaka, 2008).

### ***Intégration spatiale des informations par les ganglions de la base***

La découverte de ces nouvelles connexions dans le circuit des GB a révélé une trop grande simplification du modèle d'Albin et a permis d'aboutir à des modèles plus complexes prenant en compte l'ensemble de ces connexions au sein des GB (voir Fig. 20B). D'autres auteurs ont élaboré un modèle fondé sur la double/triple voie, en mettant le NST en position centrale comme modulateur de l'intégration des informations (Mink, 1996). Ainsi, les GB agiraient essentiellement en inhibant les programmes moteurs non désirés, favorisant ainsi la sélection du programme moteur pertinent (Mink & Thach, 1993; Mink, 1996) (Fig. 23).

La DA jouerait donc un rôle complexe et indispensable dans le contrôle moteur, en modulant l'intégration des informations au sein des GB, et permettant ainsi l'élaboration d'un mouvement approprié. Mais son rôle ne se limite pas à l'intégration des informations

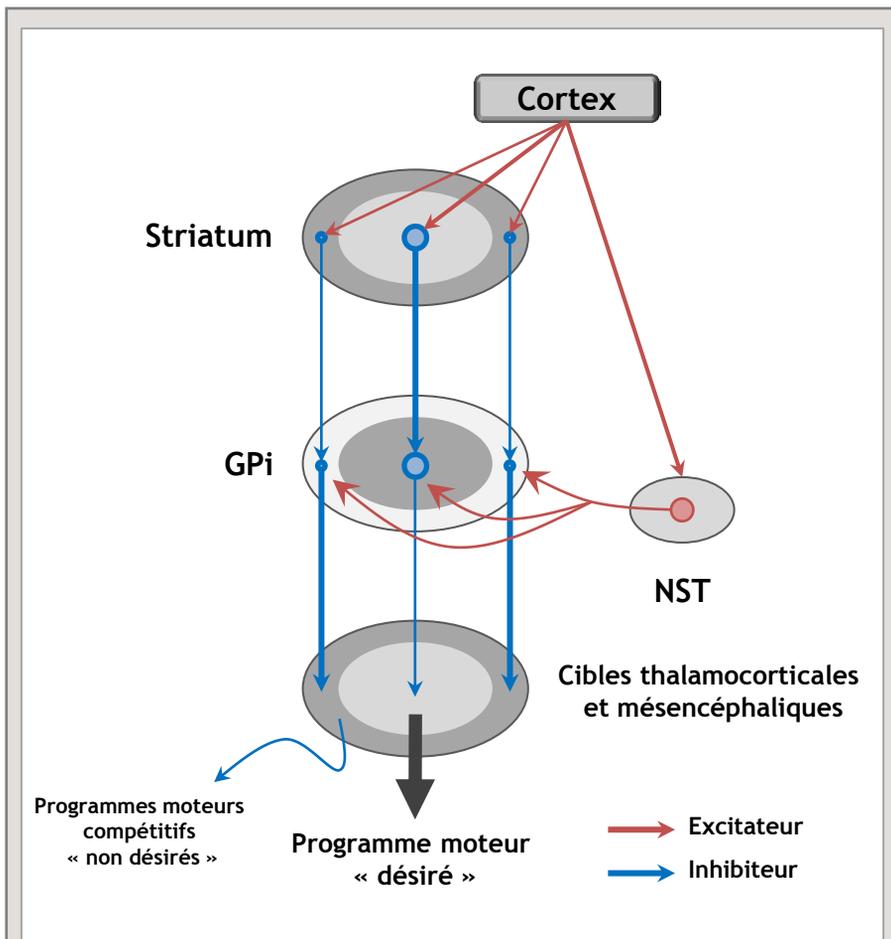


Figure 23. Modèle fonctionnel des ganglions de la base par focalisation spatiale des informations. GPi: globus pallidus interne; NST: noyau subthalamique. D'après Mink et al., 1996.

motrices. Elle permettrait également l'intégration des informations limbiques *via* les voies mésocorticolimbiques, du fait des projections DAergiques issues de l'ATV et de la SNc (Ungerstedt, 1971b; Alexander *et al.*, 1990; Ikemoto, 2007).

## **2. La dopamine dans les circuits limbiques**

---

Le système DAergique mésocorticolimbique a été très largement documenté aux vues de son implication dans de nombreux troubles neuropsychiatriques, tels que la schizophrénie (Carlsson, 1974; 1978), les troubles du déficit de l'attention (Oades, 1987; Russell *et al.*, 2000), ainsi que dans les phénomènes d'addiction (Wise & Bozarth, 1987; Koob & Nestler, 1997), d'impulsivité et de compulsivité (Salamone, 2002; Everitt & Robbins, 2005; Everitt *et al.*, 2008; Koob & Volkow, 2010). En dehors du cadre pathologique, ce système semble avoir un rôle prépondérant dans la prise de décision, l'évaluation de la récompense et l'élaboration d'un comportement motivé (Berridge & Robinson, 1998; Bromberg-Martin *et al.*, 2010b; Ikemoto, 2010).

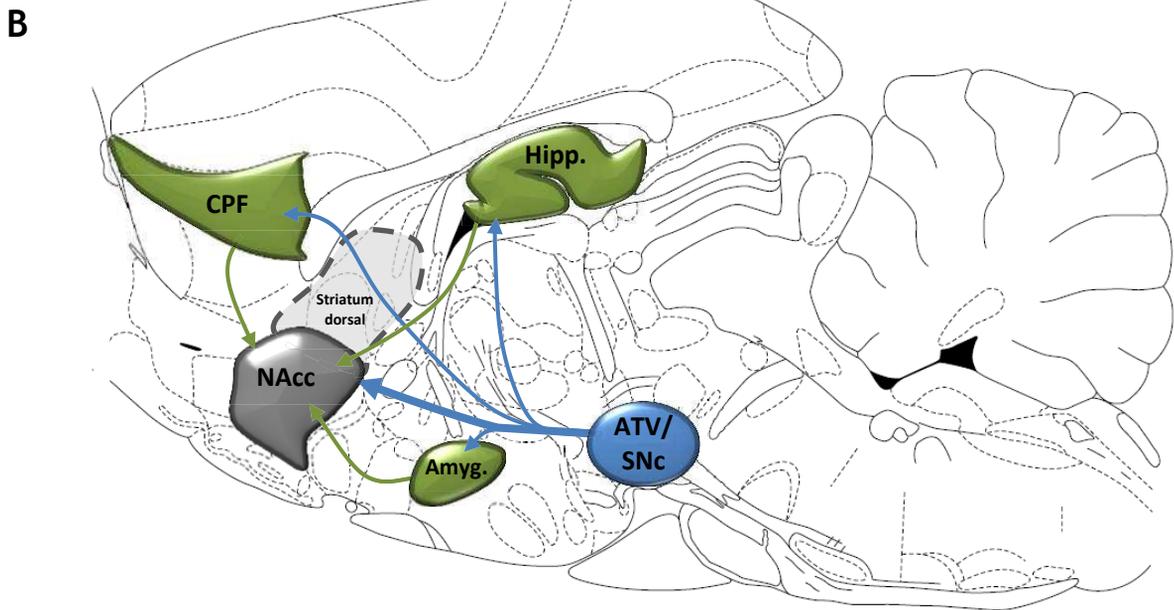
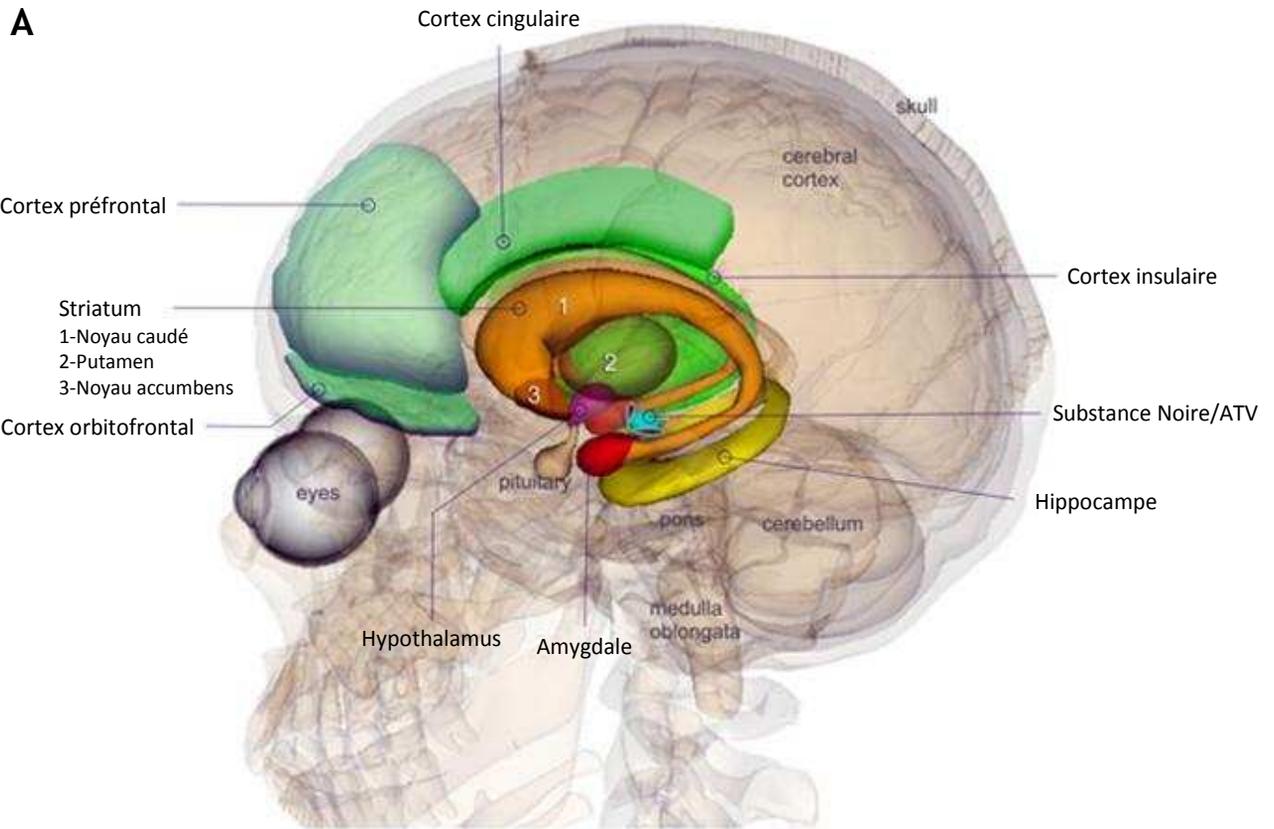
Le paragraphe suivant visera à décrire de façon générale le circuit mésocorticolimbique. Nous verrons également la manière dont s'intègre la DA au sein de ce circuit, et comment elle peut participer à l'intégration des signaux contextuels par son rôle modulateur en vue de l'élaboration d'une réponse adaptée.

### **a. Structures associées au circuit mésocorticolimbique**

Comme évoqué précédemment, ce système est composé de deux principaux circuits. Le circuit mésolimbique constitué des projections DAergiques de l'ATV vers le striatum ventral formé du NAcc et des tubercules olfactifs (Ungerstedt, 1971b), et le circuit mésocortical, constitué quant à lui des projections de l'ATV vers des structures corticales comme l'hippocampe, l'amygdale et les cortex préfrontal médian et orbitofrontal (Fallon & Moore, 1978; Swanson, 1982) (Fig. 24). L'ensemble de ces structures est en étroite relation, de façon directe ou indirecte, avec des structures des GB comme le pallidum ventral et la partie médiodorsale du thalamus. Nous allons maintenant décrire les différentes connexions de ces structures.

### **b. Le circuit mésocorticolimbique**

Ce circuit se compose d'une structure d'entrée principale, le NAcc qui, un peu à la manière du striatum dorsal pour le circuit nigrostrié, reçoit des afférences de la quasi-totalité des structures du cerveau impliquées dans le système limbique, mais aussi du mésencéphale. Le NAcc a été ainsi proposé comme un élément clé de l'intégration des processus cognitifs et affectifs (Mogenson *et al.*, 1980). En outre, il reçoit des afférences excitatrices du cortex et du thalamus et envoie en retour des projections sur le pallidum ventral qui innerve le thalamus médiodorsal en formant ainsi la boucle cortico-striato-



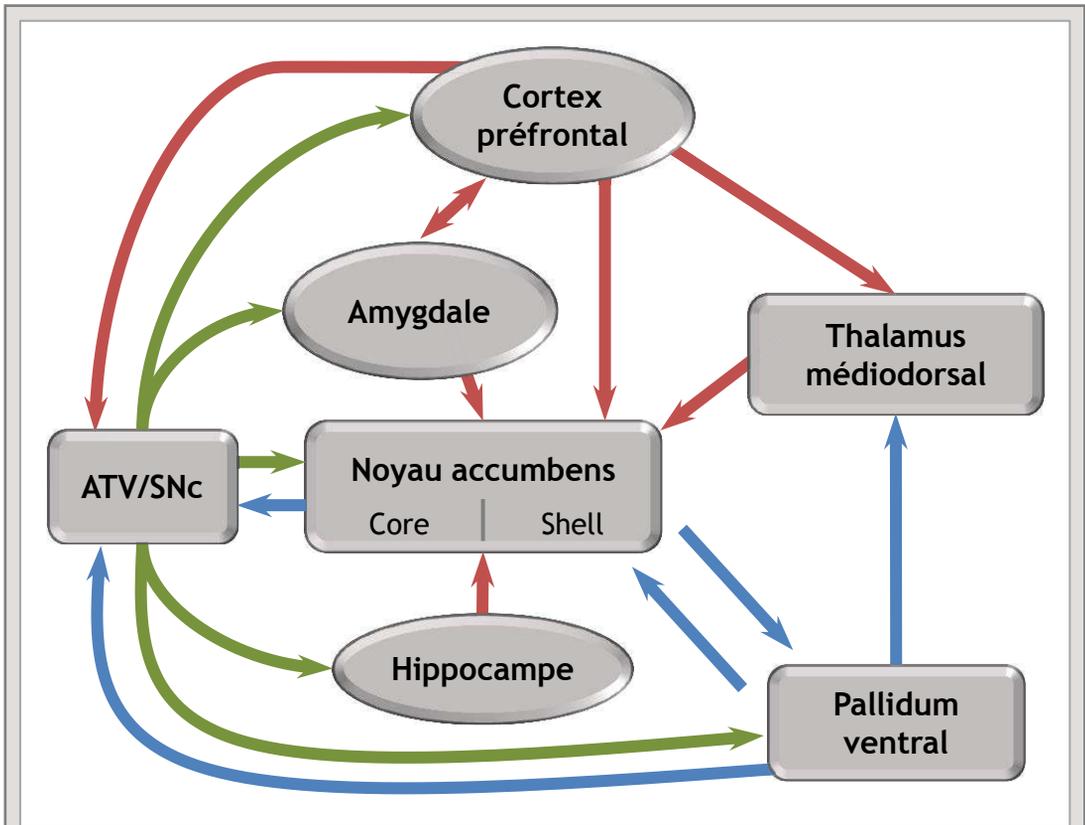
**Figure 24. Représentation des différentes structures du système limbique chez l'homme (A) et chez le rat (B).** Amy: amygdale; ATV/SNC: aire tegmentale ventrale et substance noire compacte; CPF: cortex préfrontal; Hipp: hippocampe; NAcc: noyau accumbens. (A) Adapté de la base de données Center for Life Science (DBCLS) (<http://lifesciencedb.jp/>); (B) adapté de l'atlas de Paxinos et Watson, 1998.

pallido-thalamo-corticale (Zahm & Brog, 1992; O'Donnell *et al.*, 1997) (Fig. 25). Au sein de ce noyau, deux territoires ont pu être identifiés, le Core, tissu qui entoure la commissure antérieure, et le Shell qui s'étend médialement, ventralement et latéralement autour du Core. Ces deux régions se distinguent notamment par la nature de leurs afférences et de leurs efférences (Heimer *et al.*, 1991; Zahm & Brog, 1992).

### **Afférences du NAcc**

De multiples aires corticales limbiques se projettent sur le NAcc (Fig. 25). Ces projections sont issues du cortex préfrontal, des parties latérale (cortex entorhinal) et médiane (cortex cingulaire antérieur), ainsi que du subiculum ventral de l'hippocampe, et de l'amygdale basolatérale. Le Shell du NAcc est spécifiquement innervé par les projections issues de la portion ventrale du cortex prélimbique, des cortex infralimbique, orbital médian et de la partie ventrale du cortex insulaire agranulaire. Le Core reçoit une innervation des parties dorsales du cortex prélimbique et de l'aire insulaire agranulaire. Le subiculum ventral projette majoritairement sur le Shell, tandis que la partie dorsale du subiculum innerve particulièrement le Core (Groenewegen *et al.*, 1987; Brog *et al.*, 1993). L'amygdale basolatérale innerve de manière complexe le NAcc. La partie rostrale de cette structure innerve principalement le Core tandis que la partie caudale se projette sur le Shell (Wright *et al.*, 1996).

L'ensemble de ces projections semble obéir à des fonctions bien déterminées. En effet, les projections corticales seraient impliquées dans l'intégration des informations promotrices des comportements dirigés vers un but, alors que celles issues du subiculum ventral seraient mises en jeu dans l'acheminement des informations spatiales et contextuelles. Le cortex préfrontal permet le contrôle exécutif, tandis que l'amygdale basolatérale gère la communication des informations affectives (Moore *et al.*, 1999; Wolf, 2002; Kalivas *et al.*, 2005; Ambroggi *et al.*, 2008; Ishikawa *et al.*, 2008; Ito *et al.*, 2008; Gruber *et al.*, 2009; Simmons & Neill, 2009). Si le NAcc est le principal site de convergence de l'ensemble de ces différentes informations corticales, les structures corticales sont également interconnectées et peuvent interagir directement. Les afférences thalamiques du NAcc proviennent des noyaux médians et intralaminaires du thalamus (pour revue voir Smith *et al.*, 2004). Chez le rat et le primate, le Core est innervé essentiellement par le noyau intermédiadorsal, alors que le Shell reçoit ses afférences du noyau paraventriculaire. Certains des neurones thalamiques qui innervent le NAcc envoient également des collatérales de projection sur le cortex préfrontal (Otake & Nakamura, 1998). La fonction de ces projections thalamostriatales est moins étudiée en comparaison des voies corticostriatales. Néanmoins, ces projections semblent susceptibles de diriger l'attention sur les événements comportementaux "importants" (Smith *et al.*, 2004).



**Figure 25.** Représentation schématique du circuit limbique. Seules les principales connexions ont été représentées. En rouge sont indiquées les connexions excitatrices, en bleu les connexions inhibitrices et en vert les modulations dopaminergiques. ATV: aire tegmentale ventrale; SNc: substance noire compacte.

Le NAcc reçoit également quelques afférences inhibitrices en provenance du pallidum ventral, de l'hypothalamus latéral, ainsi que du mésencéphale (Fig. 25). Les afférences mésencéphaliques incluent les projections DAergiques et GABAergiques de la partie médiane de la SNc, ainsi que de l'ATV (Ikemoto, 2007). Enfin, ce noyau reçoit également des afférences d'autres régions du tronc cérébral comme le noyau pédoculopontin et la substance grise périaqueducale (Brog *et al.*, 1993).

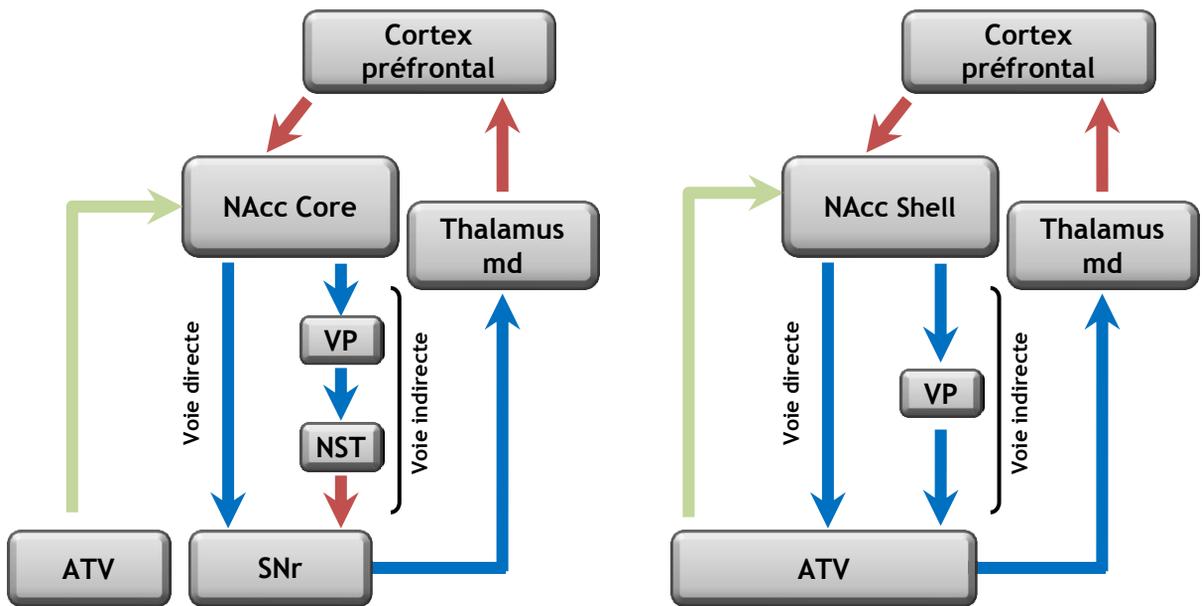
### ***Efférences du NAcc***

Près de 90% des neurones qui composent le NAcc sont des MSNs GABAergiques. Ils projettent sur l'ATV, la SN, l'hypothalamus et le pallidum ventral (Nicola *et al.*, 2000; Zahm, 2000). Le Core du NAcc envoie des projections sur la portion dorsolatérale du pallidum ventral, l'EP et sur la SNr (Fig. 26). Le Shell innerve la portion ventromédiale du pallidum ventral, la substance innominée, l'hypothalamus latéral, la SNc, l'ATV (Fig. 26), ainsi que la substance grise périaqueducale et le noyau pédoculopontin (Haber *et al.*, 1990; Zahm & Heimer, 1990; Usuda *et al.*, 1998). Les territoires du pallidum ventral projettent sur les mêmes cibles; ainsi le pallidum ventral dorsolatéral projette sur la SNr et le NST, et la partie ventromédiale du pallidum ventral projette sur l'ATV et vers le tronc cérébral (Zahm & Heimer, 1990). De ce fait, les projections du Shell du NAcc peuvent réguler l'activité des neurones DAergiques de l'ATV qui, à leur tour, projettent sur le Core du NAcc, créant ainsi des boucles réciproques ayant pour intermédiaire le système DAergique. Ces boucles forment ainsi une voie de communication entre le système limbique et les parties plus motrices des GB (Nauta *et al.*, 1978; Haber *et al.*, 2000; Joel & Weiner, 2000).

### ***Organisation en voies directe et indirecte du système accumbal***

D'après la topographie des projections du NAcc et du pallidum ventral, une organisation fonctionnelle en voie directe et indirecte a été proposée (Alexander *et al.*, 1990). La voie directe serait formée des projections du Core vers la SNr puis vers le thalamus médiadorsal (O'Donnell *et al.*, 1997) (Fig. 26). Par cette voie directe, l'activation corticale du NAcc semble promouvoir la désinhibition des actions appropriées et faciliterait l'obtention d'une récompense (Nicola, 2007). Le circuit indirect serait formé des projections du Core du NAcc passant successivement par le pallidum ventral et le NST avant d'atteindre la SNr (Fig. 26). L'activation corticale de ce circuit contribuerait, à l'inverse des circuits directs, à l'inhibition des programmes moteurs non-adaptés pour l'obtention d'une récompense ou l'évitement d'une punition (Mink, 1996; Redgrave *et al.*, 1999).

La circuiterie du Shell du NAcc est plus complexe. En effet, en plus d'être considéré comme une extension ventrale du striatum participant aux circuits des GB, le Shell est également considéré comme une extension de l'amygdale et communique avec l'hypothalamus latéral afin de participer au contrôle des émotions (Alheid & Heimer, 1988;



**Figure 26. Représentation schématique des efférences du noyau accumbens formant les voies directes et indirectes.** Seules les principales projections ont été indiquées. Les flèches rouges indiquent les voies excitatrices tandis qu'en bleu sont indiquées les voies inhibitrices et en vert les modulations dopaminergiques. ATV: aire tegmentale ventrale; Thalamus md: thalamus médiadorsal; NAcc: noyau accumbens; SNr: substance noire réticulée; NST: noyau subthalamique; VP : pallidum ventral.

Waraczynski, 2006). Cependant, là encore, certains auteurs suggèrent une organisation en deux voies, directe et indirecte, en prenant en compte la convergence des projections du Shell vers l'ATV, qui se retrouve ainsi en position de structure de sortie des GB *via* ses projections vers le thalamus médiodorsal. Ainsi, la voie directe serait constituée des projections du NAcc vers l'ATV, et la voie indirecte ferait un relais dans le pallidum ventral ventromédial pour rejoindre ensuite l'ATV. Bien que les neurones DAergiques de l'ATV ne se projettent que modérément sur le thalamus chez le rat (Groenewegen, 1988), ces connexions semblent plus importantes chez le singe (Sanchez-Gonzalez *et al.*, 2005; Melchitzky *et al.*, 2006). De plus, l'innervation GABAergique de l'ATV semble également participer à ces projections chez le rat comme chez le singe (Sanchez-Gonzalez *et al.*, 2005; Melchitzky *et al.*, 2006; Del-Fava *et al.*, 2007). Au sein du système moteur, nous avons pu voir que les voies directes et indirectes expriment majoritairement les RD1 et RD2 respectivement. Les MSNs du NAcc expriment également les RD1 et RD2 mais aussi des RD3 en forte concentration (Le Moine & Bloch, 1996; Lee *et al.*, 2006). L'expression de l'ensemble de ces récepteurs au sein d'une même structure permet d'expliquer que le pattern de réponse suite à une stimulation reste complexe (Uchimura *et al.*, 1986). Globalement, les RD2 sont majoritairement exprimés par les MSNs du NAcc qui projettent sur le pallidum ventral et rarement sur ceux qui innervent le mésencéphale, tandis que les RD1 et RD3 sont exprimés par les deux populations neuronales (Robertson & Jian, 1995; Lu *et al.*, 1997; Lu *et al.*, 1998).

### ***La dopamine : modulateur du circuit accumbal***

Au sein de ce circuit, la DA est fortement représentée par une large innervation en provenance de l'ATV et de la partie médiane de la SNc. Il est important de noter que les projections DAergiques sur le NAcc ne sont pas homogènes. En effet, l'innervation DAergique du Core du NAcc est assurée par la SNc médiane et l'ATV, tandis que le Shell reçoit majoritairement des afférences DAergiques de l'ensemble de l'ATV, ainsi que du RRF et de la SNc pour les parties les plus latérales de cette structure (Ungerstedt, 1971b; Ikemoto & Panksepp, 1999; Joel & Weiner, 2000). Les projections DAergiques ne se limitent pas au NAcc, elles innervent quasiment la totalité des structures des GB qui projettent elles-mêmes sur les neurones de l'ATV (Fig. 25). Les neurones DA sont connus pour avoir une activité intrinsèque régulière (Grace & Onn, 1989), appelée activité pacemaker. Cette activité pacemaker est ainsi modifiée par les afférences GABA du NAcc et du pallidum ventral (Grace & Bunney, 1985; Zahm, 1989), mais aussi par les afférences corticales excitatrices du cortex préfrontal (Carr & Sesack, 2000). Cependant, il a également été montré que cette activité spontanée n'était pas présente dans l'ensemble des neurones DAergiques du complexe ATV/SNc. En effet, ceux-ci sont dans un état hyperpolarisé (Bunney & Grace, 1978; Freeman *et al.*, 1985) qui serait dû à l'activité inhibitrice des afférences du pallidum ventral, sous le contrôle du subiculum ventral et du NAcc (Floresco *et al.*, 2003). Ainsi, la proportion des neurones DAergiques spontanément actifs serait dépendante des différentes afférences du



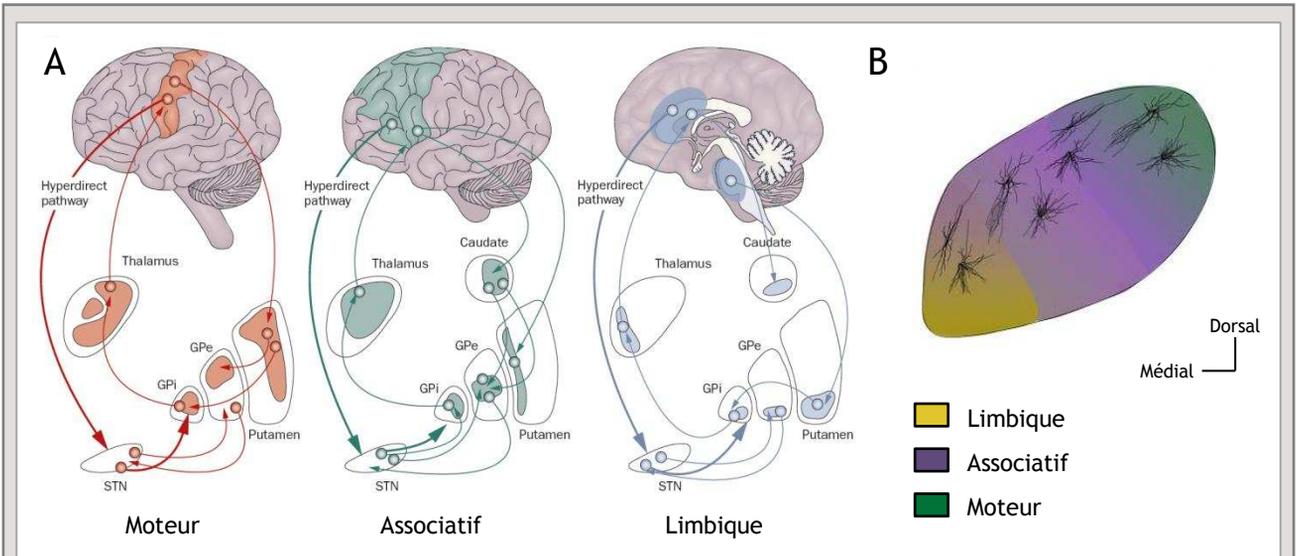
NAcc. On peut comprendre aisément que ces interactions complexes, prenant en compte, non seulement les afférences des différentes structures corticales, mais aussi des neurones DAergiques eux-mêmes, permettent de réguler finement l'ensemble de ces informations, et de les transmettre au cortex *via* le thalamus.

### **3. La dopamine : rôle d'interface entre les circuits limbiques et moteurs**

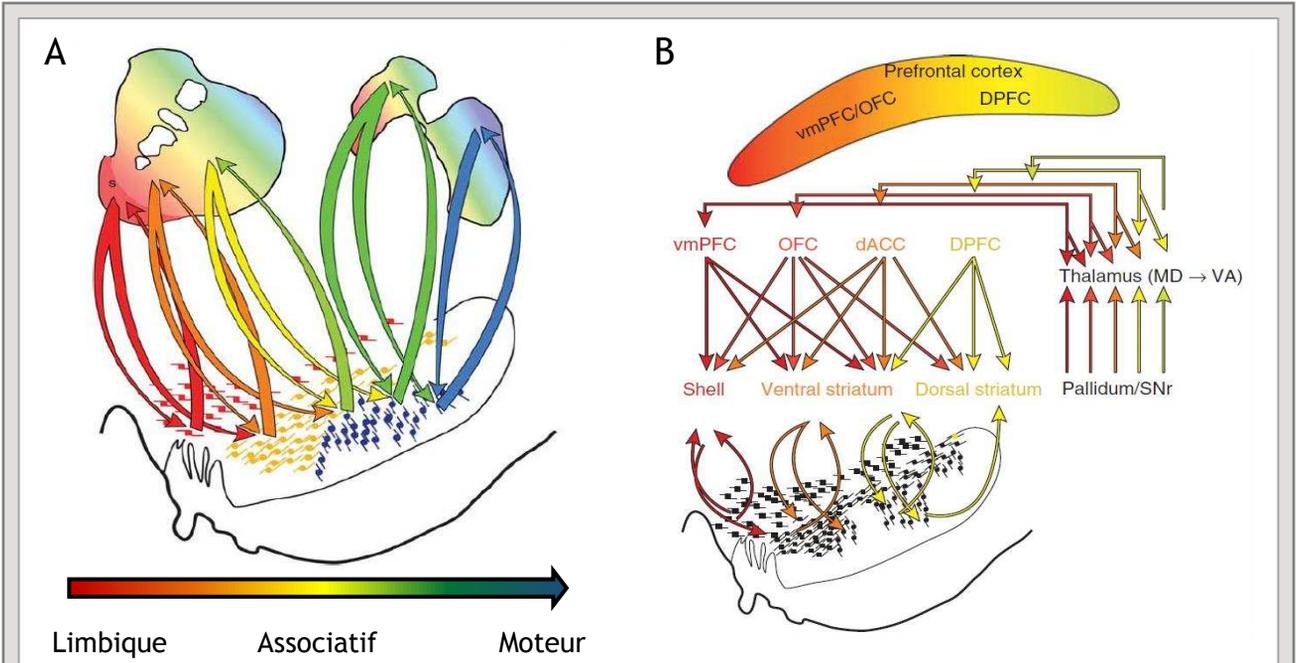
---

Comme nous avons pu le voir, les systèmes moteurs et limbiques ont été initialement ségrégués en entités parallèles et indépendantes (Alexander *et al.*, 1990). Depuis une quinzaine d'années, des études comportementales et neuroanatomiques, remettent en cause cette vision (Wise, 2009; Balleine & O'Doherty, 2010; Bromberg-Martin *et al.*, 2010b). En effet, le couplage de l'ensemble des informations externes (environnement, récompense) et internes (état physiologique, valence incitative et émotionnelle de la récompense, motivation) est indispensable pour permettre en fonction de chaque situation, une régulation fine du comportement et ainsi la mise en place d'une action la plus appropriée, qui peut consister à l'arrêt d'un plan d'action ou à sa mise en œuvre. Ces adaptations nécessitent ainsi une importante contiguïté entre les systèmes limbiques et moteurs. En effet, le réseau ventral des GB, bien qu'indispensable dans les comportements dirigés vers un but et dans l'évaluation de la récompense, ne peut ainsi travailler de façon isolée (Joel & Weiner, 1994; Haber *et al.*, 2000; Kolomiets *et al.*, 2001; McFarland & Haber, 2002; Haber *et al.*, 2006; Belin & Everitt, 2008; Draganski *et al.*, 2008; Kasanetz *et al.*, 2008; Haber & Knutson, 2009).

Joel et Weiner ont formulé l'hypothèse d'un circuit prenant en compte cette interface limbique/motrice. Selon eux, cette communication est réalisée non seulement par les boucles striato-mésencéphaliques, mais aussi par les boucles striato-corticales (Joel & Weiner, 2000). En effet, si on s'intéresse à l'organisation des projections méso-striatales et striato-mésencéphaliques (Fig. 27 et 28), on voit que le striatum ventral, ici considéré comme striatum "limbique", envoie des projections sur l'ensemble des neurones DAergiques du mésencéphale. À l'interface entre ces deux voies, le striatum associatif se projette sur des neurones DAergiques qui envoient des projections sur le striatum dorsal ou "moteur", permettant ainsi un passage de l'information entre ces différentes boucles (Joel & Weiner, 2000; Haber & Knutson, 2009). De plus, ces auteurs émettent également l'idée qu'au sein de chaque boucle, les projections striato-corticales seraient constituées de deux circuits : un circuit fermé indépendant et un circuit dit ouvert, permettant de faire transiter les informations entre chaque boucle. Dès lors, la boucle associative recevrait les informations limbiques des afférences striatales au niveau du cortex associatif, informations qui seraient ensuite acheminées au striatum moteur par des connexions cortico-striatales. Du fait de sa triple composante motrice, associative et limbique, le NST est identifié comme un relais majeur au sein du circuit cortico-striatal et pouvant jouer le rôle d'intermédiaire (Nambu *et*



**Figure 29. Représentation schématique des différentes connexions du noyau subthalamique au sein des circuits moteur, associatif et limbique.** A, Représentation des différentes parties du noyau subthalamique (STN) impliquées dans les circuits moteur, associatif et limbique. B, Représentation schématique de la morphologie des neurones des différentes composantes du STN. On peut voir que ceux-ci chevauchent deux territoires. Adapté de Obeso et al. 2008 (A) et Mallet et al., 2007 (B).



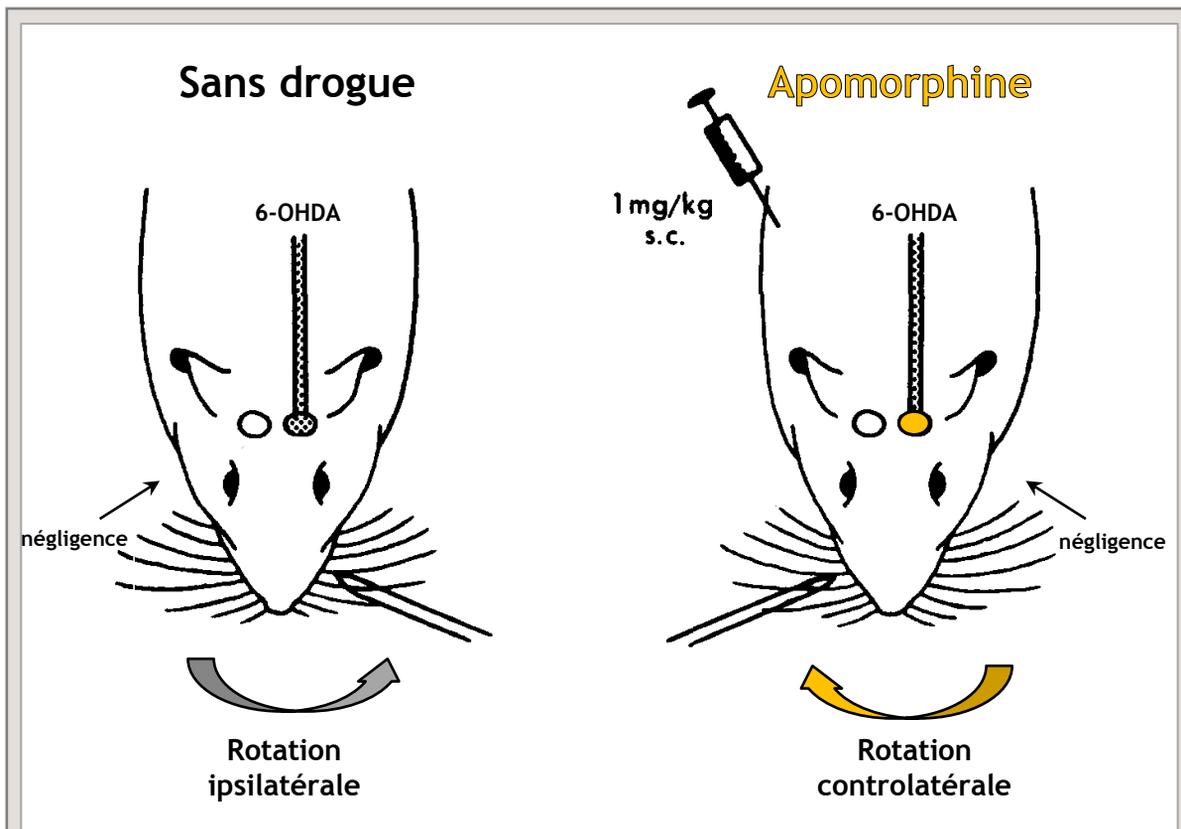
**Figure 30. Représentation schématique des connexions en spirale des boucles striatonigrale (A,B) et corticostriatale (B).** A, Les flèches représentent les communications entre le striatum (ST) et le mésencéphale, et ainsi comment le ST ventral peut influencer le ST dorsal *via* les neurones dopaminergiques du mésencéphale. La flèche représente le sens du transit des informations. B, Représentation des connexions du cortex préfrontal sur différentes régions du ST. On voit que celui-ci envoie des projections sur différentes parties du ST et ainsi participe au transfert des informations. Les projections cortico-thalamiques sont également diffuses sur les différentes parties du thalamus. dACC: cortex cingulaire antérieur dorsal; dPFC: cortex préfrontal dorsal; OFC: cortex orbital frontal; vmPFC: cortex préfrontal médioventral. Rouge: voies du vmPFC; orange foncé: voies du OFC; orange clair: voie du dACC; jaune: voie du dPFC; vert: sortie du contrôle moteur. Adapté de Haber et Knutson, 2008.

*al.*, 1996; Joel & Weiner, 2000; Karachi *et al.*, 2005; Temel *et al.*, 2005; Mallet *et al.*, 2007; Benarroch, 2008; Obeso *et al.*, 2008; Baunez *et al.*, 2011) (Fig. 29). Selon cette hypothèse, chaque boucle resterait indépendante dans le traitement des informations qui ne seraient transmises que *via* les recoupements des projections issues du système DAergique et du NST, au sein des territoires limbique, associatif et moteur interconnectés (Fig. 29).

Une revue plus récente de Haber et Knutson (2009) émet l'hypothèse d'une interaction plus globale entre ces différentes structures, en y ajoutant l'organisation en tiers ventral et tiers dorsal dans l'intégration des informations par les GB. La planification d'une action permettant d'obtenir une récompense serait liée à une régulation fine des informations *via* les boucles striato-corticales et striato-mésencéphaliques, sous le contrôle du pallidum et du thalamus. Ces boucles communiquent alors de proche en proche, médiolatralement, formant une spirale permettant d'aboutir ou non à l'action (Fig. 30). Au delà de l'organisation des GB, c'est également le rôle de la DA nigrostriée qui est aujourd'hui remis en question à travers l'implication du striatum dorsal et notamment sa partie latérale dans les processus de motivation, de renforcement pour les récompenses "naturelles" ou alimentaires (Robinson *et al.*, 2007; Palmiter, 2008; Wise, 2009; Thorn *et al.*, 2010) et les drogues (Vanderschuren *et al.*, 2005; Veeneman *et al.*, 2012) mais également dans les processus addictifs et compulsifs (Belin & Everitt, 2008; Jeanblanc *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2010b).

## **V. RÔLE FONCTIONNEL DE LA DOPAMINE : DE L'INTENTION À L'ACTION**

Tout processus décisionnel nécessite de pouvoir préalablement prendre en considération notre environnement, nos connaissances, nos émotions et notre état physiologique avant d'anticiper, de préparer et d'orienter notre comportement vers l'action qui semble la plus pertinente. Bien que l'on ne sache pas avec exactitude la manière dont le cerveau procède à l'ensemble de ces processus d'anticipation et de préparation, la DA semble y jouer un rôle important. Une bonne illustration du rôle fonctionnel de la DA repose sur les premières études lésionnelles du système DAergique par la neurotoxine 6-hydroxydopamine (6-OHDA) (Ungerstedt, 1971a; Le Moal & Simon, 1991). Ungerstedt avait alors décrit que des lésions DAergiques bilatérales et massives, généraient une aphagie et une adipsie sévère et durable, une hypoactivité, une difficulté à initier une activité et une perte du comportement exploratoire et de la curiosité. Ce type de phénotype a pu être reproduit chez des souris déficientes en DA par l'inactivation sélective de la TH dans les neurones DAergiques (Palmiter, 2008). Ces travaux révèlent ainsi le rôle crucial de la DA dans l'élaboration et la réalisation d'une action, en accord avec son rôle ubiquitaire au sein des GB, et dans la régulation fine des processus moteurs et limbiques. Dès lors, son implication à différents niveaux dans le traitement prémoteur de l'action grâce à un ensemble de boucles qui



**Figure 31.** Phénomène de rotation induit par la lésion 6-OHDA unilatérale. A gauche, le manque de dopamine du côté lésé entraîne, suite à une stimulation extérieure des rotations de l'animal du côté ipsilatéral à la lésion. A droite, l'administration d'apomorphine, suite au mécanisme d'hypersensibilité des récepteurs du côté lésé, induit des rotations controlatérales à la lésion. D'après Schwarting & Huston, 1996a.

transient selon un continuum médiolatéral entre le mésencéphale, le striatum et le cortex semble confirmée (Haber & Knutson, 2009).

La suite de cette partie bibliographique présentera l'influence de la DA à chaque étape du traitement des informations, en allant de l'intention à l'action, et ceci dans les différentes structures cérébrales évoquées précédemment.

### **1. Alerte, attention et orientation**

---

Afin de pouvoir orienter un comportement de façon pertinente, il est indispensable d'avoir les ressources attentionnelles suffisantes qui permettent de prendre en considération le maximum d'informations.

Les premières études qui ont fait le lien entre la DA et l'attention reposent sur l'interprétation du comportement rotatoire spontané faisant suite à une lésion unilatérale des neurones DAergiques du striatum chez le rat. En effet, ces lésions unilatérales du système DAergique, conduisent à des rotations ipsilatérales à la lésion suite à une stimulation extérieure des animaux (Ungerstedt & Arbuthnott, 1970; Ungerstedt, 1971c). Ce phénomène rotatoire a tout d'abord été interprété comme un symptôme comportemental lié à une "négligence" attentionnelle ou sensori-motrice ne permettant pas de prendre en compte de façon adaptée les stimuli extérieurs du côté de la lésion et donc, à une incapacité à préparer et orienter de façon adaptée les comportements (Ward & Brown, 1996). On sait aujourd'hui que cette interprétation n'est pas tout à fait exacte puisque cette réaction comportementale serait liée à la stimulation des circuits moteurs du côté sain (Schwartzing & Huston, 1996b) (Fig.31). De plus, l'administration d'apomorphine chez ces rats hémiparkinsoniens, entraîne à l'inverse, des rotations controlatérales à la lésion, par la stimulation inadaptée des récepteurs DAergiques du striatum dorsal du côté lésé. En effet, la lésion DAergique conduit à des mécanismes de compensation, notamment par une hypersensibilité des récepteurs du côté lésé (Schwartzing & Huston, 1996a) (Fig.31). Cette hypothèse a toutefois conduit certains auteurs à étudier le rôle de la DA dans l'attention. Les travaux de l'équipe de Trevor Robbins ont apporté des données importantes sur le rôle de la DA dans les processus attentionnels et d'orientation, en utilisant la tâche de réactions en série à 5 choix (five choice serial reaction task : 5-CSRTT). Lors de cette tâche, des stimuli courts sont émis en ordre pseudo-aléatoire dans l'une des 5 ouvertures de la cage. Si l'animal insère son museau dans l'ouverture correcte, une récompense alimentaire est donnée. Si l'animal répond de manière incorrecte, une période de time-out, sans lumière et donc sans récompense, est produite avant le début du prochain essai. Le taux de réponse correcte donne ainsi une idée de l'intégrité fonctionnelle de l'attention (Robbins, 2002). En effet, les auteurs montrent que dans cette tâche de 5-CSRTT, des lésions 6-OHDA du système DAergique dans les parties ventrale (Cole & Robbins, 1989) et dorsale du striatum (Baunez & Robbins, 1999), induisent une



augmentation du nombre d'omissions et de la latence avant la réponse. De plus, les lésions du striatum dorsal entraînent une augmentation de la persévération, ainsi qu'une diminution du nombre de réponses correctes lorsque les intervalles de temps entre chaque essai deviennent plus courts (Baunez & Robbins, 1999). De même, la DA mésocorticale pourrait également intervenir dans les processus attentionnels de sélection de stimuli pertinents et de résistance aux distracteurs (Robbins & Arnsten, 2009), mis en jeu dans des tâches faisant appel à la flexibilité comportementale. Ainsi, l'injection d'un agoniste D1 dans le cortex préfrontal permet d'améliorer les performances attentionnelles envers des stimuli lumineux permettant d'obtenir une récompense alimentaire (Granon *et al.*, 2000; Chudasama & Robbins, 2004).

Des travaux d'électrophysiologie ont également permis de mettre en avant le rôle du système DAergique dans les processus attentionnels et d'orientation du comportement. En effet, il a été montré que la présentation de stimuli sensoriels nouveaux ou surprenants, qui ne sont donc pas associés à une expérience récompensante ou aversive, conduit à une excitation transitoire des neurones DAergiques (Schultz, 1998b; Redgrave *et al.*, 1999; Horvitz, 2000; Redgrave & Gurney, 2006; Schultz, 2010). L'hypothèse a été formulée que ces signaux DAergiques permettraient de créer **un signal d'alerte** (Bromberg-Martin *et al.*, 2010b). Ce signal serait produit très rapidement et serait le mieux corrélé avec les réactions immédiates d'orientation (Joshua *et al.*, 2009; Schultz, 2010). Il pourrait être déclenché par des événements inattendus, comme un flash lumineux, par exemple, qui provoquent des décharges dans 60 à 90% des neurones DAergiques de la SNc et de l'ATV (Strecker & Jacobs, 1985; Horvitz *et al.*, 1997; Horvitz, 2000; Dommett *et al.*, 2005). Ces signaux d'alerte semblent refléter l'importance avec laquelle le stimulus peut capter l'attention et être surprenant. Ainsi, ces signaux sont faibles si un stimulus se produit à des moments prévisibles, si l'attention est engagée ailleurs ou pendant le sommeil (Steinfels *et al.*, 1983; Strecker & Jacobs, 1985; Schultz, 1998b; Takikawa *et al.*, 2004). Ce signal permettrait ainsi de focaliser les ressources attentionnelles nécessaires afin d'évaluer rapidement l'importance potentielle du stimulus, par l'analyse de paramètres simples, comme par exemple son emplacement et sa taille, pour conduire ensuite à l'activation d'autres circuits DAergiques liés au traitement de la valence des récompenses (Davidson *et al.*, 2004) permettant d'évaluer plus spécifiquement sa nature. Avec la répétition et l'habituation, ces réponses à l'égard du nouveau stimulus s'atténuent, celui-ci étant devenu finalement familier.

De façon intéressante, ce signal DAergique d'alerte serait corrélé positivement avec la vitesse d'orientation et d'approche de l'évènement ayant déclenché l'alerte (Satoh *et al.*, 2003; Bromberg-Martin *et al.*, 2010a; Bromberg-Martin *et al.*, 2010c). Globalement, les signaux d'alerte sont ainsi générés pour des événements potentiellement importants (saillants ou nouveaux), dont les caractéristiques globales vont être transmises rapidement et permettre ainsi d'orienter la réponse comportementale.



Il existe plusieurs candidats qui pourraient déclencher ce signal DAergique d'alerte. Le candidat le plus plausible semble être le colliculus supérieur, un noyau du mésencéphale qui reçoit des signaux sensoriels de courte latence pour de multiples modalités sensorielles et qui semble contrôler la réactivité et l'attention (Redgrave & Gurney, 2006). Du fait de ses projections directes vers la SNc et l'ATV, le colliculus supérieur peut influencer directement sur la décharge des neurones DAergiques (Comoli *et al.*, 2003). En effet, il a été montré chez l'animal anesthésié, que le colliculus supérieur était un élément essentiel de la transduction des signaux visuels de courte latence vers les neurones DAergiques, ainsi que pour la libération de DA dans les structures en aval (Comoli *et al.*, 2003; Dommett *et al.*, 2005). La voie DAergique du colliculus supérieur est la mieux adaptée pour transmettre des signaux d'alerte plutôt que des signaux de récompense et d'aversion, puisque les neurones du colliculus supérieur répondent de façon limitée à la distribution d'une récompense et n'ont qu'une influence modérée sur les réponses aversives (Coizet *et al.*, 2006). Ainsi, le comportement d'approche suite à la présentation d'un stimulus semble pouvoir être décomposé de la manière suivante : 1) les neurones du colliculus supérieur détectent un stimulus ; 2) ils le sélectionnent comme potentiellement important ; 3) ils déclenchent une réaction d'approche afin d'examiner le stimulus ; et 4) ils provoquent de façon simultanée le déclenchement d'un signal DAergique d'alerte qui conduit à une décharge très rapide de DA dans la circuiterie DAergique (Redgrave & Gurney, 2006).

Un deuxième candidat potentiel pour l'envoi des signaux d'alerte aux neurones DAergiques est l'habenula latérale (LHb). En effet, l'apparition d'un train de stimuli inattendus provoque une inhibition des neurones du LHb en miroir des signaux d'alerte des neurones DAergiques. Cette réponse est produite plus précocement dans la LHb ce qui est compatible avec une transmission du signal de LHb vers les neurones DAergiques (Bromberg-Martin *et al.*, 2010a; Bromberg-Martin *et al.*, 2010c). De plus, il avait été montré que la stimulation des neurones du LHb provoque une inhibition de la fréquence de décharge des neurones DAergiques de la SNc et de l'ATV (Christoph *et al.*, 1986). Cette inhibition semble être provoquée par l'activation des neurones glutamatergiques de LHb qui induisent une stimulation des interneurons GABAergiques du mésencéphale et ainsi une inhibition des neurones DAergiques (Ji & Shepard, 2007). Globalement, la présentation d'un stimulus semble permettre par ce double mécanisme inhibiteur, de lever l'inhibition du LHb sur les neurones DAergiques, permettant leur activation et la production d'un signal d'alerte.

Enfin, un autre candidat possible pour l'envoi des signaux d'alerte aux neurones DAergiques est le noyau pédonculopontin (PPN). Ce noyau se projette à la fois sur la SNc et l'ATV, et semble être impliqué dans les processus motivationnels et de sélection de l'action (Ainge *et al.*, 2006; Winn, 2006). Les neurones du PPN sont indispensables aux déclenchements des décharges en burst des neurones DAergiques de l'ATV (Grace *et al.*, 2007), ainsi que pour celles liées à la présentation d'indices de récompense (Pan & Hyland,



2005). Conformément à un signal d'alerte, les neurones du PPN ont, pour de multiples modalités sensorielles, des réponses avec des latences courtes et sont actifs au cours de réactions d'orientation (Winn, 2006). Il a également été montré que les réponses sensorielles évoquées par le PPN sont influencées par la valeur de la récompense, ainsi que par le coût nécessaire à son obtention pour une action immédiate (Dormont *et al.*, 1998). De plus, certains neurones du PPN sont également capables de répondre à des résultats gratifiants ou aversifs (Dormont *et al.*, 1998; Ivlieva & Timofeeva, 2003a; b). Ainsi, les signaux qu'envoie le PPN aux neurones DAergiques semblent spécifiquement liés à l'alerte et contenir également d'autres signaux de motivation de valeur et de saillance.

Qu'ils soient provoqués par le colliculus supérieur, le LHb ou le PPN, les signaux d'alerte DAergiques semblent donc être nécessaires à la mise en jeu de ressources attentionnelles suffisantes permettant d'orienter le comportement.

## **2. Dopamine et motivation : du plaisir au désir**

---

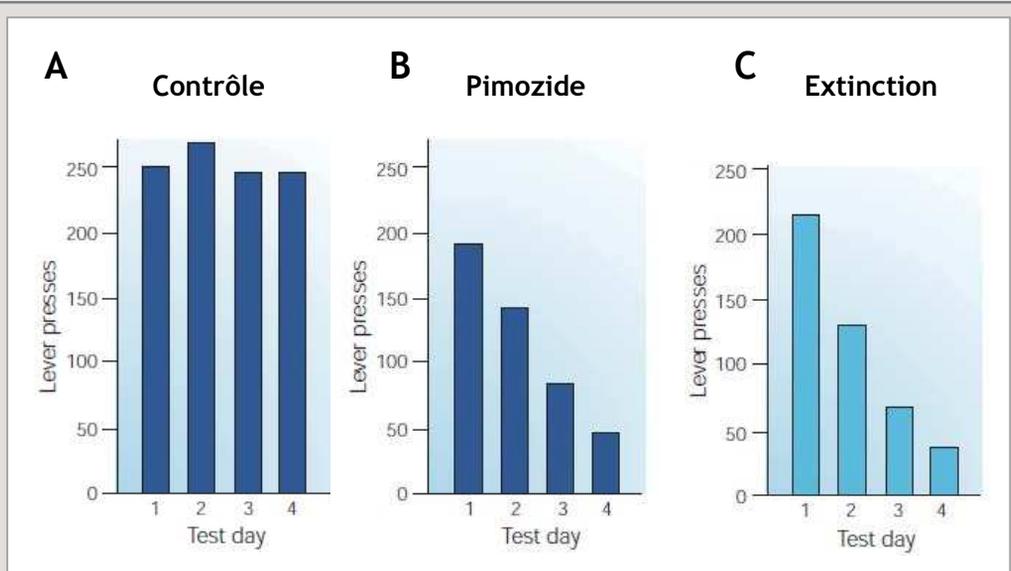
### **a. L'autostimulation**

Les travaux d'Olds et Milner ont largement contribué aux réflexions sur le contrôle du cerveau dans le désir, le plaisir et la motivation (Olds & Milner, 1954). Ces travaux s'appuyaient sur un paradigme où un rat, avec une électrode de stimulation implantée dans différentes structures du cerveau comme l'hypothalamus latéral ou la région septale (Olds & Milner, 1954; Olds, 1977) était capable de s'autoadministrer de façon volontaire un courant d'intensité variable, en appuyant sur un levier placé dans la cage et relié à un stimulateur. Il s'agissait donc d'une **autostimulation volontaire**.

Olds et Milner remarquèrent que les rats apprenaient très rapidement la tâche d'autostimulation, et que cet acte devenait primordial puisqu'il était préféré à tout autre. Chez un animal affamé par exemple, ayant le choix entre deux leviers, l'un fournissant de la nourriture et l'autre une stimulation électrique, c'est le levier d'autostimulation qui était choisi systématiquement jusqu'à entraîner la mort de l'animal par inanition. Les auteurs ont alors formulé l'hypothèse que l'autostimulation produisait un effet plaisant ou récompensant puissant (Olds & Milner, 1954). Par la suite, les études de localisation des électrodes lors des expériences d'autostimulation et la découverte de la topographie des projections DAergiques (Ungerstedt, 1971b) ont permis de révéler que les zones stimulées correspondaient à celles des fibres DAergiques ascendantes (Olds, 1977).

### **b. Renforcement et apprentissage**

L'implication du système DAergique dans ce type de comportement a été vérifié dans des études montrant que l'administration de neuroleptiques ou l'effet des lésions sélectives du système DAergique, entraînaient une diminution progressive de la tâche instrumentale



**Figure 32.** Effet d'un neuroleptique, le pimozide, sur l'autoadministration de nourriture. Suite à l'administration de pimozide (B), l'autoadministration diminue progressivement par rapport aux animaux contrôles (A). Cette diminution de la réponse instrumentale par l'injection de pimozide conduit à une réaction identique aux animaux en extinction (C). Ces observations ont amené Wise (1978) à suggérer que la dopamine produit un effet récompensant. Adapté de Wise, 2004.

réalisée pour obtenir de l'autostimulation, de la nourriture ou certaines drogues (Yokel & Wise, 1975; Koob *et al.*, 1978; Roberts & Koob, 1982; Wise, 2004; Le Moal & Koob, 2007; Koob & Le Moal, 2008). De plus, Roy Wise (1978) a pu observer que la diminution progressive des performances des animaux était identique à celle des animaux placés en extinction (sans récompense). Ces observations l'ont amené à formuler l'hypothèse que les neuroleptiques entraînent une insensibilité à l'effet renforçant et récompensant de la nourriture, qu'il décrit comme une anhédonie (Fig.32) (Wise *et al.*, 1978). Très récemment, des études d'optogénétique ont permis de montrer un lien direct entre le conditionnement, le renforcement et la libération de DA. Ainsi, l'expression sélective chez des souris transgéniques de canaux rhodopsines dans les neurones DAergiques de l'ATV, permet de déclencher par une stimulation lumineuse par un laser, une libération phasique de DA. Durant la phase de conditionnement d'un test de préférence de place conditionnée, cette libération conduit à un renforcement pour le compartiment dans lequel les animaux étaient "illuminés" (Tsai *et al.*, 2009). De plus, la technique d'optogénétique a été également adaptée pour l'autostimulation (Witten *et al.*, 2011). Ainsi, une action instrumentale (appui sur un levier) déclenche une stimulation lumineuse intracérébrale qui induit l'ouverture des canaux rhodopsines, exprimés uniquement au niveau des neurones TH<sup>+</sup> de l'ATV et de la partie médiale de la SNc chez des rats transgéniques. Il a aussi été montré que la stimulation lumineuse entraîne une libération de DA dans les territoires cibles de projection de ces neurones, et provoque le même phénotype que les animaux décrits par Olds et Milner. En effet, ces animaux réalisent la tâche instrumentale près de 1500 fois en 30 min et suivent les règles classiques d'apprentissages associatifs et de renforcements (Witten *et al.*, 2011). L'ensemble de ces travaux traduit ainsi l'implication de la DA dans le renforcement et le conditionnement.

D'un point de vue électrophysiologique, les travaux pionniers de Schultz ont amené des informations majeures pour la compréhension du rôle de la DA dans ce processus de renforcement (Schultz & Romo, 1990). Cette étude a en effet montré que les neurones DAergiques sont spontanément activés par des récompenses primaires et inattendues comme la nourriture et l'eau, et produisent ainsi des salves phasiques d'activité (Schultz, 1998b) (Fig. 33). Ces résultats ont été également confirmés par des mesures en voltamétrie au niveau du NAcc (Richardson & Gratton, 1996). De façon intéressante, Schultz montre que suite à une association stimulus-récompense, le pattern de décharge DAergique est modifié, puisqu'il peut être déclenché directement par le stimulus tandis que la récompense ne produit plus de décharge de DA (Fig. 33). Ainsi le pattern de décharge des neurones DAergiques semble permettre d'anticiper le comportement à partir de la présentation du stimulus. En effet, après le conditionnement, si la récompense qui est prédite est plus grande que prévue par la présentation du stimulus, les neurones DAergiques sont fortement excités (Fig. 33). A l'inverse, si une récompense est plus petite que prévue ou ne se produit pas au bon moment,

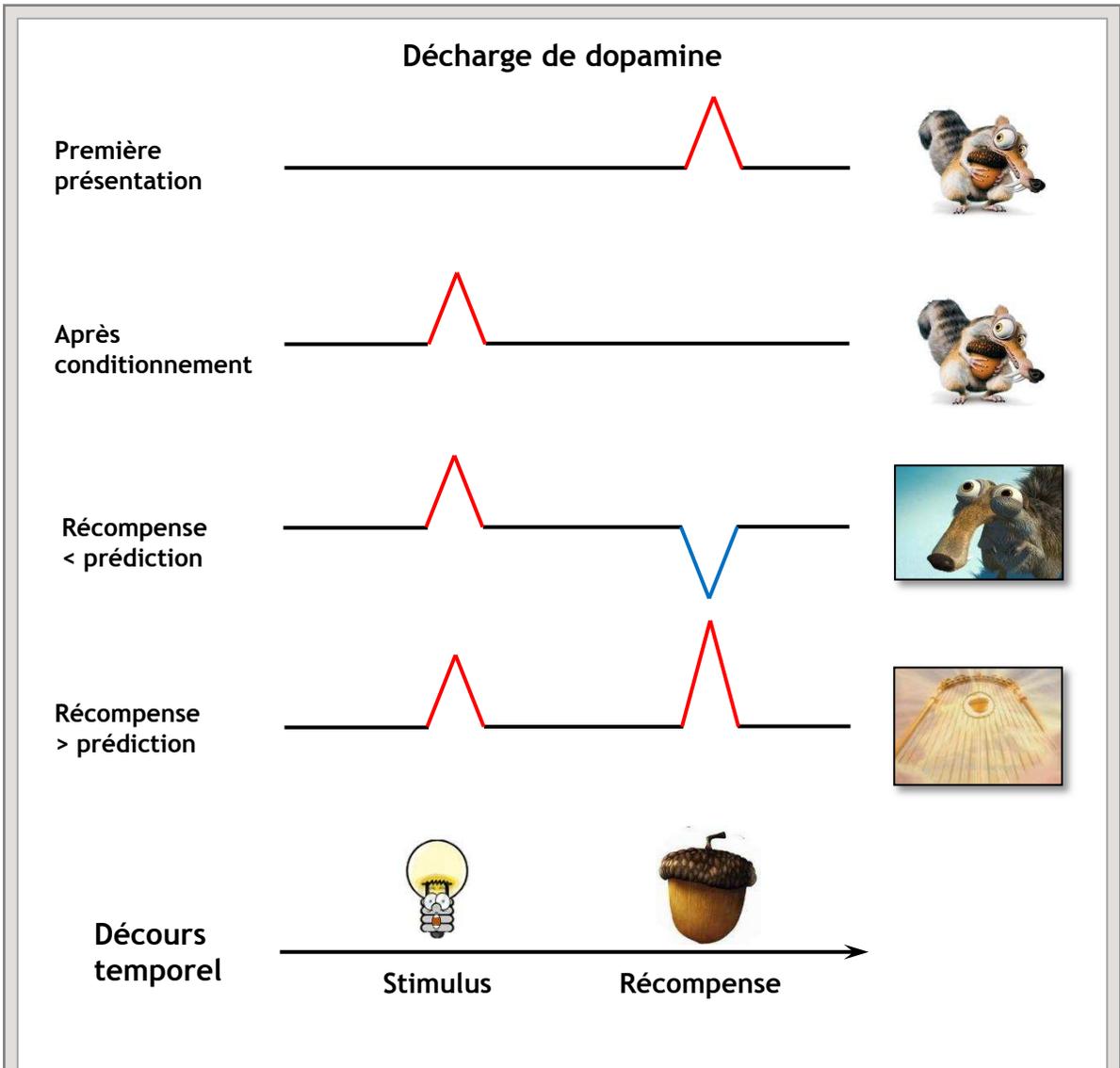
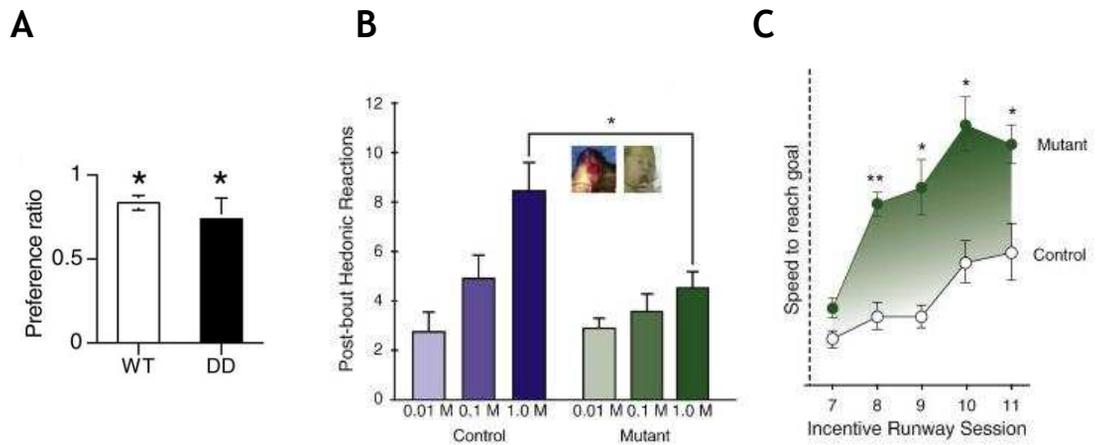


Figure 33. Codage de l'erreur de prédiction de la récompense par les neurones dopaminergiques. Adapté de Schultz et al. 1998.

les neurones DAergiques sont inhibés de manière phasique (Fig. 33). A partir de ces observations, Schultz a émis l'hypothèse que les neurones DAergiques coderaient pour **une erreur de prédiction de la récompense** et qui permettraient de signaler la différence entre la récompense qui est reçue et la récompense qui est prédite ou attendue (Schultz, 1997; 2007). Il découle de cette hypothèse que la DA pourrait ainsi agir comme un signal de renforcement de la valeur des actions et des stimuli de l'environnement (Montague *et al.*, 1996; Schultz, 1997) et qu'elle permettrait ainsi un comportement anticipatoire par une évaluation rétrospective de la valeur des stimuli et des récompenses attendues. Il est important de noter que ce pattern de décharge des neurones DAergiques est parfaitement en accord avec les théories d'apprentissages associatifs et les lois régissant ces phénomènes (Waelti *et al.*, 2001). De manière intéressante, d'autres études d'électrophysiologie ont permis de retrouver le même type de codage au sein des différentes parties du striatum et du NAcc, suggérant ainsi le rôle de ces structures de projection du système DAergique dans l'évaluation des récompenses (Tremblay *et al.*, 1998; Schultz *et al.*, 2003; Roitman *et al.*, 2008). Il a d'ailleurs été montré que la DA peut influencer la plasticité synaptique de nombreuses structures cérébrales (Marowsky *et al.*, 2005; Molina-Luna *et al.*, 2009; Surmeier *et al.*, 2010), confirmant ainsi son rôle dans le conditionnement, le renforcement et l'apprentissage.

### **c. Théorie de la motivation incitative**

Les travaux de Berridge et Robinson sont venus fragiliser les hypothèses sur le rôle fonctionnel de la DA dans la composante hédonique et dans l'apprentissage (Berridge *et al.*, 1989; Pecina *et al.*, 1997; Berridge & Robinson, 1998; Pecina *et al.*, 2003; Berridge, 2007). En effet, selon ces auteurs, la DA serait impliquée majoritairement dans la motivation incitative ou "*incentive motivation*". Cette composante de la motivation est tirée de la vision de Tolman (1932), pour qui, tout comportement résulte de la valeur incitative des stimulations qui constituent autant d'indices amenant le sujet à atteindre le but recherché. La motivation incitative représente ainsi la force d'attraction ou de répulsion d'un stimulus, en fonction des résultats antérieurs qui lui ont été associés. Elle se distingue de la théorie homéostatique de Hull (1943), selon laquelle toute action est déclenchée par un "*drive*", une pulsion primaire à assouvir, générée par un besoin lié à un déséquilibre interne, qui pousserait donc l'individu à rechercher l'objet pouvant mettre fin à la tension. Cette motivation incitative peut également être interprétée comme par "*la force qui pousse à l'acte*" selon Salamone et Correa (2002), ou "*l'énergie qui mène à l'action*" selon Robbins et Everitt (2007). Berridge émet l'idée que lors d'un apprentissage, un stimulus suscite deux composantes qui contrôlent l'action: le "*liking*" qui renvoie à la propriété hédonique du stimulus, et le "*wanting*" qui se réfère à la motivation suscitée par le stimulus (Berridge & Robinson, 1998; Berridge, 2007) et selon lui, la DA serait plus particulièrement impliquée dans le *wanting*.



**Figure 34. Influence du système dopaminergique sur le "wanting" et non le "liking".** **A**, Score de préférence dans le paradigme du choix entre deux bouteilles (eau vs. sucrose) chez des souris déficientes en dopamine (DD) par l'inactivation de la tyrosine hydroxylase sélective des neurones dopaminergiques. Ces souris montrent une préférence similaire aux souris *wild-type* pour une solution de sucrose. En revanche, ces souris DD ne se déplacent et ne s'alimentent quasiment plus (non montré). **B-C**, Des souris dont le transporteur de la dopamine (mutant) a été invalidé, montrent une diminution de la réaction appétitive induite par des concentrations croissantes de sucrose (**B**), bien que leurs performances pour parcourir une allée afin d'obtenir la même récompense soient largement augmentées par rapport à des souris contrôles (**C**). Adapté de Cannon et Palmiter, 2003 (**A**), de Peciña et al. 2003 (**B-C**).

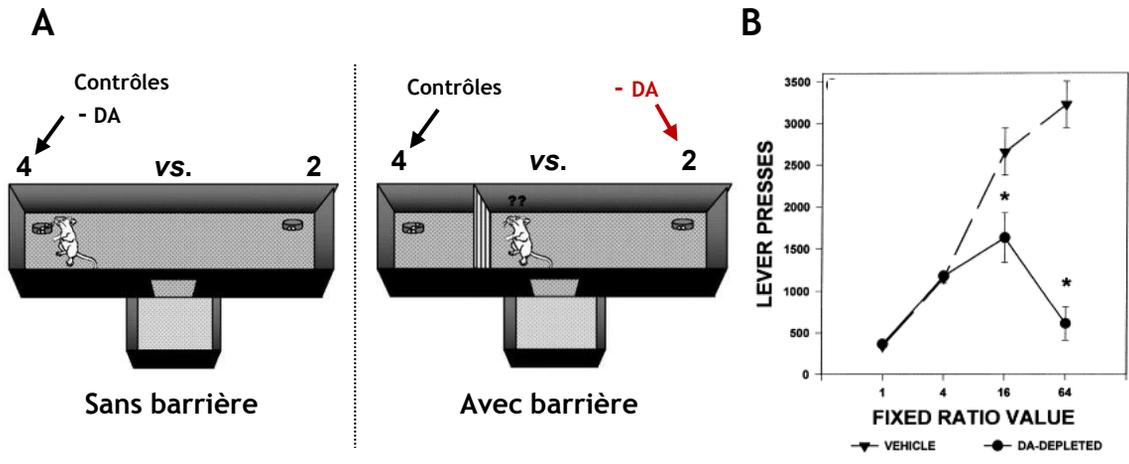
Différents travaux étayant cette hypothèse, que ce soit chez l'animal ou chez l'homme, ont permis de disséquer le rôle de la DA au sein des composantes incitatives et hédoniques.

### ***Etudes chez l'animal***

Les travaux de Berridge et coll. montrent que des rats ayant subi des lésions neurotoxiques massives des neurones DAergiques du mésencéphale, présentent les mêmes réactions comportementales que des animaux contrôles, lorsqu'ils reçoivent une administration *per-os* d'une solution sucrée plaisante (protrusion rythmique de la langue), ou salée déplaisante (ouverture de la bouche) (Berridge *et al.*, 1989; Berridge & Robinson, 1998). La perte de DA ne semble donc pas produire une insensibilité des animaux aux propriétés renforçantes des solutions administrées. De plus, l'administration systémique de pimozide n'entraîne pas de modification des réactions faciales induites par l'administration de solutions appétantes ou aversives (Pecina *et al.*, 1997). Par contre, la consommation globale de nourriture et l'activité locomotrice sont fortement diminuées (Pecina *et al.*, 1997). Cette diminution des performances peut être interprétée soit comme une dégradation des fonctions sensorimotrices, soit comme une altération de la motivation nécessaire pour réaliser l'action permettant d'obtenir la récompense (Pecina *et al.*, 1997).

D'autres études réalisées sur des souris transgéniques ont permis par la suite d'appuyer l'hypothèse de Berridge. En effet, des souris dont le gène codant pour la TH a été invalidé et donc déficientes en DA, présentent une activité locomotrice fortement réduite, avec une sévère aphagie et adipsie (Cannon & Palmiter, 2003) reproduisant ainsi le phénotype comportemental induit par des lésions neurotoxiques massives du système DAergique (Ungerstedt, 1971a). Cependant, malgré leur faible consommation de fluide, lorsque ces souris sont soumises à un choix entre deux bouteilles, l'une contenant de l'eau et l'autre contenant une solution de sucrose en libre accès dans leur cage d'hébergement, elles préfèrent la solution de sucrose (Cannon & Palmiter, 2003) (Fig. 34A). A l'inverse, des souris dont le gène codant pour le DAT a été invalidé et donc rendues hyperdopaminergiques, augmentent la vitesse à laquelle elles parcourent une allée pour obtenir la même récompense (Fig 34) (Pecina *et al.*, 2003). Pourtant, de manière surprenante, ces mêmes souris dites "DAT-KO" ont un nombre de réactions appétitives moins important que les animaux contrôles, bien que le nombre de protrusions de la langue de ces animaux DAT-KO augmente avec la concentration croissante en sucrose (Fig. 34B) (Pecina *et al.*, 2003). Ainsi, chez ces souris hyperdopaminergiques, seule l'envie d'obtenir la récompense est augmentée alors que les propriétés renforçantes d'une solution sucrée semblent mêmes diminuées.

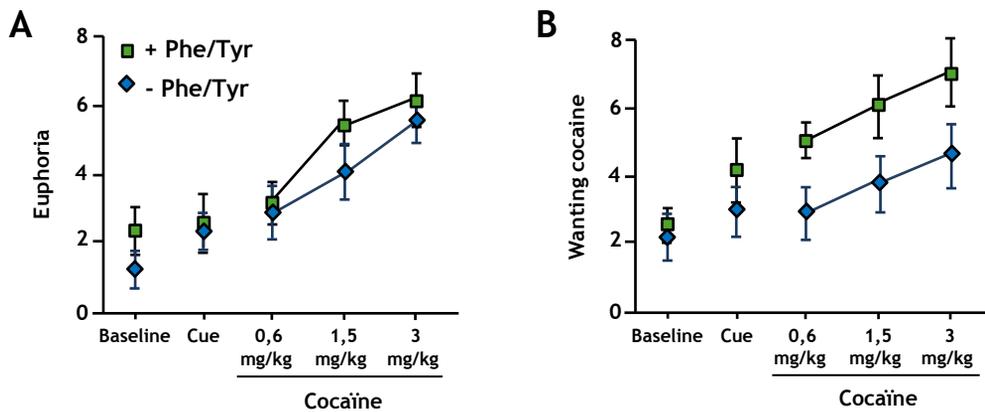
Les travaux de Salamone et coll. se sont plus particulièrement intéressés au rôle des projections DAergiques vers le NAcc dans l'effort fourni pour obtenir une récompense. Ils montrent que si l'on propose à des animaux dont l'innervation DAergique du NAcc a été déplétée, une nourriture appétante en libre accès et fournie en deux quantités différentes à



**Figure 35. Effet d'une déplétion dopaminergique dans le noyau accumbens sur l'effort.** A, Lorsque dans un labyrinthe en T, pour un même effort, une récompense plus importante est fournie dans un des bras, les animaux lésés, tout comme les contrôles choisissent la plus grande récompense. En revanche, lorsqu'un effort supplémentaire doit être fourni pour obtenir cette même récompense (passer une barrière), alors que les contrôles passent la barrière, les rats lésés préfèrent prendre la petite récompense dans l'autre bras. B, Lors d'une tâche instrumentale pour des ratio-fixes de plus en plus élevés, la lésion entraîne une diminution des performances pour des ratio élevés, indiquant que la lésion conduit à une diminution de l'effort consenti pour obtenir une récompense. Il est également à noter ici, que le manque de DA dans ces deux tâches ne conduit à aucune modification des processus de renforcement et d'apprentissage. Adapté de (A) Salamone et al., 1994; (B) Aberman & Salamone, 1999.

deux endroits d'une cage, ces animaux choisissent la plus grande quantité de nourriture, indiquant ainsi que la lésion DAergique préserve la sensibilité des animaux à la nature de la récompense (Fig. 35A). En revanche, lorsque ces animaux lésés doivent fournir un travail supplémentaire pour obtenir la quantité plus importante de nourriture, ils préfèrent dans ce cas accéder à la nourriture demandant le moins d'efforts (Salamone *et al.*, 1994; Aberman & Salamone, 1999; 2003) (Fig. 35A). Ces mêmes animaux ont été également testés dans une procédure de conditionnement instrumental, où le nombre d'appuis sur un levier permettant d'obtenir une croquette de nourriture augmente progressivement entre chaque session. Alors que les animaux lésés réalisent cette tâche pour de faibles ratios, ils obtiennent progressivement de moins en moins de récompenses lorsque le travail à fournir est plus important (Fig. 35B). Ainsi, d'après ces travaux, la DA au sein du NAcc semble cruciale pour déclencher une motivation suffisante pour surmonter un coût important, comme un effort physique par exemple. Cette DA semble également importante pour la mise en place et l'exécution d'un plan d'action approprié lors de tâches qui nécessitent une réorientation, mais aussi pour permettre à un signal annonçant l'obtention possible d'une récompense de provoquer une augmentation de la motivation générale (Hall *et al.*, 2001; Cardinal, 2006; Floresco *et al.*, 2006; Salamone *et al.*, 2007; Ghods-Sharifi & Floresco, 2010).

Il est important de noter ici que si la DA semble indispensable dans les processus motivationnels, elle ne semble pas l'être, comme on aurait pu le croire, dans les processus de renforcement et d'apprentissage. En effet, quelles que soient les tâches réalisées dans ces différentes expériences, les lésions 6-OHDA n'altèrent pas les performances par rapport aux animaux contrôles pour de faibles quantités de travail, ce qui indique une préservation des capacités d'apprentissage et d'association des différents stimuli. Par ailleurs, l'utilisation d'une procédure de transfert pavlovien-instrumental (ou PIT) permet d'étudier la valence incitative du stimulus associée aux conséquences de l'action (Holmes *et al.*, 2010). Au cours de cette procédure, les sujets apprennent dans un premier temps que des stimuli conditionnés (SC), comme l'émission d'un son, prédisent l'obtention de récompenses (R\*) selon des associations pavloviennes simples (SC-R\*). Dans un second temps, les animaux doivent apprendre de manière active à effectuer une action, telle que l'appui sur un levier (réponse, R), pour obtenir cette récompense (R\*), selon des associations R-R\*. Enfin, lors de la phase de transfert, la présentation du stimulus (SC) précédemment associé à la récompense (R\*) induit le transfert incitatif du SC sur R pour l'obtention de R\* et se traduit par une augmentation de la réponse instrumentale. Ainsi, le contrôle des actions pourrait à la fois dépendre de la valeur du but mais également de valeurs pavloviennes attribuées aux stimuli de l'environnement (Balleine *et al.*, 2008). En utilisant ce protocole, Wyvell et coll. montrent que chez des rats ayant été préalablement sensibilisés par de l'amphétamine (Wyvell & Berridge, 2001) ou ayant reçu des infusions d'amphétamine dans le NAcc (Wyvell & Berridge, 2000), le transfert du pouvoir incitatif d'un stimulus sonore est plus important



**Figure 36. Influence, chez l'homme, de la dopamine sur l'envie et le plaisir.** Chez des individus sains, une déplétion dopaminergique induite par l'administration d'un régime pauvre en acides aminés phénylalanine et tyrosine (-Phe/Tyr), ne modifie pas l'euphorie et le plaisir ressenti par différentes doses de cocaïne (A) mais conduit à une diminution de l'envie ressentie de reprendre ces mêmes doses (B). Il semble ainsi que la dopamine joue un rôle dans la motivation et les processus incitatifs (wanting), sans pour autant modifier le plaisir ressenti par l'obtention de la récompense (liking). Adapté de Leyton et al. 2005.

pour l'obtention d'une solution de sucrose, la réponse instrumentale de ces animaux est alors augmentée lors de la présentation du SC. Il semble ainsi que la stimulation du système DAergique par l'amphétamine permette d'augmenter le pouvoir incitatif du stimulus ou du "wanting" pour obtenir une récompense qui a été associée à ce stimulus.

### **Etudes chez l'homme**

Différentes études cliniques permettent de tirer le même type de conclusion chez l'homme. En effet, il a été montré que des patients parkinsoniens présentant une forte altération de la neurotransmission DAergique avaient une sensibilité gustative identique à celle des patients sains (Sienkiewicz-Jarosz *et al.*, 2005). De plus, la diminution de la transmission DAergique induite par un régime pauvre en acides aminés phénylalanine et tyrosine chez des sujets normaux (Leyton *et al.*, 2003), n'entraîne pas de modification de l'euphorie ressentie par ces individus suite à l'administration de différentes doses de cocaïne, par rapport à des individus sains n'ayant pas un régime carencé (Fig. 36) (Leyton *et al.*, 2005). En revanche, ils présentent une diminution importante de l'envie de reprendre de la cocaïne (Fig. 36) (Leyton *et al.*, 2005). Enfin, l'augmentation de DA dans le NAcc induite par l'administration de psychostimulants (i.e. cocaïne, amphétamine) est corrélée positivement à l'envie d'obtenir ces drogues et non au plaisir ressenti (Leyton *et al.*, 2002; Evans *et al.*, 2006; O'Sullivan *et al.*, 2011).

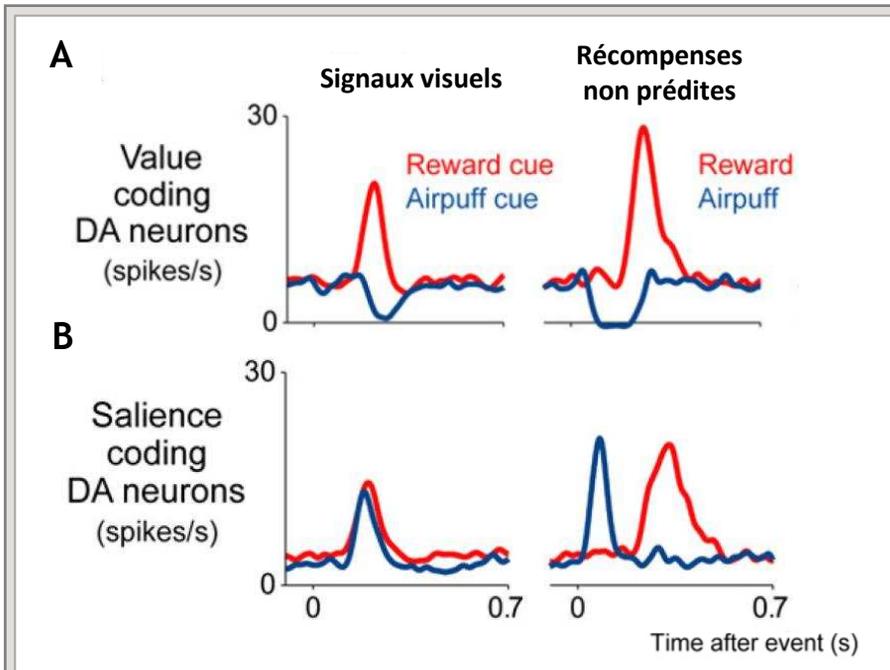
Par ces différentes observations, il semblerait que l'hypothèse initialement formulée par Wise quant au rôle de la DA comme médiateur du plaisir, ne soit pas vérifiée. La DA semblerait plus particulièrement impliquée dans la régulation de la motivation et des processus incitatifs, permettant de promouvoir une action adaptée et ainsi de favoriser sa réalisation. Elle permettrait de moduler notre état motivationnel en fonction des stimuli présentés, permettant ainsi la réalisation des comportements dirigés par un but ou habituels.

#### **d. Les signaux motivationnels dopaminergiques**

Suite aux travaux d'électrophysiologie de Matsumoto et Hikosaka (2009), une interprétation nouvelle et différente du rôle du codage des neurones DAergiques a été proposée (Bromberg-Martin *et al.*, 2010b). Plutôt que de coder pour la prédiction de l'erreur de récompense, ces signaux coderaient pour différents aspects de l'intégration cérébrale dans le contrôle motivationnel et notamment de la valeur et de la saillance motivationnelle.

#### **Différents types de signaux dopaminergiques**

Ainsi, comme indiqué plus haut, si certains neurones DAergiques du mésencéphale produisent un **signal d'alerte** à des intervalles de temps extrêmement courts, permettant de solliciter les ressources attentionnelles et d'orienter le comportement lors de la survenue d'un évènement nouveau ou non prédit (Bromberg-Martin *et al.*, 2010b), d'autres neurones



**Figure 37. Codage de la valence et de la saillance motivationnelle des stimuli et de la récompense par les neurones dopaminergiques.** A, Population de neurones dopaminergiques codant pour la valeur : ils déchargent pour des événements positifs et récompensants, et s'inhibent lors d'événements aversifs ou déplaisants, que les événements soient signalés (à gauche), ou non prédits (à droite). B, En revanche, les neurones dopaminergiques codant pour la saillance, déchargent pour des stimuli conditionnés (à gauche) ou la survenue de récompense inattendue (à droite). D'après Bromberg-Martin, et al., 2010 et Matsumoto & Hikosaka, 2009.

DAergiques coderaient pour la saillance et pour la valeur motivationnelle des SC ou des stimuli inconditionnés (SI) non prédits (Bromberg-Martin *et al.*, 2010b).

Ainsi, Matsumoto et Hikosaka (2009) montrent que certaines populations de neurones DAergiques coderaient pour la **saillance motivationnelle** puisque ceux-ci déchargent lors de la présentation de SC, ou de SI non prédits, qu'ils soient aversifs ou récompensants, et qu'en revanche, leur patron de décharge n'est pas modifié par des événements neutres (Fig. 37A). Selon Bromberg-Martin (2010b), ces neurones coderaient ainsi pour la pertinence biologique potentielle de ces stimuli et auraient un rôle dans l'attention et l'orientation des comportements. En effet, ces signaux coderaient en valeur absolue, l'intensité du stimulus qu'ils représentent.

Une autre population de neurones DAergiques coderait pour la **valence motivationnelle** (Bromberg-Martin *et al.*, 2010b). Ces neurones sont activés par la survenue d'un SC, ou d'un SI non prédit récompensant alors qu'ils seraient inhibés par des SC, ou SI non prédits aversifs (Matsumoto & Hikosaka, 2009) (Fig. 37B). Globalement, ces neurones coderaient pour la valence affective de ces événements, en indiquant si ceux-ci sont bons ou mauvais. Ils permettraient ainsi de déclencher les comportements de recherche si le stimulus est associé à un événement récompensant, ou à l'évitement si le stimulus est associé à un événement aversif.

Au final, les signaux d'alerte permettraient de détecter les événements pertinents de l'environnement et d'orienter l'attention vers ces événements. Les signaux de valeur permettraient d'indiquer si cet événement est à éviter ou à rechercher, et les signaux de saillance coderaient pour le niveau de motivation à mettre en œuvre pour obtenir ou éviter cet événement, l'ensemble de ces signaux permettant finalement d'évaluer, de préparer, voire d'anticiper l'action.

### **Structures et populations neuronales dopaminergiques impliquées**

A partir des différentes études citées précédemment, les auteurs ont pu dresser une carte sur laquelle ils ont localisé les différentes populations de neurones en fonction de la réponse à la saillance ou à la valence motivationnelle (Matsumoto & Hikosaka, 2009). Ainsi, les neurones qui codent pour la saillance sont majoritairement localisés dans la partie dorsolatérale de la SNc et ventrolatérale de l'ATV (Fig.38), alors que les neurones codant pour la valence motivationnelle sont spécifiquement localisés dans les parties ventromédiales de la SNc et dans la partie latérale de l'ATV (Fig.38). D'autres études, qui se sont plus particulièrement focalisées sur les parties plus médiales du mésencéphale, montrent qu'un stimulus aversif conduit à un signal mixte excitateur et inhibiteur (Guarraci & Kapp, 1999; Brischoux *et al.*, 2009). Ces travaux semblent donc indiquer qu'au sein de la partie médiale de l'ATV, il existerait une composante mixte de neurones codant pour la valence et la

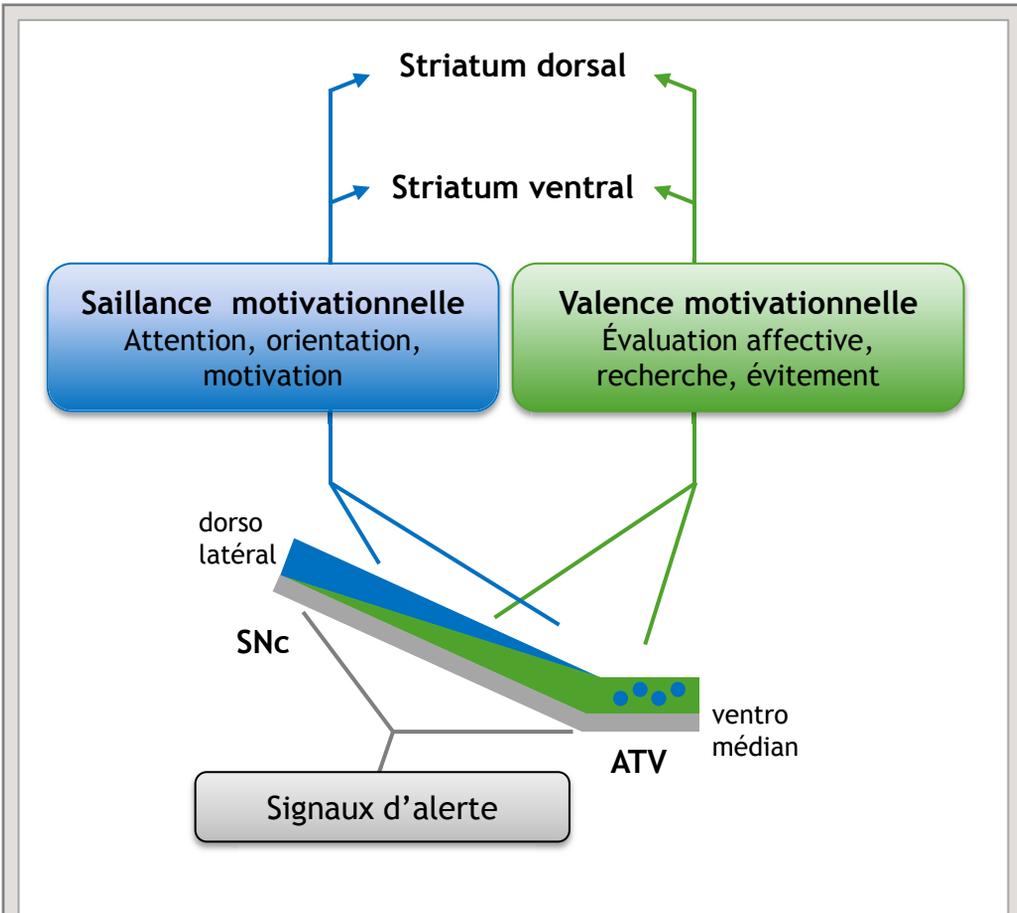


Figure 38. Représentation schématique de la localisation des populations de neurones dopaminergiques codant pour la valence et la saillance motivationnelle ainsi que les signaux d'alerte. Substance noire *pars compacta*; ATV: aire tegmentale ventrale. Adapté de Bromberg-Martin, 2010.

saillance. Il est intéressant de noter que cette topographie respecte l'organisation médiolatérale et ventrodorsale des projections DAergiques du mésencéphale (Fallon & Loughlin, 1995).

Selon l'organisation des voies de projection, les neurones codant pour la saillance semblent impliquer le striatum dorsal (Fig. 38). Ainsi, il a été montré que certaines régions du striatum dorsal sont impliquées dans l'apprentissage de la valeur des actions tandis que d'autres seraient plus impliquées dans la mise en jeu des fonctions permettant d'engager des actions pour des évènements importants/saillants, tels que l'orientation, l'attention, la mémoire de travail et la motivation (Hikosaka *et al.*, 2000; Palmiter, 2008; Wise, 2009; Klingberg, 2010). D'ailleurs, un certain nombre de neurones du striatum dorsal sont beaucoup plus sensibles aux évènements gratifiants et aversifs qu'aux évènements neutres (Ravel *et al.*, 1999; Blazquez *et al.*, 2002; Yamada *et al.*, 2004; 2007), tout comme les neurones codant pour la saillance dans le mésencéphale. Les neurones DAergiques de l'ATV qui codent pour la saillance envoient des projections vers le Core du NAcc (Fig. 38). De façon cohérente avec la codification de la saillance motivationnelle, le NAcc reçoit des salves phasiques de DA lors d'expériences récompensantes (Day *et al.*, 2007) et aversives (Anstrom *et al.*, 2009).

Les neurones qui codent pour la valence pourraient également envoyer des projections vers des régions cérébrales impliquées dans l'approche et l'évitement de l'action, l'évaluation des résultats et l'apprentissage. Ainsi, les parties ventromédiales de la SNc et l'ATV projettent au niveau cortical sur le cortex préfrontal ventromédian (Williams & Goldman-Rakic, 1998) y compris le cortex orbitofrontal (Porrino & Goldman-Rakic, 1982). Des études d'imagerie fonctionnelle et d'enregistrement unitaire montrent que le cortex orbitofrontal pourrait être impliqué dans le codage de la valeur de la récompense (Small *et al.*, 2003; Roesch & Olson, 2004; Jensen *et al.*, 2007; Morrison & Salzman, 2009; Litt *et al.*, 2010). De plus, le cortex orbitofrontal semble également impliqué dans la prédiction de la récompense, puisqu'il est activé pendant la phase d'attente entre le stimulus conditionné et la récompense. Ceci lui permet d'évaluer les options qui lui sont proposées (Tremblay & Schultz, 1999; Padoa-Schioppa, 2007), d'encoder le résultat attendu (Schoenbaum *et al.*, 2009) et de le mettre à jour les informations apprises (Walton *et al.*, 2010). D'autre part, il a été montré que le cortex orbitofrontal pouvait également coder pour l'erreur de prédiction de résultats aversifs (Takahashi *et al.*, 2009), et compléter ainsi le signal de valeur des neurones DAergiques.

Au total, le continuum anatomique entre ATV et SNc que nous avons pu évoquer précédemment semble de manière intéressante se retrouver au niveau fonctionnel dans l'élaboration des signaux de valence et de saillance motivationnelles, rendant ainsi cette vision d'autant plus pertinente.



### 3. Dopamine et cognition

---

Il est largement admis que le cortex préfrontal est une des structures centrales du traitement des fonctions cognitives de haut niveau, bien que la fonction précise de chacune des sous-régions qui le constituent soit encore difficilement identifiable (Ramnani & Owen, 2004). Les processus cognitifs permettent notamment de confronter les différents éléments de l'environnement et ainsi d'évaluer la pertinence de chaque information, permettant d'organiser un plan d'action le plus pertinent mais également de réévaluer les relations entre stimuli, action et récompense (Chudasama & Robbins, 2006; Williams & Castner, 2006; Lee *et al.*, 2007; Wise, 2008). Ainsi, une altération de l'intégrité du cortex frontal entraîne une perte de ces aptitudes cognitives et une pléthore de symptômes tels que la distractibilité, la persévération et la désinhibition comportementale.

Du fait des relations entre le système DAergique et les circuits frontaux, il a été suggéré que ce système pourrait avoir un rôle de régulateur clé des fonctions cognitives (Nieoullon, 2002; Nieoullon & Coquerel, 2003). En effet, comme nous l'avons déjà vu, les neurones DAergiques envoient de nombreuses projections vers des structures corticales comme le cortex préfrontal médian et orbitofrontal (Williams & Goldman-Rakic, 1998). Par ailleurs, la DA exerce un effet modulateur indispensable entre GB et les boucles striato-frontales et se trouve ainsi en position idéale pour orchestrer l'action (voir dans le même chapitre, IV.3, p.33) (Alexander *et al.*, 1986).

Différentes études ont permis de montrer que le cortex préfrontal médian jouait un rôle important dans la sélection des réponses appropriées comme le contrôle inhibiteur de réponses comportementales vis-à-vis des stimuli non-pertinents (Chudasama & Robbins, 2004; 2006; Cools & D'Esposito, 2011). Il a notamment été montré qu'une lésion DAergique de cette structure chez le rat par des infusions dans le cortex préfrontal médian de 6-OHDA conduisait à une persistance d'une réponse comportementale pour des stimuli non pertinents (Tassin *et al.*, 1978). De plus, des lésions DAergiques du cortex orbitofrontal conduisent à une augmentation du trait impulsif des animaux qui sont incapables d'attendre plus longtemps pour obtenir une récompense plus importante (Rudebeck *et al.*, 2006). Les travaux de Naneix *et coll.* (2009) révèlent aussi que des lésions 6-OHDA du cortex prélimbique conduisent à une altération de la flexibilité cognitive lors d'une dégradation de la contingence. Ces différentes études montrent ainsi l'importance des différentes parties du cortex préfrontal dans l'optimisation des réponses comportementales.

D'autre part, les projections mésocorticales semblent également avoir un rôle primordial dans les performances de la mémoire de travail. En effet, Phillips *et coll.* (2004) ont pu montrer que de mauvaises performances dans une tâche difficile de mémoire s'accompagnaient d'une faible libération de DA dans le cortex préfrontal médian, alors qu'à l'inverse pour une tâche plus simple une importante libération de DA dans le cortex



préfrontal médian était mesurée. Fait intéressant, l'infusion d'un agoniste des RD1 dans le cortex préfrontal médian chez le rat permet d'augmenter les performances pour la tâche difficile mais procure l'effet opposé dans la tâche simple (Floresco & Phillips, 2001; Chudasama & Robbins, 2004). Ces données suggèrent ainsi un rôle clé des projections DAergiques corticales dans la régulation fine des fonctions cognitives.

Finalement chez le rongeur, les fonctions cognitives seraient sous le contrôle de la partie médiale du cortex préfrontal (Uylings *et al.*, 2003), région qui semble également recevoir des signaux DAergiques de la saillance motivationnelle, et permettrait ainsi le contrôle comportemental en fonction de celle-ci (Mantz *et al.*, 1989; Di Chiara, 2002; Ventura *et al.*, 2008).

#### **4. Contrôle de l'humeur**

---

Il existe très peu de données sur le rôle de la DA dans le contrôle de l'humeur. On remarque pourtant dans la littérature que des troubles de l'humeur sont souvent liés en clinique à des pathologies associées à un dysfonctionnement du système DAergique, telles que la schizophrénie ou encore la MP. Ainsi, différents travaux de recherche fondamentale et de recherche clinique montrent une implication de ce système dans l'apparition de certains troubles tels que la dépression et l'anxiété.

La dépression est le trouble qui a été le plus largement étudié dans son interaction avec la DA. En clinique notamment, il a pu être montré que la concentration en métabolites de la DA, et notamment en HVA, dans le liquide cébrospinal de patients dépressifs était diminuée par rapport aux sujets contrôles (Mendels *et al.*, 1972; Banki, 1977; Roy *et al.*, 1989). Ces résultats sont également appuyés par des études en tomographie à émission de positons (TEP) qui ont révélé une diminution de fixation du [<sup>11</sup>C]RTI-32, radioligand du transporteur de la DA et de la NA, dans le striatum des deux hémisphères cérébraux chez des patients dépressifs par rapport aux sujets sains (Meyer *et al.*, 2001). Une autre étude en TEP, utilisant comme radioligand le [<sup>18</sup>F]-fluorodopa, révèle une diminution de l'assimilation du ligand au niveau pré-synaptique dans le noyau caudé de l'hémisphère gauche de patients dépressifs par rapport aux sujets sains (Martinot *et al.*, 2001). Ainsi, l'ensemble de ces travaux semble mettre en évidence un hypofonctionnement du système DAergique dans l'apparition des troubles dépressifs.

Les modèles animaux ont également apporté des éléments dans ce sens. Il a notamment été montré chez des souris soumises à un stress chronique (chronic-mild stress) présentant un phénotype comportemental dépressif associé à une irritabilité accrue et une diminution du comportement sexuel, qu'un traitement au SKF-38393 (un agoniste des RD1) diminuait cet état dépressif (D'Aquila *et al.*, 1994a; D'Aquila *et al.*, 1994b). Dans ce même modèle de dépression, la fixation d'un ligand pour les RD2/D3 était diminuée dans le NAcc (Papp *et al.*,

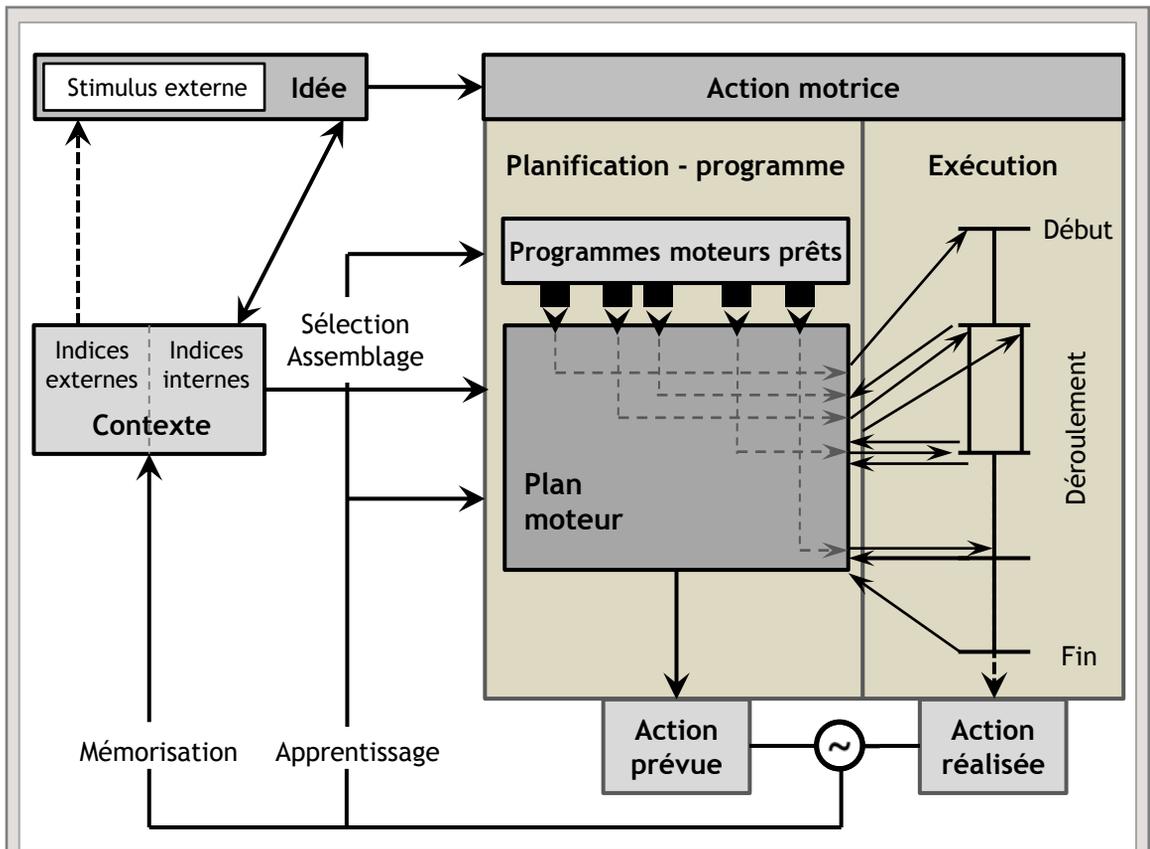


Figure 39. Organisation d'un plan d'action. Adapté de Viallet et al. 2001.

1994). De plus, il a été montré grâce au test de la nage forcée (FST) que des souris dont le niveau de DA était diminué dans le NAcc, présentaient un état dépressif plus important (Ventura *et al.*, 2001). Dans un autre modèle murin de dépression, qui utilise une exposition prolongée au FST, les animaux semblent également sensibles à l'administration d'un agoniste D2/D3 qui permet de diminuer le temps d'immobilité dans ce test, reflétant là encore, une diminution de l'état dépressif (Basso *et al.*, 2005). À ces études pharmacologiques se sont ajoutées des études lésionnelles. Ainsi, des lésions 6-OHDA unilatérales ou bilatérales touchant la voie nigrostriatale, conduisent à l'émergence d'un phénotype dépressif et anxieux (Winter *et al.*, 2007; Branchi *et al.*, 2008; Tadaiesky *et al.*, 2008). En revanche, aucune des études lésionnelles réalisées jusqu'à ce jour n'a pu montrer une préservation des fonctions motrices suite aux différentes lésions 6-OHDA réalisées. Ainsi, les modifications comportementales qui ont été mesurées dans ces études, ne peuvent être dissociables d'une potentielle altération des fonctions motrices (Lindgren & Dunnett, 2012).

Au final, le rôle de la DA dans la régulation des fonctions thymiques reste encore à étudier plus précisément, et notamment l'implication distincte des voies DAergiques nigrostriée et mésolimbique.

## **5. L'action**

---

La présentation d'un stimulus conditionnel conduit à l'émission de différents signaux DAergiques. Ces signaux semblent coder pour la pertinence, la valence émotionnelle et motivationnelle ainsi que la saillance motivationnelle que suscite la récompense prédite et ainsi déterminer si une action sera ou non déclenchée. Le signal moteur est donc lié à des circuits complexes qui interagissent les uns avec les autres afin d'élaborer la réaction comportementale la plus appropriée, en fonction de l'ensemble des paramètres analysés grâce à la mise en place de ressources attentionnelles suffisantes (Viallet *et al.*, 2001) (Fig. 39). Ces informations sont ensuite transmises aux différentes structures des GB, notamment par la modulation du système DAergique *via* les boucles mésostriatale et striatocorticale (Haber & Knutson, 2009). En effet, il semble évident que, du fait de l'organisation des GB et des propriétés fonctionnelles des projections DAergiques, le rôle de ces systèmes ne soit pas simplement lié à l'exécution motrice, mais également à la planification motrice ou le contrôle prédictif, le séquençage moteur, l'apprentissage moteur, et la construction de séquences ou de répertoires comportementaux dirigés vers un but (Graybiel, 2008).

Globalement, l'ensemble de ces travaux met en évidence une grande complexité du rôle fonctionnel de la DA dans la motricité. Lors de la réalisation d'un mouvement simple, les enregistrements réalisés au sein du mésencéphale n'ont pas permis d'établir de corrélation claire entre l'activité des neurones DAergiques et les mouvements des bras ou des yeux, en dehors des situations impliquant une récompense, ou des situations nouvelles (Schultz,

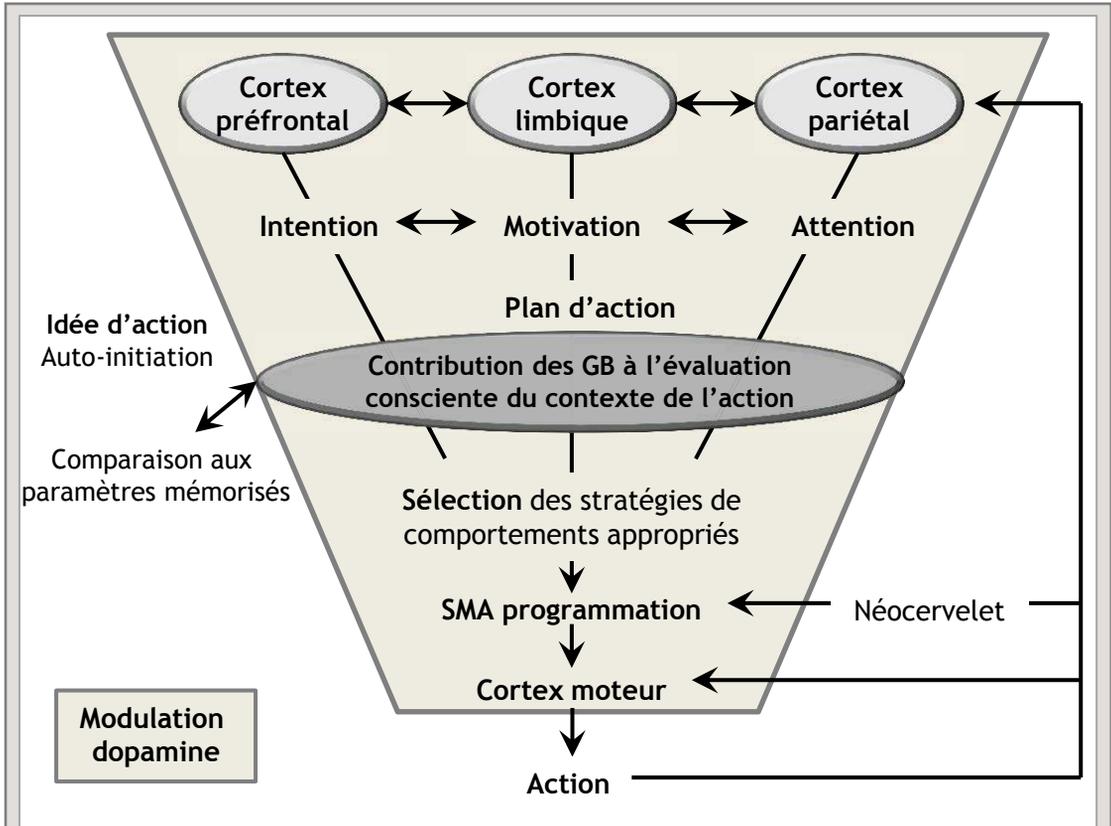


Figure 40. De l'intention à l'action: modulation dopaminergique de la gestion de l'information corticale (motrice, cognitive, limbique) par le système des ganglions de la base. Adapté de Nieoullon, 2003.

1998a). D'autres études réalisées en microdialyse chez le rat ont mesuré une libération striatale de DA au moment d'un exercice moteur (Meeusen et al., 1997). Il a ainsi été suggéré que les GB et leurs afférences DAergiques interviendraient probablement dans la facilitation ou le contrôle de fonctions motrices. Ils pourraient aussi permettre de regrouper l'ensemble des informations à travers les différents éléments du circuit, permettant ainsi la production d'actions coordonnées (Graybiel *et al.*, 1994), et la mise en œuvre de décisions prises (Alexander *et al.*, 1990) (Fig. 39 et 40). L'organisation des GB et les propriétés fonctionnelles des projections DAergiques a conduit à envisager un rôle de ce système, non simplement dans l'exécution motrice *per se*, mais également dans la planification motrice ou le contrôle prédictif, le séquençage moteur, l'apprentissage moteur, et la construction de séquences ou répertoires comportementaux (Graybiel, 1998).

## **VI. CONCLUSION**

Comme nous venons de le voir tout au long de ce chapitre, bien que le système DAergique ait été largement étudié dans de nombreux processus comportementaux normaux ou pathologiques, le rôle fonctionnel précis de la DA reste encore aujourd'hui à éclaircir. Du fait de sa complexité, ce système a rapidement été disséqué en sous-systèmes indépendants pour en étudier plus facilement chaque élément. Cependant, on se rend compte que chaque structure de ce système DAergique est interconnectée, permettant ainsi de prendre en compte le maximum d'informations et d'adapter au mieux les réponses comportementales. Que ce soit le mésencéphale, le cortex, l'amygdale, l'hippocampe, l'habenula ou les GB, l'ensemble de ces structures a pour objectif d'anticiper et d'orienter l'action de la manière la plus appropriée, suite à la présentation d'un stimulus. Du fait de son rôle clé dans les phases préparatoires, exécutoires, de consolidation et de réévaluation de l'action volontaire, la DA est indispensable à l'élaboration d'un comportement adapté. Ainsi, la dérégulation de ce système a pu être mise en lien avec des pathologies neuropsychiatriques comme la schizophrénie (pour revue voir Howes et al., 2009) et le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (Del Campo *et al.*, 2011). En revanche, la MP qui se traduit d'un point de vue symptomatique par des troubles du mouvement, a vu ces dernières années son tableau clinique s'étoffer de troubles psychocomportementaux caractérisés par de l'apathie, de la dépression et de l'anxiété (Chaudhuri *et al.*, 2006; Aarsland *et al.*, 2009b). Comme nous avons pu le voir dans ce chapitre, il n'est donc pas impossible que la déplétion DAergique rencontrée dans la MP pourrait sous-tendre l'apparition de ces troubles psychocomportementaux. Afin de mieux comprendre le lien qui peut être fait entre les troubles neuropsychiatriques de la MP et la déplétion DAergique, le deuxième chapitre de mes rappels bibliographiques sera consacré à la description de cette pathologie.



CHAPITRE 2 : LA MALADIE DE PARKINSON,  
UNE MALADIE MOTRICE  
ET NEUROPSYCHIATRIQUE

---



Sir James Parkinson, médecin généraliste londonien, décrit pour la première fois en 1817, dans un court essai dénommé « *An essay on the shaking palsy* », la maladie qui portera plus tard son nom, la MP. Cette "paralysie agitante" y est décrite par des mouvements de tremblements involontaires parfois même au repos, ne pouvant être retenus. Ces tremblements s'accompagnent d'une diminution de la force musculaire qui conduit à une posture caractéristique, avec le tronc penché en avant, et une démarche saccadée, le patient passant soudainement de la marche à la course (Fig. 41). En 1882, Benjamin Ball, fut le premier à mettre l'accent sur les troubles que l'on nomme aujourd'hui "non moteurs" de la MP, dans son ouvrage intitulé « *De l'insanité dans la Paralysis Agitans* ». Il y décrit des troubles psychocognitifs, qui sont le plus souvent une mélancolie accompagnée d'impulsion au suicide et d'hallucinations multiples, mais également des troubles cognitifs sévères sous la forme "d'états de démence" et de "demi-stupeur". Dans ce chapitre de rappels bibliographiques, je présenterai les éléments de la littérature concernant la phénoménologie et la physiopathologie des troubles moteurs et non moteurs de la MP, ce qui m'amènera à formuler la problématique de ce travail doctoral.

## **I. LES TROUBLES MOTEURS DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

### **1. Symptomatologie motrice**

---

La symptomatologie motrice de la MP a été regroupée sous le nom de triade parkinsonienne classique, associant les principaux troubles moteurs que sont l'akinésie/bradykinésie, la rigidité et le tremblement de repos (Samii *et al.*, 2004).

#### **a. L'akinésie**

L'akinésie se définit par la difficulté à initier un mouvement et se traduit par une diminution de la fréquence des actes volontaires. Elle est souvent associée à une bradykinésie qui désigne une lenteur inégale lors de l'exécution du mouvement. Ces troubles se traduisent par la pauvreté des gestes spontanés avec la perte du ballant d'un ou des deux bras et la perte des petits ajustements de posture lors de changements de position de la vie quotidienne. Les gestes des patients sont alors lents, difficiles à exécuter et de faible amplitude.

#### **b. La rigidité**

Ce trouble décrit également comme de l'hypertonie est lié à une relaxation musculaire insuffisante lors de la mise en œuvre d'un mouvement. Cette hypertonie est responsable de la posture caractéristique de certains patients parkinsoniens en position debout : le buste penché vers l'avant, le dos vouté, les bras collés au corps, les coudes et les genoux fléchis. A

AN  
ESSAY  
ON THE  
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.  
DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace; the senses and intellects being uninjured.



Figure 41. A gauche, préface de l'essai publié par James Parkinson (1817). A droite, statuette de Paul Richer (1895) représentant la posture atonique caractéristique du patient parkinsonien décrite par James Parkinson.

cette description s'ajoute une autre caractéristique de la rigidité parkinsonienne, le phénomène de la "roue dentée", qui se caractérise par un relâchement par à-coups de la raideur musculaire lors du mouvement en immobilisant le membre à chaque nouvelle position. Après une dizaine d'années, cette rigidité atteint le tronc et les membres inférieurs et conduit à une rigidité posturale associée à des pertes d'équilibre et à de fréquentes chutes.

### **c. Le tremblement**

Le tremblement est le signe moteur le plus souvent identifié en premier lors de la phase symptomatique. Il concerne surtout les parties distales des membres supérieurs, lorsque ceux-ci sont au repos, lors d'un relâchement musculaire complet. Il se caractérise par des oscillations régulières, de faibles amplitude et fréquence (4 à 8 Hz). Ce tremblement observé au repos, est accentué par le stress et la fatigue, et disparaît lors d'un mouvement volontaire, du maintien postural et du sommeil. Avec l'évolution de la maladie, le maintien d'attitude et le mouvement volontaire ne suppriment plus totalement le tremblement.

## **2. Substrats neurobiologiques**

---

Même si la MP est aujourd'hui la maladie neurodégénérative dont les bases neurochimiques sont les mieux connues, les origines du processus neurodégénératif n'en restent pas moins inconnues. Globalement, la MP se caractérise par un ensemble de dégénérescences neuronales qui va toucher non seulement le système dopaminergique mais aussi le système noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique (Lang & Obeso, 2004). Au cours de l'évolution de la MP, la distribution topographique des régions cérébrales touchées par le processus dégénératif, initialement asymptomatiques, s'étend (Braak *et al.*, 2003) et conduit progressivement à l'apparition de la symptomatologie motrice. Ces troubles moteurs apparaissent donc à des stades avancés de dégénérescence, lors d'une diminution de près de 80 à 90% des contenus en DA au niveau du striatum (Scherman *et al.*, 1989). L'apparition tardive de ces troubles moteurs semble souligner la mise en place de processus de compensation suffisamment efficaces pour assurer les fonctions motrices durant toute la période asymptomatique (Hornykiewicz, 1993; Obeso *et al.*, 2004).

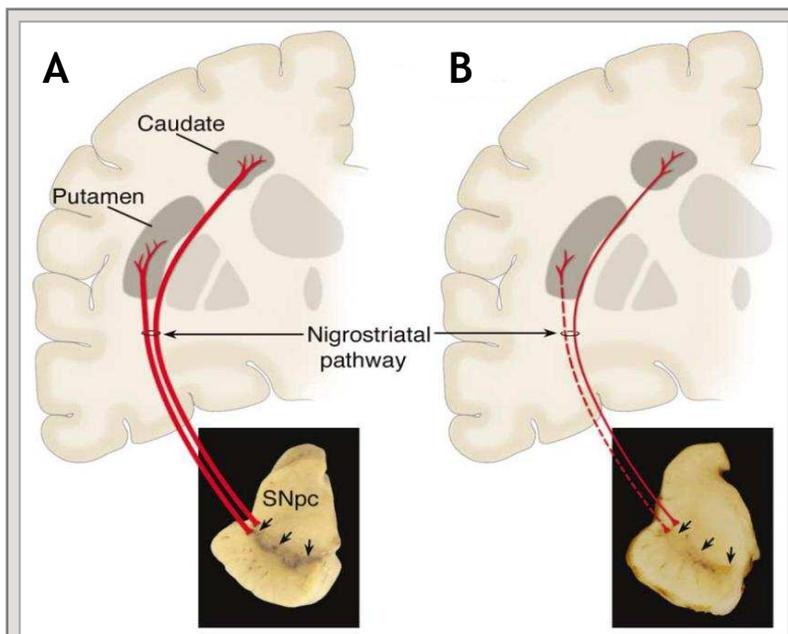
### **a. Dégénérescence dopaminergique**

#### **Des observations cliniques aux modèles animaux**

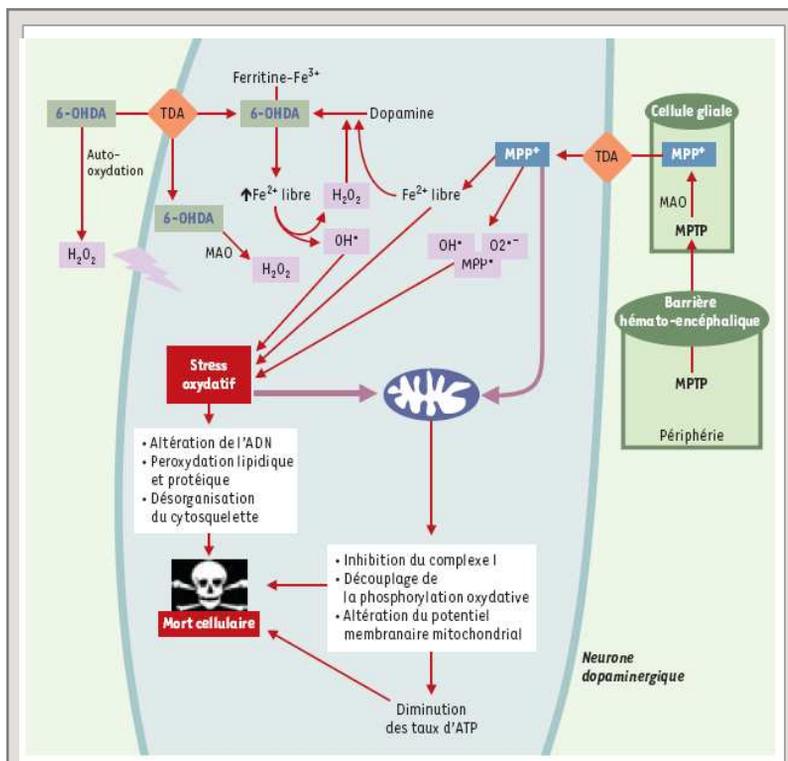
Dès 1919, Tretiakoff, élève du professeur Charcot, observe une dépigmentation de la substance noire *pars compacta* dans le cerveau de patients parkinsoniens en *post-mortem* et formule l'hypothèse d'un lien entre cette dépigmentation et la symptomatologie de la MP. En effet, les neurones DAergiques contiennent de grandes quantités de neuromélanine qui confèrent à la substance noire sa coloration naturelle spécifique. Lors du processus



neurodégénératif, cette mélanine va donc disparaître, entraînant une dépigmentation classiquement observée dans la MP (Fig. 42). Plus tard, les découvertes successives de la DA par Holtz (1938; 1939), de la Réserpine (Muller, 1952), et enfin de la 6-OHDA (Ungerstedt, 1968), ont permis de faire la lumière sur le rôle du système DAergique dans la survenue des symptômes de la MP. En effet, Carlsson et Hillarp ont montré chez l'animal que l'administration de réserpine, un alcaloïde qui entraîne une déplétion massive des stocks de catécholamines au niveau pré-synaptique, conduisait à une profonde hypokinésie et une altération de l'ensemble des comportements volontaires, qu'ils ont associés à la symptomatologie parkinsonienne poussée à l'extrême (Carlsson *et al.*, 1957). Ces observations ont amené Carlsson à spéculer sur le rôle de la DA dans le contrôle du mouvement *via* sa libération dans le striatum, mais aussi dans l'apparition des troubles parkinsoniens (Carlsson, 1959). En revanche, le manque de sélectivité de la réserpine pour le système DAergique, ne permit pas de tirer de réelles conclusions quant au rôle de la DA dans cette symptomatologie. En 1961, en analysant les contenus en neurotransmetteurs du tissu cérébral de patients parkinsoniens *en post-mortem*, Birkmayer et Hornykiewicz ont permis d'établir un lien corrélatif entre la diminution striatale de DA et la dégénérescence des neurones DAergiques du mésencéphale, mais également de suggérer l'implication de la DA dans le contrôle du mouvement et des troubles moteurs de la MP (Ehringer & Hornykiewicz, 1960; Birkmayer & Hornykiewicz, 1961). Ces hypothèses ont été confortées par la description des voies de projection issues de la SNc vers le striatum et de leur nature DAergique (Anden *et al.*, 1964). De plus, les premières observations de l'efficacité thérapeutique spectaculaire du traitement à la L-DOPA, le précurseur de la DA, sur les troubles moteurs de la MP (Cotzias *et al.*, 1969b), ont abondé dans ce sens. Néanmoins, il faudra attendre les années 70 et la découverte de la 6-OHDA, pour mettre en évidence un lien causal entre les troubles moteurs et la déplétion DAergique. En effet, l'analogie structurelle de cette toxine avec la DA et la noradrénaline, lui confère la capacité d'être captée sélectivement par les neurones qui expriment les DAT et les transporteurs de la noradrénaline (NAT). L'injection préalable d'un bloqueur des NAT (i.e désipramine) est indispensable pour induire une déplétion sélective des neurones DAergiques. Une fois internalisée, l'instabilité chimique de la 6-OHDA entraîne son auto-oxydation et la formation de nombreux composés cytotoxiques à l'origine de réactions oxydatives qui vont conduire à la mort du neurone (Fig. 43) (Lambeng *et al.*, 2002). Par ailleurs, la 6-OHDA ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, elle doit donc être administrée *in situ* par injection intracérébrale, en utilisant la technique de chirurgie stéréotaxique. Cette neurotoxine a ainsi permis la mise au point de modèles animaux pertinents de la MP. Les premières injections bilatérales intraventriculaires ou nigrales de 6-OHDA chez le rat, ont conduit à un comportement akinétique et cataleptique ainsi qu'à une profonde adipsie et aphasie s'accompagnant d'une perte de poids pouvant aller jusqu'à la mort des animaux (Ungerstedt, 1971a; Zigmond & Stricker, 1973). De plus, ces lésions



**Figure 42.** Représentation schématique de la voie dopaminergique nigrostriée en condition normale (A) et pathologique (B). Notez la pigmentation de la substance noire chez le sujet sain (A, flèches) et sa dépigmentation caractéristique dans la maladie de Parkinson (B, flèches). Adapté de Dauer & Przedborski et al. 2003.



**Figure 3.** Mécanismes impliqués dans la toxicité de la 6-OHDA et du MPTP (d'après Lambeng et al. 2002). Adapté de Lambeng et al. 2002.

bilatérales induisent des symptômes bradykinétiques et akinétiques chez les animaux, qui rendent difficiles les investigations comportementales et leurs interprétations. En effet, on ne pourra déterminer si une altération des performances dans un test permettant l'obtention d'une récompense est liée aux troubles moteurs ou comportementaux. Le modèle 6-OHDA unilatéral partiel ou total, ne présente pas cet inconvénient et s'est, de ce fait, imposé naturellement comme le modèle de référence de la MP chez le rongeur (Ungerstedt, 1971c). Grâce à ce modèle, le lien causal entre la DA et les troubles moteurs parkinsoniens a pu être clairement démontré. Aujourd'hui, l'apport des nouvelles technologies, et notamment les progrès de l'imagerie médicale, permettent de visualiser de manière indirecte ces dégénérescences chez le patient parkinsonien *in vivo* (Fig. 44) (Brooks, 1995; Stern, 2004; Brooks & Pavese, 2011).

### **Caractérisation neuroanatomique chez l'homme**

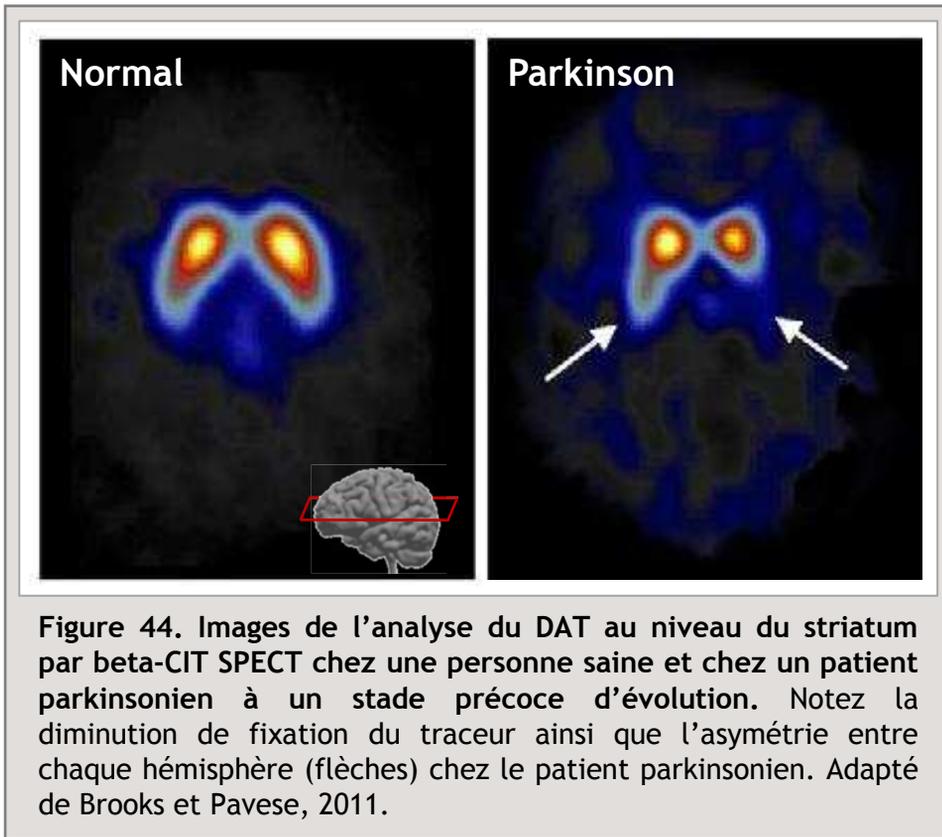
Au cours du temps, les processus dégénératifs qui sont à l'origine de la MP vont toucher de façon variable les différentes structures et affecter de façon asymétrique les deux hémisphères cérébraux (Fig. 44). D'un point de vue temporel, les régions caudales et ventrolatérales du mésencéphale sont les premières atteintes et les plus marquées par la perte neuronale (Fearnley & Lees, 1991). La dégénérescence neuronale se poursuit ensuite selon un patron spatio-temporel précis en direction des régions rostrale, dorsale et médiane (Damier *et al.*, 1999b).

Chez les patients parkinsoniens, la perte neuronale est extrêmement sévère au niveau des neurones de la SNc (80 à 90%), intermédiaire (40-50%) dans les régions médiale et médio-ventrale, équivalentes de l'ATV chez le rat, ainsi que dans le RRF et la lSNc. En revanche, la substance grise périaqueducale semble épargnée (Scatton *et al.*, 1986; Hirsch *et al.*, 1988; Damier *et al.*, 1999b). On voit donc qu'il existe une hétérogénéité des lésions qui laisse à penser que chaque population neuronale ne possède pas le même degré de vulnérabilité face à la dégénérescence.

Cette hétérogénéité de la perte neuronale au niveau du mésencéphale se reflète au niveau striatal. En effet, la perte en terminaisons DAergiques est plus massive dans le putamen (plus de 90%) avec une prédominance pour les régions caudales impliquées dans le contrôle moteur, que dans le noyau caudé dans lequel les régions rostrales sont les plus touchées. La composante DAergique du striatum ventral est quant à elle atteinte à près de 60 à 80% (Kish *et al.*, 1988).

### **Dérégulation anatomo-fonctionnelle des GB**

Comme nous avons pu le voir précédemment, au sein des GB les voies directes et indirectes permettent de réguler finement le contrôle moteur. La voie directe projette



directement sur les structures de sorties et favorise ainsi l'activation de la voie thalamo-corticale et l'élaboration du mouvement. La voie indirecte fait relai dans le GPe et le NST avant de rejoindre les structures de sortie conduisant ainsi à l'inverse à une inhibition de la voie thalamo-corticale et à une inhibition motrice. Au sein des GB, la DA maintient un équilibre entre ces deux voies permettant de contrôler finement le mouvement. En effet, celle-ci conduit à l'activation des RD1 exprimés par les MSNs de la voie directe permettant de renforcer l'inhibition des structures de sorties, tandis qu'elle conduit à une inhibition des RD2 exprimés par les MSNs de la voie indirecte et conduit ainsi également à un renforcement de l'inhibition des structures de sortie (Gerfen *et al.*, 1990; Le Moine & Bloch, 1995). Au final, la DA aura globalement un rôle prokinétique (voir Chapitre 1.IV, p.25).

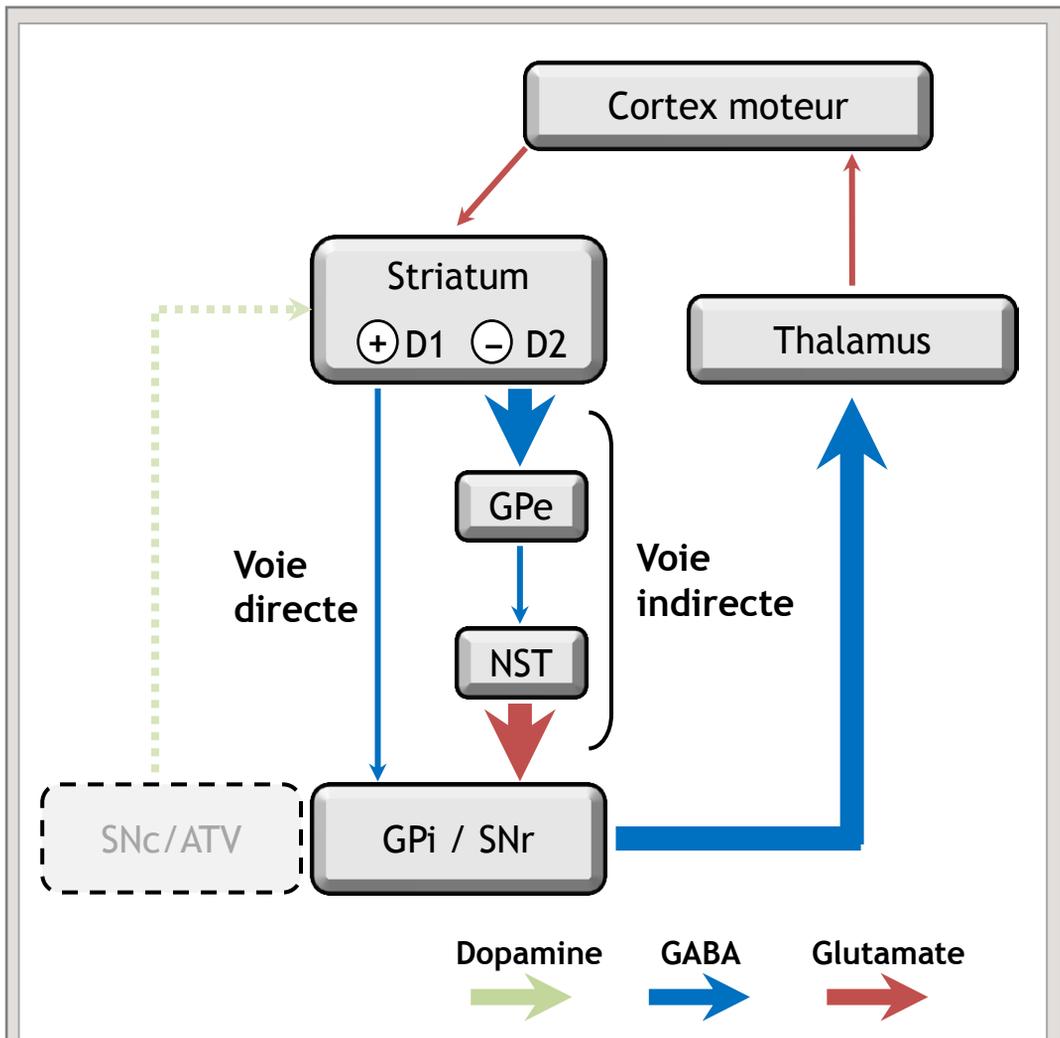
Selon le modèle d'Albin (1989), la déplétion DAergique observée dans la MP conduit ainsi à une augmentation de l'activité des neurones de la voie indirecte subthalamonigrale excitatrice (Fig. 45), et à une diminution de l'excitation des neurones de la voie directe inhibitrice. Selon ce modèle, la sur-activation de la voie inhibitrice striato-pallidale conduit à une hypoactivité du GPe qui induit à son tour une hyperactivité du NST, aboutissant au final à une hypoactivité globale de la voie indirecte excitatrice (Fig. 45). L'implication fondamentale de l'altération de l'activité du NST dans l'induction des désordres moteurs de la MP a par ailleurs été démontrée chez le singe après lésion du NST, par la suppression de l'expression des symptômes moteurs (Bergman *et al.*, 1990). Globalement, un déficit en DA provoque l'effet d'un frein sur le mouvement, par le renforcement de l'inhibition de la voie thalamo-corticale et ainsi la survenue des symptômes moteurs de la MP (voir Fig. 45).

### ***b. Lésions non-dopaminergiques***

Au cours du processus dégénératif, d'autres systèmes, non-dopaminergiques, sont également atteints. En effet, il a été montré que le processus dégénératif affecte en premier lieu le tronc cérébral, pour s'étendre progressivement jusqu'aux structures corticales en touchant une multitude de noyaux et de structures cérébrales (Braak *et al.*, 2004) (Fig. 46). Ainsi, petit à petit, l'ensemble des systèmes DAergique, noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique est affecté par le processus lésionnel (Lang & Obeso, 2004) (Fig. 47). En revanche, d'un point de vue symptomatologique, la résultante précise de ces dégénérescences reste encore à éclaircir.

### ***Système noradrénergique***

La principale source de NA de l'ensemble du système cérébral provient du locus coeruleus (Aston-Jones, 2004). Une perte des neurones noradrénergiques de cette structure ainsi qu'un déficit drastique du contenu en NA de près de 80%, ont pu être mis en évidence dans la MP (Hirsch *et al.*, 1988; Gaspar *et al.*, 1991) (Fig. 47). Le locus coeruleus reçoit un



**Figure 45.** Illustration des conséquences anatomo-fonctionnelles de la déplétion dopaminergique au sein des GB dans la MP. ATV: aire tegmentale ventrale; GPe: globus pallidus externe; GPi: globus pallidus interne; NST: noyau subthalamique; Snc: substance noire *pars compacta*; SNr substance noire *pars reticulata*. D'après Lang et Lozano, 1998.

certain nombre d'afférences glutamatergiques des cortex orbitofrontal et cingulaire, et de l'amygdale, et envoie des projections vers l'amygdale, l'ensemble du cortex, la SNc et l'ATV, ainsi que le NST, l'hippocampe et le thalamus (Benarroch, 2009). Des études chez l'animal ont pu souligner le rôle de la perte de ce neurotransmetteur dans la survenue des troubles moteurs (Donaldson *et al.*, 1976; Rommelfanger *et al.*, 2007; Delaville *et al.*, 2012a).

### **Systeme sérotoninergique**

Parmi les noyaux sérotoninergiques, ceux du noyau du raphé, touchés à près de 50%, sont les plus affectés par le processus dégénératif associé à la MP (Kovacs *et al.*, 2003; Lang & Obeso, 2004) (Fig 47). En effet, il a été montré dans un modèle de la MP chez le rongeur, un effet synergique de ce processus dégénératif avec les dégénérescences DAergiques et noradrénergiques sur l'intensité des troubles moteurs (Delaville *et al.*, 2012b). En revanche, compte tenu des influences réciproques qu'entretiennent ces systèmes DAergiques et sérotoninergiques, il est difficile de comprendre précisément le rôle spécifique du déficit sérotoninergique dans la symptomatologie parkinsonienne. En effet, certains travaux suggèrent que les deux systèmes agissent de concert (Benloucif & Galloway, 1991; Scholtissen *et al.*, 2006) alors que d'autres proposent plutôt une relation antagoniste (Di Giovanni *et al.*, 1999; De Deurwaerdere *et al.*, 2004). Ainsi une étude a pu montrer une relation agoniste entre les systèmes DAergique et sérotoninergique puisque l'administration d'agonistes sérotoninergiques entraîne une réponse motrice similaire à celle d'agonistes DAergiques chez des rats contrôles et 6-OHDA (Scholtissen *et al.*, 2006). À l'opposé, les travaux de De Deurwaerdere et coll. (2004) révèlent que l'activité constitutive du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> inhibe de façon tonique les neurones DAergiques du mésencéphale. Ces résultats contradictoires soulignent le flou qui existe actuellement concernant la nature de l'interaction des deux systèmes.

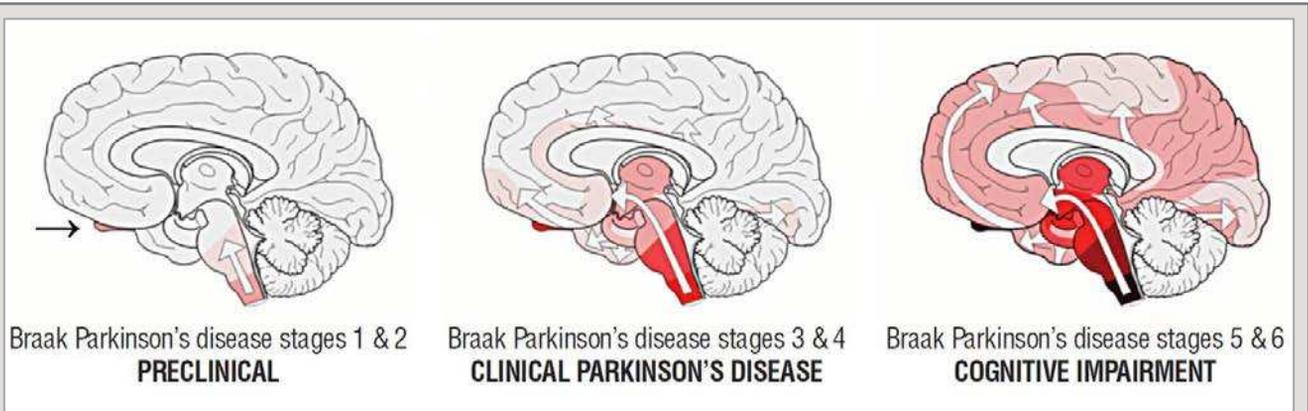
### **Systeme cholinergique**

Le système cholinergique est également touché par la dégénérescence. Les principaux noyaux cholinergiques affectés sont le noyau basal de Meynert, le PPN ainsi que le noyau subcoeruleus. La dégénérescence du système cholinergique pourrait notamment sous-tendre les troubles de l'équilibre conduisant à l'instabilité posturale, ainsi que le "freezing" de la marche (Hirsch *et al.*, 1987; Whitehouse, 1987; Karachi *et al.*, 2010; Yarnall *et al.*, 2011).

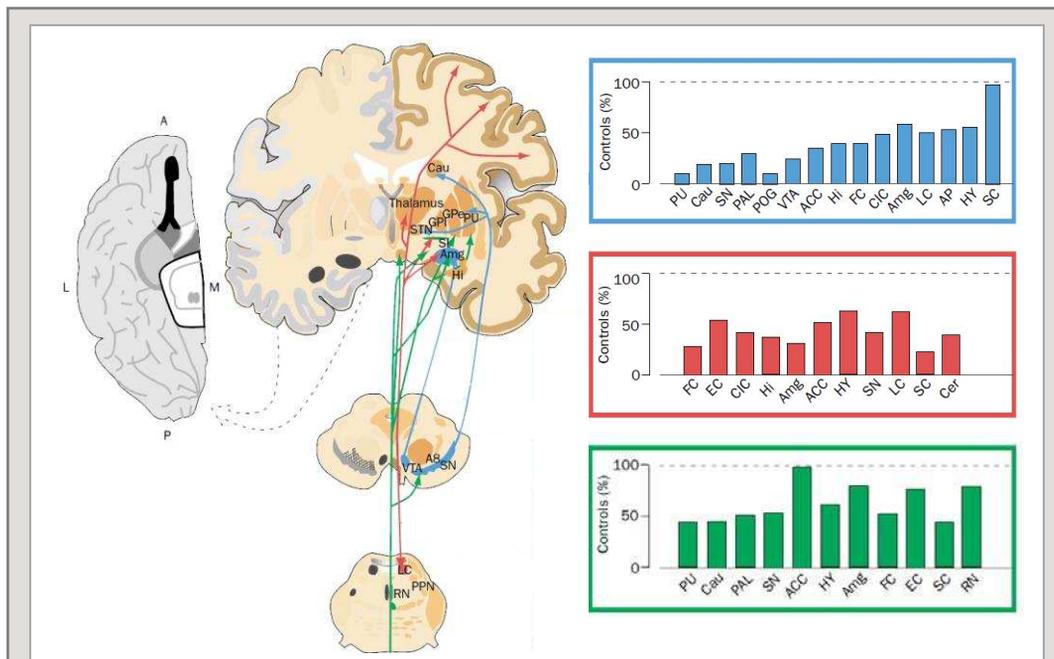
## **3. Traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson**

---

Les traitements actuels de la MP ont considérablement bénéficié des progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la MP. La stratégie thérapeutique mise en place est fonction du tableau clinique et du stade d'évolution de la maladie. Toutefois, les traitements disponibles à ce jour ne sont que symptomatiques et ne stoppent



**Figure 46. Distribution topographique des lésions histopathologiques de la MP au cours du temps.** Représentation schématique de la progression de l'atteinte du système nerveux central lors de la MP selon différents stades. Notez la présence de deux grandes phases, pré-clinique et symptomatique qui marquent l'apparition des troubles moteurs. D'après Braak et al., 2003.



**Figure 47. Représentation schématique des modifications neurodégénératives touchant le système nerveux central dans la MP.** Sur la partie gauche de la section coronale, les aires affectées par la pathologie sont marquées en noir et en nuance de gris (le noir représente les lésions sévères tandis que le gris représente les lésions plus modérées). Sur la droite est représentée l'atteinte des voies de projection des différents neurotransmetteurs monoaminergiques (bleu=dopamine; rouge=noradrénaline; vert=sérotonine). Pour la clarté de cette représentation l'atteinte du système cholinergique n'a pas été représentée. Les graphiques présentent l'étendue de la perte dopaminergique (bleu), noradrénergique (rouge) et sérotoninergique (vert) (% de contrôles normaux) dans les différents territoires de projection. SI: substance innominée; Amg: amygdale; Hi: hippocampe; A8: aire rétro-rubrale; PU: putamen; Cau: caudé; SN: substance noire; PAL: pallidum; POG: gyrus parolfactoire; VTA: aire tegmentale ventrale; ACC: noyau accumbens; FC: cortex frontal; CIC: cortex cingulaire; LC: locus coeruleus; AP: aire postrema; HY: hypothalamus; SC: moelle épinière; EC: cortex entorhinal; Cer: cervelet; RN: noyau du raphe; STN: noyau subthalamique; PPN: noyau pédonculopontin. Adapté de Lang & Obeso, 2004.

malheureusement pas le processus de dégénérescence. Nous évoquerons ici les deux stratégies thérapeutiques les plus couramment utilisées, le traitement médicamenteux et la stimulation cérébrale profonde.

### **a. Le traitement L-DOPA**

Compte tenu de l'implication de la dégénérescence des neurones DAergiques dans le processus physiopathologique de la MP, la recherche de traitement supplétif visant à combler le manque en DA, a été le premier challenge qui s'est imposé aux neurologues.

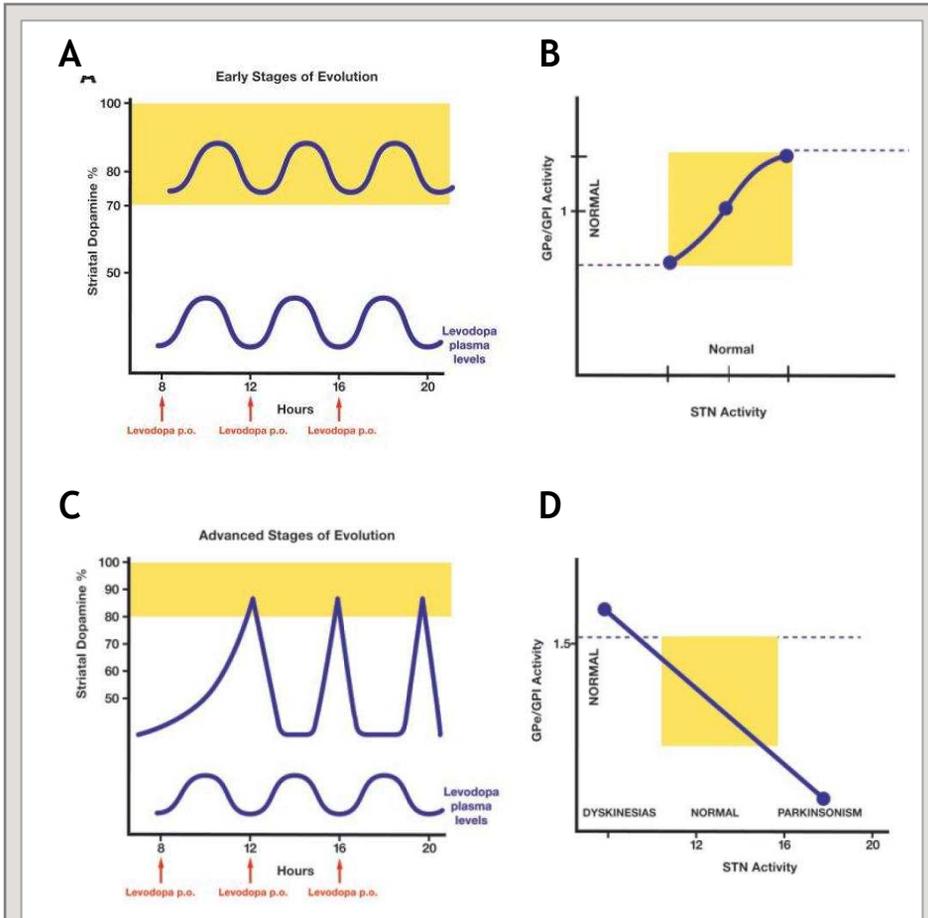
#### **Mécanisme d'action**

La DA ne passant pas la barrière hématoencéphalique, il était impossible de délivrer directement de la DA par voie périphérique. Ce problème a pu être solutionné grâce à la découverte dans les années 60 de la L-DOPA, le précurseur naturel de la DA. La L-DOPA ayant la capacité de passer la barrière hématoencéphalique, elle peut être administrée *per-os*, être transportée par le système circulatoire, puis être métabolisée dans le système nerveux central. Ainsi, sa prise quotidienne permet de synthétiser de la DA par décarboxylation de la L-DOPA *via* la DDC au niveau des terminaisons DAergiques restantes, mais également dans les neurones sérotoninergiques, les cellules gliales ou les cellules endothéliales (Juorio *et al.*, 1993; Arai *et al.*, 1995; Tsai & Lee, 1996; Tanaka *et al.*, 1999; Sampaio-Maia *et al.*, 2001).

#### **Effets thérapeutiques et indésirables du traitement L-DOPA**

La L-DOPA permet de pallier efficacement au manque de DA dans l'ensemble du cerveau et conduit ainsi à une amélioration spectaculaire de la symptomatologie motrice de la MP, et tout particulièrement de l'akinésie, de la rigidité, et plus modérément du tremblement (Cotzias *et al.*, 1969a). Les signes axiaux (comme les troubles de la posture, de la marche, le freezing) ne sont en revanche pas ou peu sensibles au traitement L-DOPA (Cotzias *et al.*, 1969a; Karachi *et al.*, 2010).

Toutefois, le traitement L-DOPA s'accompagne malheureusement de nombreux effets secondaires. Les premiers décrits sont les effets périphériques (hypotension artérielle, nausées et vomissements) qui sont liés à la formation périphérique de DA par la DDC périphérique (Larsen *et al.*, 2003; Olanow *et al.*, 2009). Afin de limiter ces effets secondaires, des inhibiteurs de la DDC qui ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique (bensérazide, carbidopa, entacapone), sont aujourd'hui couramment associés au traitement L-DOPA (Larsen *et al.*, 2003). De plus, ces inhibiteurs permettent d'amplifier la biodisponibilité de la L-DOPA au niveau cérébral et ainsi de réduire de plus de 4 fois sa posologie.



**Figure 48. Illustrations des changements fonctionnels associés à la déplétion dopaminergique aux stades précoces (A,B) et avancés (C,D) de la MP. A, Au stade précoce de la MP, la concentration en dopamine striatale oscille modérément entre chaque prise de L-DOPA, puisque un nombre suffisant d'axones nigrostriataux permet de produire une stimulation dopaminergique tonique. B, Ces faibles oscillations du tonus dopaminergique permettent une activité du NST-GPe/GPi proche de la normale. C, L'augmentation de la déplétion dopaminergique conduit à une libération discontinue de dopamine et une modification de l'activité des structures de sortie des ganglions de la base avec des oscillations en dehors de la normale (D). D'après Obeso et al., 2004.**

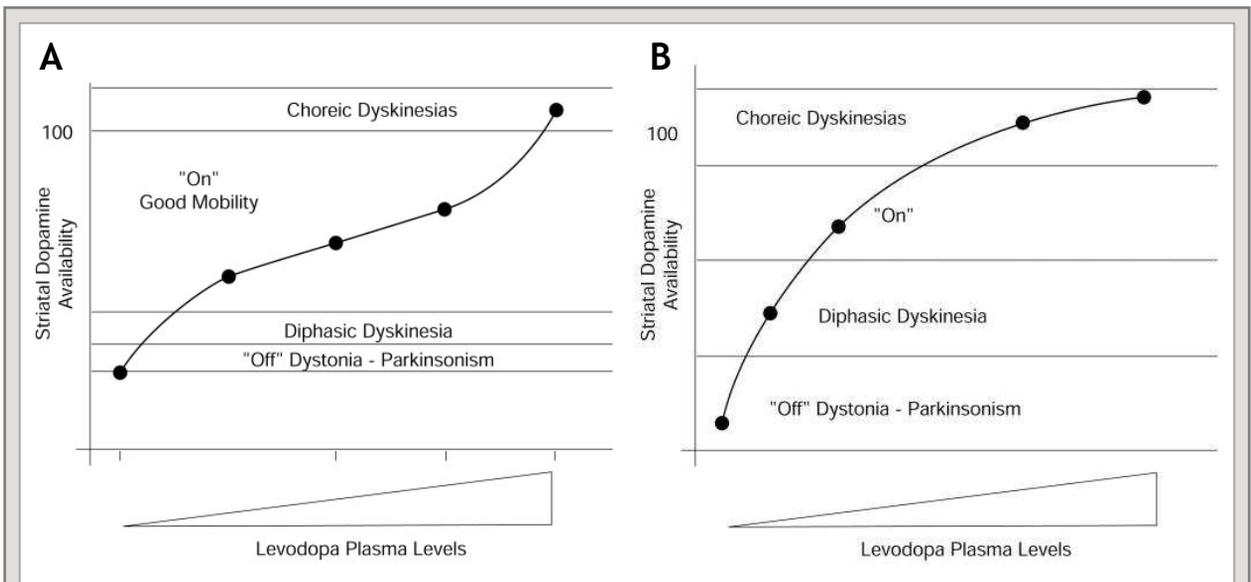
Après plusieurs années de traitement, la L-DOPA conduit également à un échappement thérapeutique marqué par l'apparition de fluctuations motrices (fluctuations *on vs. off*) et de mouvements anormaux involontaires appelés les dyskinésies (Poewe, 1994; Ahlskog & Muentner, 2001; Obeso *et al.*, 2004). Les fluctuations motrices correspondent à des variations de la fonction motrice au cours de la journée, tandis que les dyskinésies sont des mouvements anormaux involontaires, souvent de type choréique. Alors qu'en début de traitement la prise régulière de L-DOPA est efficace pendant plus de 4 heures (Olanow & Koller, 1998), cette efficacité diminue progressivement avec l'évolution de la maladie ; l'intervalle de posologie variant de 2 à 4h, les troubles moteurs parkinsoniens réapparaissent alors avant même la prise suivante (Obeso *et al.*, 2004) (Fig. 48). Les dyskinésies semblent apparaître en fonction du tonus DAergique, et sont présentes en début et fin de dose. Avec l'évolution de la maladie, la fenêtre efficace du traitement diminue, ne laissant place à des mouvements normaux et contrôlés que de façon très limitée au cours d'une journée (Obeso *et al.*, 2000; Obeso *et al.*, 2004) (Fig. 49). Ces modifications de l'efficacité du traitement avec la progression de la MP, seraient en premier lieu liées à la perte croissante des neurones DAergiques. En effet, il a pu être montré chez l'homme (Rajput *et al.*, 1997), le primate (Pearce *et al.*, 1995) et le rat (Winkler *et al.*, 2002), que l'administration de L-DOPA à des individus sains ne conduit pas à l'apparition de telles complications. Ainsi, la faible quantité de neurones DAergiques restants ne permettrait plus la conversion et un stockage suffisant de la DA néosynthétisée (Obeso *et al.*, 2004), induisant de ce fait une libération pulsatile de DA dans la fente synaptique et une action pulsatile au niveau des récepteurs DAergiques. Compte tenu du rôle primordial joué par la DA dans la régulation de l'activité des GB, cette activité DAergique anormale conduit à une dérégulation du fonctionnement des structures de sortie des GB, et au développement des fluctuations motrices et des troubles dyskinétiques (Obeso *et al.*, 2000; Olanow *et al.*, 2006) (Fig. 48 et 49).

### **b. Les agonistes dopaminergiques**

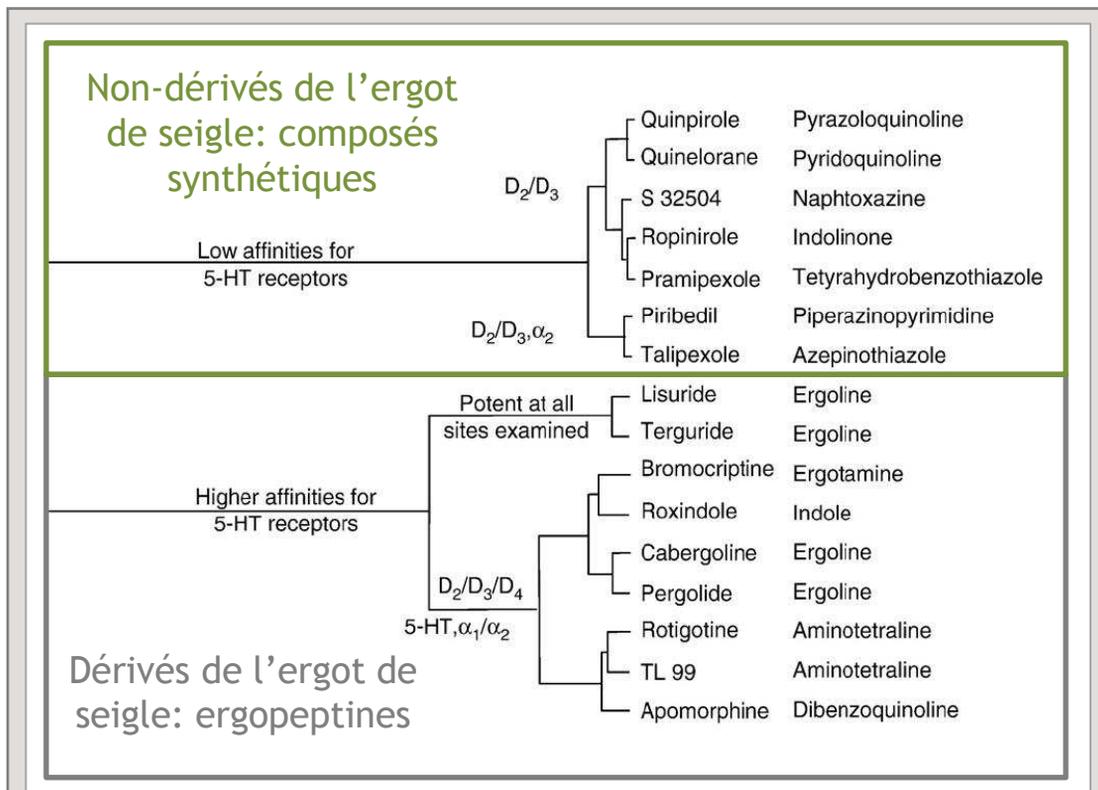
Bien que la L-DOPA soit encore aujourd'hui universellement utilisée pour traiter la symptomatologie motrice de la MP, l'échappement thérapeutique auquel elle conduit a encouragé le développement d'autres stratégies thérapeutiques, et notamment le développement des AD, qui dans les années 70 ont marqué un tournant important dans le traitement de la MP.

En fonction de leurs origines, on peut distinguer deux classes d'AD (Fig. 50 et Tableau 1, p. 16) (Millan, 2010):

- les dérivés de l'ergot de seigle ou "ergopeptines" (bromocriptine, pergoline, lisurine et cabergoline) qui possèdent, outre des propriétés DAergiques avec une forte affinité pour les RD2 et une affinité plus faible pour les RD3 et les RD1, des propriétés



**Figure 49. Modification de la réponse au traitement L-DOPA selon l'évolution de la maladie de Parkinson.** A, Dans les stades précoces de la maladie, le déficit dopaminergique est modéré et la réponse au traitement est adéquat pour une large gamme de doses. B, A un stade avancé, la déplétion dopaminergique étant plus importante, la courbe dose/réponse se déplace sur la gauche, et résulte en une plus faible gamme susceptible d'induire une réponse adéquate sur les symptômes moteurs, ce qui provoque des dyskinésies. D'après Obeso et al., 2004.



**Figure 50. Différents types d'agonistes dopaminergiques en fonction de leurs affinités pour les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques.** D'après Millan, 2010.

sérotoninergiques responsables d'effets indésirables (nausée, vomissement, hypotension, confusion, hallucination, insomnie).

- Les agonistes non dérivés de l'ergot de seigle, composés synthétiques plus récents et plus spécifiques des RD2 et RD3, qui présentent moins d'effets indésirables (quinpirole, pramipexole et ropinirole).

### **Mécanismes d'action et effets thérapeutiques**

Les AD ont l'avantage de se fixer directement sur des récepteurs DAergiques ou non-DAergiques en fonction de leurs affinités (Tableau 1, p.16). Ainsi, leur activité pharmacologique est indépendante du pool de neurones DAergiques restants.

Théoriquement, les AD présentent l'avantage d'avoir une durée d'action plus longue que la L-DOPA. Toutefois, la durée de la demi-vie dépend beaucoup de l'AD considéré (Millan, 2010). D'un point de vue clinique, les AD peuvent être utilisés : 1) en complément d'une dopathérapie, ils permettent alors de réduire les doses de L-DOPA et le risque de complication motrice (Foley *et al.*, 2004; Baker *et al.*, 2009; Olanow *et al.*, 2009; Talati *et al.*, 2009) ; 2) en monothérapie, particulièrement en début de maladie, où leur bénéfice clinique est comparable à celui d'un traitement à la L-DOPA, au moins pendant les premières années de traitement (Montastruc *et al.*, 1994; Gallagher & Schrag, 2008; Olanow *et al.*, 2009). Ainsi, 5 ans après la mise en place de la monothérapie aux AD, 34% des patients sont encore sous traitement, ce qui indique une bonne efficacité de ces drogues sur la symptomatologie motrice parkinsonienne (Rascol *et al.*, 2000; Rascol *et al.*, 2006).

De plus, des études cliniques dans les stades précoces de la MP ont montré que plus l'administration de L-DOPA est tardive dans le temps grâce à l'utilisation d'AD, plus la survenue des dyskinésies se fait tardivement (Rascol *et al.*, 2000; Baker *et al.*, 2009). Du fait de cette efficacité, l'utilisation des AD a connu un essor très rapide et fut largement préconisée dans le traitement des patients parkinsoniens.

## **4. Traitement neurochirurgical par neurostimulation**

---

### **a. Présentation**

Le recours aux thérapies chirurgicales et notamment à la stimulation haute fréquence (SHF) de structures des GB dans la MP, s'est largement développé ces dernières années. Pour expliquer le renouveau de ce traitement, il faut comprendre que l'échappement thérapeutique auquel conduit le traitement DAergique au long cours, a constitué un véritable défi thérapeutique pour les cliniciens. La nette amélioration des signes parkinsoniens suite aux chirurgies ablatives, et notamment à la pallidotomie interne, a apporté un premier élément

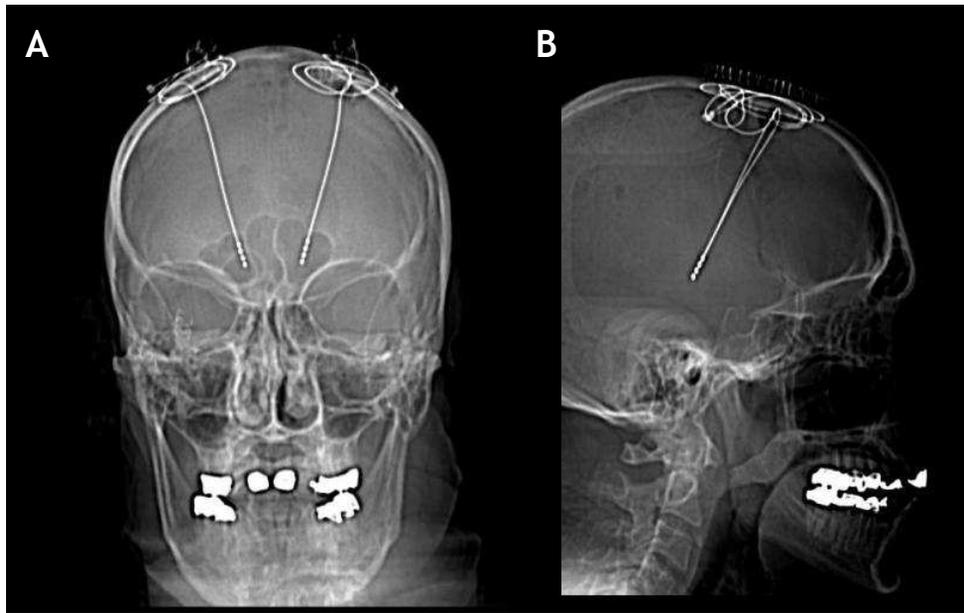


en faveur du traitement neurochirurgical (Laitinen *et al.*, 1992). Parallèlement, les progrès techniques réalisés tant au niveau de la chirurgie stéréotaxique, avec l'utilisation de microélectrodes d'enregistrement, que des nouvelles méthodes d'imagerie médicale comme l'IRM, ont permis une nette diminution des risques opératoires et des complications post-opératoires. Ces éléments ont globalement favorisé l'exploration de nouvelles voies thérapeutiques par les techniques de chirurgie.

### ***b. La stimulation haute fréquence du noyau sous-thalamique : une cible de choix***

La première cible de la SHF a été le noyau ventro-médian intermédiaire du thalamus. La stimulation chronique unilatérale à haute fréquence (130 Hz) de ce noyau a d'abord été réalisée chez des patients parkinsoniens atteints de tremblements sévères, et ayant déjà subi une thalamotomie (Benabid *et al.*, 1987). Elle s'est révélée efficace sur les tremblements parkinsoniens et essentiels avec des effets moindres sur la bradykinésie et la rigidité (Caparros-Lefebvre *et al.*, 1993; Koller *et al.*, 1997). L'efficacité de la stimulation thalamique, le fait qu'elle puisse être facilement pratiquée de façon bilatérale et qu'elle soit facilement réversible, a conduit les neurochirurgiens à favoriser cette approche par stimulation, plutôt que l'approche ablative (Nguyen & Degos, 1993; Benabid *et al.*, 1996; Schuurman *et al.*, 2000). Cependant, la stimulation thalamique n'est efficace que sur le tremblement parkinsonien et n'empêche pas l'apparition secondaire ou l'aggravation des autres signes de la maladie, ni la survenue de dyskinésies et de fluctuations motrices, chez les patients suivis au long cours. Les limites thérapeutiques de la stimulation thalamique ont donc conduit à rechercher d'autres cibles chirurgicales.

Dans la MP, le choix de la cible (noyau sous-thalamique, globus pallidus interne, thalamus, noyau pédoculopontin), bien qu'encore aujourd'hui largement débattu, s'est porté prioritairement sur le NST compte tenu des données relatives au fonctionnement des GB. En effet, il a été montré que la lésion (Bergman *et al.*, 1990) ou la stimulation (Benazzouz *et al.*, 1993) du NST permettait d'améliorer les symptômes moteurs chez des singes rendus parkinsoniens. Ces observations ont abouti il y a 20 ans à Grenoble, par la première investigation clinique de la stimulation du NST chez l'homme (Pollak *et al.*, 1993) (Fig. 51). Depuis, la SHF-NST est devenue une approche thérapeutique de choix pour le traitement des symptômes moteurs de la MP. En effet, elle permet d'améliorer l'akinésie, la rigidité et les périodes de dystonie et de tremblement (Limousin *et al.*, 1995b; Pollak *et al.*, 1996; Thobois *et al.*, 2002; Krack *et al.*, 2003). Ces effets bénéfiques sont ainsi comparables au traitement L-DOPA, mais ont l'avantage de persister au long cours et d'être facilement ajustables (Vingerhoets *et al.*, 2002). Par ailleurs, l'efficacité de la stimulation sur les troubles moteurs est telle qu'elle va permettre de réduire de façon considérable, voire de supprimer les



**Figure 51.** Images de radiographies présentant l'implantation bilatérale des électrodes de stimulation dans le noyau subthalamique d'un patient parkinsonien. A, Vue de face, B, vue de profil. On distingue à l'extrémité de l'électrode, les 4 plots de stimulation qui permettent d'adapter plus finement la localisation de la stimulation pour un effet bénéfique optimal. Source internet.

traitements DAergiques (L-DOPA et agonistes) (Moro *et al.*, 1999; Vingerhoets *et al.*, 2002) réduisant considérablement la survenue des LID (Krack *et al.*, 1997; Kleiner-Fisman *et al.*, 2006).

### **c. Mode d'action**

Bien que largement étudiés depuis la mise en évidence de l'efficacité de la SHF-NST, les mécanismes d'action de cette stimulation demeurent mal compris (cette problématique fait d'ailleurs partie des questions scientifiques de notre équipe). La similitude entre les effets produits par la SHF et par une lésion du NST a conduit à penser que la SHF pouvait avoir un effet inhibiteur sur les neurones du NST *via* un phénomène de blocage dépolariation (Benazzouz *et al.*, 1995; Beurrier *et al.*, 2001; Magarinos-Ascone *et al.*, 2002). Pourtant, certains arguments mettent en doute cette hypothèse. En effet, il a été montré que la SHF-NST (100-140Hz) pratiquée sur des tranches de cerveau de rat conduit à une excitation des neurones du NST (Lee *et al.*, 2003). De plus, des données électrophysiologiques obtenues chez le singe ont montré que la SHF du NST induisait une augmentation de l'activité des neurones du GPi, structure de projection du NST (Hashimoto *et al.*, 2003). Enfin, des études de microdialyse réalisées au sein de notre laboratoire chez le rat sain ont montré au cours de la SHF-NST une augmentation des taux de glutamate et de GABA au niveau de la SNr (Windels *et al.*, 2000), suggérant ainsi l'implication de mécanismes à la fois inhibiteurs et excitateurs.

Au final, la question de l'effet inhibiteur ou excitateur de la SHF-NST ne semble pas avoir de réponse simple. Au niveau du NST, un consensus s'accorde à dire que la SHF supprimerait l'activité spontanée et pathologique de cette structure pour la remplacer par un patron d'activité plus régulier calqué sur la stimulation elle-même (Garcia *et al.*, 2003; Garcia *et al.*, 2005). Cependant, la SHF n'affecte pas de la même façon le soma et les axones, de même que les fibres passant à travers ou à proximité de la structure stimulée (McIntyre *et al.*, 2004a). Par ailleurs, de nombreuses études comportementales, électrophysiologiques et neurochimiques montrent que les effets de la SHF sont largement dépendants des paramètres de stimulation utilisés. À basse fréquence (10-50Hz), la stimulation du NST n'améliore pas, voire aggrave les symptômes moteurs parkinsoniens (Rizzone *et al.*, 2001; Moro *et al.*, 2002) et ne permet pas de normaliser l'activité pathologique du NST, quelle que soit la valeur des autres paramètres de stimulation (Garcia *et al.*, 2005). Cette absence d'effet s'accompagne d'une absence de modification des taux de glutamate et de GABA dans la SNr et le GPe/GP chez le rat sain (Windels *et al.*, 2003). De plus, Maurice et collaborateurs ont montré que l'activité des neurones de la SNr chez des rats sains anesthésiés au cours de la SHF du NST, dépendait de l'intensité de stimulation. Pour de fortes intensités (> 80  $\mu$ A), les neurones étaient activés alors qu'ils étaient inhibés pour de faibles intensités (20-80  $\mu$ A)



(Maurice *et al.*, 2003). Ainsi, pour des paramètres classiquement utilisés en clinique humaine (130-185 Hz, 60-100  $\mu$ s, 1-3 mA), il est aujourd'hui admis que la résultante des mécanismes de la SHF du NST correspond à une inhibition des voies de sortie des GB (GPi/EP et SNr) dans laquelle l'activation de la transmission GABAergique semble jouer un rôle primordial. Des études de microdialyse menées au laboratoire chez le rat 6-OHDA ont permis d'observer qu'une SHF-NST d'une heure induisait une augmentation des taux de GABA au sein de la SNr (Windels *et al.*, 2005). La voie GABAergique pallido-nigrale semble directement impliquée dans l'inhibition de l'activité des voies de sortie induite par la SHF du NST. En effet, la lésion du GPe/GP permet de prévenir l'augmentation des taux de GABA observés dans la SNr de rats anesthésiés durant la stimulation du NST (Windels *et al.*, 2005).

Enfin, une étude très récente menée par l'équipe de Karl Deisseroth sur des rats rendus hémiparkinsoniens, semble apporter des éléments supplémentaires dans la compréhension des effets bénéfiques de la stimulation dans la MP, et plus particulièrement sur les cibles de cette stimulation, grâce à la technique d'optogénétique sur des neurones ciblés sélectivement, dans et autour du NST (Gradinaru *et al.*, 2009). Ces auteurs ont montré que la suppression de l'activité des neurones subthalamiques par optogénétique, ne conduit à aucun effet bénéfique sur le comportement locomoteur des rats. En revanche, lorsque cette technique était pratiquée de telle sorte de stimuler sélectivement les afférences de la couche V du cortex moteur vers le NST à haute fréquence (Gradinaru *et al.*, 2009), les résultats obtenus étaient spectaculaires puisque les symptômes moteurs dus à la lésion disparaissaient chez les animaux sévèrement atteints, et réapparaissaient à l'extinction de la lumière. Cette étude a ainsi permis de suggérer que les effets bénéfiques de la SHF-NST ne semblent pas passer par une inhibition directe des corps cellulaires des neurones du NST mais par une activation antidromique des fibres afférentes au NST, notamment celles passant par les neurones de la couche V du cortex cérébral.

Il semble ainsi que les effets bénéfiques de la SHF-NST passent par des mécanismes complexes, entre excitation et inhibition des fibres de passage autour du NST. Cette régulation fine permet globalement une régularisation du pattern d'activité des GB permettant au final, l'élaboration d'un comportement moteur approprié (Fig. 52). Si cette stimulation se révèle bénéfique pour le traitement de la symptomatologie motrice, elle a également permis de faire le jour sur certains troubles non moteurs de la maladie.

## **II. LES TROUBLES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON**

Bien moins reconnus au niveau clinique pendant de nombreuses années que les symptômes moteurs, les troubles non moteurs sont aujourd'hui reconsidérés du fait de leur impact sur la qualité de vie des patients (Schrug *et al.*, 2000). Ce terme regroupe une pléthore

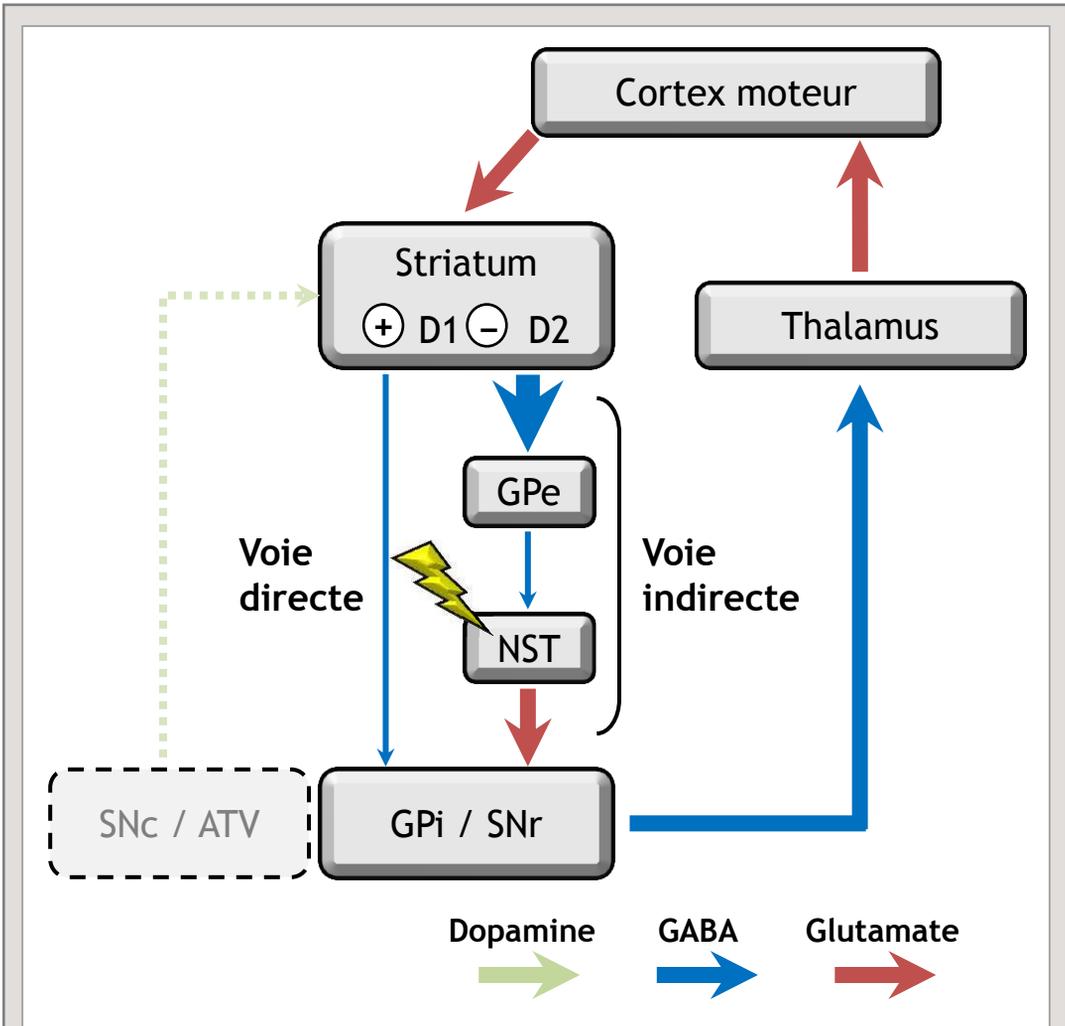


Figure 52. Proposition de l'effet anatomo-fonctionnel au sein des ganglions de la base de la stimulation haute fréquence du noyau subthalamique. ATV: aire tegmentale ventrale ; GPe: globus pallidus externe; GPi: globus pallidus interne; NST: noyau subthalamique; Snc: substance noire *pars compacta*; SNr substance noire *pars reticulata*. D'après Lang et Lozano, 1998.

d'affections, dont les troubles du sommeil, les troubles digestifs, les déficits cognitifs, les perturbations visuelles et olfactives, ainsi que les troubles neuropsychiatriques, incluant le plus souvent apathie, anxiété et dépression (Chaudhuri *et al.*, 2006; Poewe, 2008; Aarsland *et al.*, 2009b; Chaudhuri & Odin, 2010).

Dans la suite de cet exposé, je me focaliserai plus particulièrement sur les troubles neuropsychiatriques de la MP. En effet, du fait de leur importante contribution dans la détérioration de la qualité de vie des patients parkinsoniens (Schrag *et al.*, 2000; Aarsland *et al.*, 2009b), ces troubles neuropsychiatriques sont aujourd'hui largement reconsidérés au niveau diagnostique (Aarsland *et al.*, 1999; Chaudhuri *et al.*, 2006; Aarsland *et al.*, 2009a; Ardouin *et al.*, 2009; Chaudhuri & Schapira, 2009).

## **1. Les troubles neuropsychiatriques**

---

### **a. L'apathie**

#### **Un problème de définition**

Le terme apathie est un terme ancien qui provient du grec *apatheia*, qui signifie impassibilité voulue. Historiquement issu de la philosophie stoïcienne, il y décrit un état dans lequel le sage est libéré des quatre passions fondamentales du système stoïcien : tristesse (*lypè*), désir (*epithymia*), crainte (*phobos*) et plaisir (*èdonè*), et se veut donc d'un état de l'âme dont aucune émotion ne pourrait venir troubler la tranquillité, une véritable absence de passion. Au XVI<sup>e</sup> siècle, ce terme étend son sens au latin et au grec et prend la signification d'une insensibilité passive. Vers la moitié du XVIII<sup>e</sup> siècle, il devient péjoratif, désignant couramment l'absence d'activité et de réaction due à la mollesse, à un état dépressif, à une absence de volonté. Dans la 9<sup>e</sup> édition du Dictionnaire Académique (Académie française, 1992), l'apathie est définie comme une absence d'émotion ou de réaction pouvant être interprétée comme de la nonchalance ou de l'indolence. L'apathie peut aller jusqu'à un affaiblissement extrême de l'initiative et de l'activité, liée à une profonde indifférence affective.

Les différents manuels utilisés en clinique pour établir les critères diagnostiques des troubles mentaux que sont le **Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux** (DSM-IV, 2000) et la 10<sup>ème</sup> édition du bulletin de la **Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes** édité par l'Organisation Mondiale de la Santé, n'apportent pas beaucoup plus d'éléments. En effet, ils placent l'apathie, non pas comme une pathologie ou un syndrome, mais plutôt comme un sous-type de changement de la personnalité secondaire à un autre trouble médical tel que la dépression, la schizophrénie, les troubles de l'humeur ou encore les paralysies supranucléaires.



Ainsi, ces définitions de l'apathie sont inappropriées et/ou insuffisantes pour donner une place diagnostique claire à ce trouble comportemental. Afin de pouvoir lui donner sa place en tant que syndrome et évaluer l'apathie de façon pertinente en clinique, une description nosographique détaillée de cette affection a été indispensable.

### **Description nosographique**

Marin est le premier à considérer l'apathie comme un syndrome à part entière. Il la décrit comme une perte de motivation qu'il rapporte au niveau antérieur de fonctionnement du patient, en fonction de son âge et de sa culture. Selon lui, le syndrome d'apathie se manifeste à trois différents niveaux : comportemental, cognitif et émotionnel et se distingue du symptôme apathique tel qu'on peut le rencontrer dans certaines affections comme la dépression ou l'aboulie (Marin, 1991). Cette définition plus précise exclut ainsi les troubles motivationnels liés à une altération des processus cognitifs, notamment de la vigilance ou de la conscience, mais également à un déficit intellectuel (démence) ou à une dysphorie (dépression). Par la suite, Marin élaborera des critères diagnostiques du syndrome d'apathie dans **l'apathy evaluation scale** (AES) (Marin *et al.*, 1991; Marin, 1996), qui sont encore aujourd'hui une référence dans la description et dans l'évaluation clinique de ce syndrome.

Ces critères d'inclusion regroupent :

- une diminution des comportements dirigés vers un but (manque de productivité, d'efforts accomplis, d'initiatives, de persévérance, diminution de la socialisation et des activités de loisirs...).
- une diminution de la cognition orientée vers un but (manque d'intérêt, un manque du sentiment de se sentir concerné par son état de santé, son état personnel, une diminution de la valeur attribuée aux relations sociales, aux loisirs, un manque de curiosité...).
- une diminution de l'émotion accompagnant les comportements dirigés vers un but (une absence de fluctuation des affects, un émoussement affectif, une absence de réponse émotionnelle...).

Ainsi, pour Marin, la pierre angulaire du syndrome d'apathie réside dans la perte de motivation. Dans le cas contraire, elle n'est qu'un symptôme secondaire à une autre affection.

Plus tard, certains auteurs ont repris la caractérisation de l'apathie établie par Marin en y ajoutant quelques nuances. Ces travaux conduisent à une autre définition de l'apathie, qui se définit ainsi comme une perte de motivation liée à une diminution concomitante des processus comportementaux, émotionnels et cognitifs dirigés vers un but (Starkstein *et al.*, 1992; Brown & Pluck, 2000; Isella *et al.*, 2002; Levy & Czernecki, 2006). D'un point de vue



comportemental, ce syndrome se traduit ainsi par une réduction de la motivation, une perte d'intérêt et des initiatives, des émotions, et une diminution des comportements sociaux (Aarsland *et al.*, 1999; Isella *et al.*, 2002; Pluck & Brown, 2002b).

### **Echelles cliniques d'évaluation de l'apathie**

Aujourd'hui, les trois échelles les plus communément utilisées pour évaluer l'apathie sont validées, ou en cours de validation, pour être appliquées chez le malade parkinsonien (Leentjens *et al.*, 2008; Starkstein & Brockman, 2011; Lhommee *et al.*, 2012). **L'apathy scale** (AS) (Starkstein *et al.*, 1992), le **Lille Apathy Rating Scale** (LARS) (Sockeel *et al.*, 2006) et la plus récente, **l'Ardouin scale** (Ardouin *et al.*, 2009). Les deux premières échelles ont été redéfinies à partir des trois composantes décrites par Marin et son échelle AES, tandis que la dernière est plus particulièrement dédiée à l'évaluation des troubles du comportement rencontrés dans la MP pour une meilleure adaptation des traitements DAergiques.

L'**AS** se décompose en 14 items sous forme de questions réparties selon les quatre critères suivants :

A. Défaut de motivation par rapport au fonctionnement antérieur du patient ou par rapport au fonctionnement attendu pour son âge.

B. Présence d'au moins un symptôme appartenant à chacun des trois domaines ci-dessous, pendant au moins 4 semaines :

1. Réduction des comportements dirigés vers un but :

- manque de productivité,
- absence d'effort et de persévérance,
- réduction du temps passé à des activités auxquelles le sujet s'intéressait auparavant,
- absence d'initiative,
- dépendance envers les autres pour organiser/structurer une activité.

2. Réduction des processus cognitifs associés aux comportements dirigés vers un but :

- absence d'intérêt pour apprendre de nouvelles choses, faire de nouvelles expériences,
- absence de préoccupation quant à ses problèmes (personnels, fonctionnels, médicaux),
- diminution de l'importance ou de la valeur attribuée à la socialisation, aux loisirs, à la productivité, à l'initiative, à la persévérance, à la curiosité.



3. Réduction des processus émotionnels associés aux comportements dirigés vers un but :

- indifférence affective,
- absence de réaction émotionnelle aux événements positifs et négatifs.

C. Ces symptômes induisent des déficits au niveau social (e.g., retrait social), occupationnel, ainsi que dans d'autres domaines de fonctionnement.

D. Les symptômes ne résultent pas d'une détérioration intellectuelle, d'une détresse émotionnelle, ou de trouble de la vigilance.

Une autre échelle permettant d'évaluer spécifiquement l'apathie est le **LARS**. Elle aussi est basée sur les critères diagnostiques formulés par Marin. Elle se compose d'un questionnaire de 33 items repartis en 9 rubriques, correspondant aux différentes manifestations cliniques de l'apathie, en référence au dernier mois qui vient de s'écouler.

Ces rubriques sont les suivantes :

1. Activités de la vie quotidienne : réduction du nombre et de la variété des activités journalières.
2. Centres d'intérêt : réduction du nombre d'activités (type loisirs).
3. Prise d'initiatives : dépendance envers les autres pour organiser/structurer une activité.
4. Intérêt pour la nouveauté : absence d'intérêt pour de nouvelles expériences, un nouvel environnement, de nouveaux produits.
5. Efforts volontaires – Motivation : absence d'effort et de persévérance, abandon de l'activité.
6. Intensité des émotions : indifférence affective et absence de réaction émotionnelle aux événements positifs et négatifs.
7. Inquiétude : absence de préoccupation quant à ses problèmes et ceux d'autrui.
8. Vie sociale et comportement social : retrait social, pas d'initiative dans la prise de contact.
9. Capacité d'autocritique : absence de remise en question.

La réponse à chaque item est cotée de façon binaire [-1 ou +1], et les items qui ne sont pas applicables ou dont la réponse n'est pas suffisamment claire sont cotés 0. Le score obtenu s'étend de -36 à 36, et plus il est élevé, plus le patient est apathique.

Enfin, "**l'Ardouin scale**" est l'échelle d'évaluation développée à Grenoble, et en cours de validation pour la MP (Rieu *et al.*, 2012). Cette échelle est initialement décrite pour permettre



une évaluation des troubles psychiques et comportementaux de la MP, regroupés en deux groupes, les troubles dits hypodopaminergiques que sont l'apathie, l'humeur dépressive et l'anxiété, et les troubles dits hyperdopaminergiques survenant avec l'administration des traitements DAergiques (Ardouin *et al.*, 2009; Vérin, 2009; Lhommee *et al.*, 2011).

Cette échelle repose sur un entretien semi-structuré, divisé en 4 parties composées chacune de différents items :

1. Les aspects psychiques généraux : humeur dépressive, humeur (hypo)maniaque, anxiété, irritabilité-agressivité, hyperémotivité et symptômes psychotiques.
2. L'apathie : réunissant ses composantes comportementale, cognitive et émotionnelle.
3. Les fluctuations non motrices en "on" et "off".
4. Les comportements hyperdopaminergiques : hyperactivité nocturne, somnolence diurne, comportement alimentaire, créativité, bricolage, punding, comportement à risque, achats compulsifs, jeu pathologique, hypersexualité, addiction dopaminergique et enfin une cotation du fonctionnement sur un mode appétitif intégrant ses composantes comportementale, cognitive et émotionnelle.

Un score de sévérité est attribué pour chaque item, de 0 = absent ; 1 = trouble léger ; 2 = trouble modéré ; 3 = trouble marqué ; 4 = trouble sévère. Chaque niveau de gravité reprend l'intensité des manifestations essentielles de l'évaluation, complété par une notion de fréquence des troubles (jamais, souvent, la plupart du temps, constamment). Une grille récapitulative permet de rassembler tous les scores obtenus et de visualiser un profil comportemental (Fig. 53).

### **Prévalence**

En utilisant l'Inventaire Neuropsychiatrique, outil développé afin d'évaluer la présence de troubles neuropsychiatriques chez les patients souffrant de démence, Aarsland et collaborateurs estiment que sur une population de 139 patients parkinsoniens, 16,5 % présentent une apathie (Aarsland *et al.*, 1999). Le groupe de Levy et coll. estime sur un groupe de 40 patients que 33% présentent une apathie (Levy *et al.*, 1998).

Les études utilisant l'AES ou la version abrégée de Starkstein, l'AS, trouvent généralement des estimations plus élevées, avec en moyenne, plus de 40% d'apathie chez les patients parkinsoniens. Ainsi, selon les études, l'apathie est estimée à 35% sur une cohorte de 45 patients parkinsoniens (Pluck & Brown, 2002a) ; 42% des 50 patients examinés par l'étude de Starkstein (1992) ; 51% des 80 patients parkinsoniens pour l'étude de Kirsch-

ECMP :	a) MP de novo					b) 1 an plus tard				
<b>I - Évaluation psychique</b>										
1) Humeur dépressive	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
2) Humeur (hypo)maniaque	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
3) Anxiété	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
4) Irritabilité, agressivité	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
5) Hyperémotivité	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
6) Symptômes psychotiques	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>II - Fonctionnement sur le mode apathique</b>										
Mode apathique	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>III - Fluctuations non motrices (on - off)</b>										
1) ON	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
2) OFF	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>IV - Comportements hyperdopaminergiques</b>										
1) Hyperactivité nocturne	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
2) Somnolence diurne	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
3) Comportement alimentaire	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
4) Créativité	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
5) Bricolage	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
6) Punding	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
7) Comportement à risque	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
8) Achats compulsifs	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
9) Jeu pathologique	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
10) Hypersexualité	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
11) Addiction dopaminergique	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Mode appétitif	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4

**Figure 53. Exemple d'évaluation comportementale selon l'échelle Ardouin a) chez un patient de novo et b) chez le même patient 1 an plus tard. D'après Ardouin et al. 2009.**

Darrow (2006) ; 43 à 70% selon le cut-off utilisé des 30 patients évalués de l'étude contrôlée de Isella et coll. (2002) en utilisant un questionnaire de 16 items au lieu de 14.

En utilisant l'outil d'évaluation qu'est le LARS, l'équipe de Lille considère qu'une apathie est présente chez 29% des patients d'une cohorte de 159 malades. Cette étude a été réalisée avec des patients à différents stades d'évolution de la MP, et prend également en compte la démence (Sockeel *et al.*, 2006).

Au final, la fréquence de l'apathie varie selon les échelles et les populations étudiées, de 16,5 à 70% dans la MP (Leentjens *et al.*, 2008; Aarsland *et al.*, 2009b). Ainsi en moyenne, la prévalence de l'apathie dans la MP est évaluée à 40-50% (Sockeel *et al.*, 2006; Lhommee *et al.*, 2011; Starkstein & Brockman, 2011).

De ce fait, l'apathie constitue l'une des manifestations neuropsychiatriques les plus fréquentes de la MP et met en avant l'existence de déficits motivationnels importants au sein de cette pathologie.

### ***b. La dépression "parkinsonienne"***

#### ***Définition***

Les états dépressifs ont d'abord été interprétés comme réactionnels à l'annonce du diagnostic de la MP (Warburton, 1967). De plus, ces états dépressifs sont difficilement détectables, car masqués par d'autres manifestations de la MP telles que le ralentissement psychomoteur ou les troubles du sommeil (Gotham *et al.*, 1986; Fenelon, 1997). Ce n'est qu'avec la mise en place des traitements efficaces sur la symptomatologie motrice que cette dépression a pu être révélée comme faisant partie intégrante de la MP. Il semble que ce trouble thymique présente des caractéristiques spécifiques dans la MP, puisqu'il peut être décrit par une tristesse de l'humeur, une fatigue mentale et physique, une anxiété, une irritabilité, un pessimisme sur l'avenir, moins de culpabilité, d'autocritique et plus d'apathie que dans une dépression majeure classique (Gotham *et al.*, 1986; Myslobodsky *et al.*, 2001; Alves *et al.*, 2004; Ardouin *et al.*, 2009; Lou, 2009). De plus, même si des idées suicidaires sont présentes, le taux de suicide chez les patients parkinsoniens n'est pas plus élevé que dans la population générale, alors même que la prévalence d'un état dépressif est plus importante (Stenager *et al.*, 1994; Myslobodsky *et al.*, 2001). Certains auteurs parlent alors de troubles dépressifs atypiques (Schiffer *et al.*, 1988; Cummings, 1992).

#### ***Prévalence***

Selon les études, la prévalence de ce trouble varie considérablement, de 2,7 à 90% (Reijnders *et al.*, 2008; Gallagher & Schrag, 2012). Une revue systématique portant sur 36 études de la littérature ayant évalué la prévalence des troubles dépressifs dans la MP, révèle



une dépression majeure chez 17% des patients, une dépression mineure chez 22%, une dysthymie dans 13% et une dépression cliniquement significative chez 35% des patients (Cummings & Masterman, 1999; Weintraub *et al.*, 2003; Lieberman, 2006; Reijnders *et al.*, 2008 ; Aarsland *et al.*, 2011).

### **c. Apathie et dépression**

Le fait que l'apathie fasse partie intégrante des critères diagnostiques de la symptomatologie dépressive, peut rendre difficile le positionnement nosographique de l'apathie vis-à-vis de la dépression au sein de la MP. Cependant, certains des critères diagnostiques peuvent être imputés de façon spécifique à l'un ou l'autre de ces deux syndromes et montrent qu'ils évoluent dans deux dimensions distinctes. Ainsi, la dépression regroupe certains traits que l'on ne retrouve pas dans le syndrome d'apathie, comme la mélancolie, les insomnies ou hypersomnies, les sentiments d'inutilité et de culpabilité et les idées suicidaires. Un patient parkinsonien apathique ne présentera aucune souffrance morale, pensée pessimiste ou négative, et aucune envie suicidaire n'est déclarée (Marin, 1990; Richard, 2007).

Ainsi, bien que la survenue de l'apathie et de la dépression soit souvent concomitante comme c'est le cas chez 12 à 40% des patients parkinsoniens, ces deux troubles ont néanmoins pu être retrouvés indépendamment chez de nombreux patients parkinsoniens. En effet, en fonction des études, 5 à 30% des patients peuvent présenter une apathie en absence de dépression, ou à l'inverse une dépression en absence de symptôme apathique (Starkstein *et al.*, 1992; Aarsland *et al.*, 1999; Isella *et al.*, 2002; Kirsch-Darrow *et al.*, 2006; Dujardin *et al.*, 2007). De plus, les facteurs neuropsychologiques auxquels elles sont corrélées sont différents (Kuzis *et al.*, 1999; Pluck & Brown, 2002b; Starkstein *et al.*, 2005; Kirsch-Darrow *et al.*, 2006). Dans l'échelle d'évaluation du LARS, aucune interaction n'est retrouvée entre les facteurs apathie et dépression selon les différents items évalués (Sockeel *et al.*, 2006). D'autres études apportent des éléments en faveur d'une distinction dimensionnelle entre la dépression et l'apathie, comme l'anhédonie qui n'est pas ou peu retrouvée chez des patients apathiques ne présentant pas de trouble dépressif (Starkstein & Leentjens, 2008). De plus, aucune corrélation n'est retrouvée entre la présence d'anhédonie et d'apathie chez les patients parkinsoniens (Leentjens *et al.*, 2008). En clinique, il semble exister une confusion entre les termes « absence d'émotion » et « absence d'expression/de réponse émotionnelle ». Cette dernière expression semble refléter de façon plus objective certains des symptômes observés dans l'apathie (Starkstein & Leentjens, 2008).



## **d. L'anxiété**

### **Définition**

L'anxiété fait également partie du tableau des manifestations cliniques des troubles neuropsychiatriques et impacte aussi de façon non négligeable la qualité de vie des patients (Marinus *et al.*, 2002; Tan *et al.*, 2004). Dans la MP, elle se caractérise généralement par un trouble anxieux généralisé, des attaques de panique, une phobie sociale et une agoraphobie (Walsh & Bennett, 2001; Aarsland *et al.*, 2009b; Leentjens *et al.*, 2011). Ce trouble a longtemps été associé aux symptômes dépressifs (Richard *et al.*, 1996), et bien qu'il existe une corrélation très forte entre les deux syndromes (Henderson *et al.*, 1992; Menza *et al.*, 1993b), elle peut apparaître chez certains patients de façon indépendante (Liu *et al.*, 1997; Negre-Pages *et al.*, 2010).

### **Prévalence**

Un état anxieux est retrouvé chez plus de 40% des malades parkinsoniens (Menza *et al.*, 1993b; Richard, 2005; Pontone *et al.*, 2009). Au sein de cet état anxieux, 7 à 30% des patients souffrent d'états de panique (Lauterbach *et al.*, 2003), plus de 11% de troubles anxieux généralisés (Lauterbach *et al.*, 2003) et 13% de phobies (Pontone *et al.*, 2009) dont 8 à 15% sont plus spécifiquement des phobies sociales (Stein *et al.*, 1990; Pontone *et al.*, 2009).

## **e. Conclusion**

Globalement, il semble que l'apathie, la dépression et l'anxiété sont les principales affections neuropsychiatriques rencontrées dans la MP. Leurs prévalences, mais aussi leurs répercussions sur la qualité de vie des patients montrent que la MP ne peut plus être considérée uniquement comme une maladie motrice, mais également comme une véritable maladie neuropsychiatrique (Agid *et al.*, 2003; Chaudhuri & Schapira, 2009; Chaudhuri & Odin, 2010). Dans la suite de mon exposé, je présenterai l'évolution dans le temps des troubles psycho-comportementaux, à différentes étapes clés de la MP. Ces observations nous apporteront des éléments indispensables à la compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu.

## **2. Les troubles neuropsychiatriques au cours de la maladie de Parkinson**

---

### **a. La phase prodromique ou prémotrice**

Durant cette phase, bien que le processus dégénératif ait débuté, les signes moteurs de la MP ne sont pas encore présents (Braak *et al.*, 2003). Toutefois, des études rétrospectives ont permis de décrire certains éléments communs à la personnalité des patients avant le début



des troubles moteurs. Ces personnes sont alors décrites comme introverties, avec une rigidité émotionnelle et comportementale et un manque d'affect (Todes & Lees, 1985; Ishihara & Brayne, 2006). En 1983, Poewe et son équipe, décrivent chez 28 patients parkinsoniens, une tendance au contrôle émotionnel, à la dépression, à l'introversion et un manque de flexibilité comme traits de personnalité pré-morbides (Poewe *et al.*, 1983). Ce type de personnalité est également décrit par l'étude de Hubble (1993). De plus, d'autres travaux décrivent les patients parkinsoniens comme scrupuleux des lois, consacrant plus de temps aux activités familiales et domestiques, et faisant preuve d'autocontrôle et une attitude moins encline à la recherche de nouveautés que les sujets contrôles (Menza *et al.*, 1990; Menza *et al.*, 1993a; Kaasinen *et al.*, 2001). De plus, la recherche de drogues et l'addiction aux substances d'abus est moins élevée dans la population pré-parkinsonienne que dans la population générale (Chaudhuri *et al.*, 2006; Dagher & Robbins, 2009). Un lien avec la DA a été envisagé par Cloninger (1987), qui a formulé l'hypothèse que le trait de personnalité de recherche de nouveauté était liée à une augmentation de la libération de DA plus importante lors de la présentation des stimuli gratifiants ou d'un événement nouveau. Cette hypothèse a été confirmée par des études de neuroimagerie chez l'homme, où une corrélation entre la recherche de la nouveauté et la libération de DA en réponse à des drogues stimulantes a pu être révélée (Leyton *et al.*, 2002). De plus, le déficit de recherche de nouveauté et de récompense a pu être corrigé chez de jeunes patients parkinsoniens par l'administration d'AD (Bodi *et al.*, 2009). Ces données suggèrent ainsi que ces traits de personnalité parkinsonienne pourraient être liés à un état d'hypodopaminergie.

En revanche, la plupart des études qui se sont intéressées à ces traits de personnalité sont des études rétrospectives qui comportent un biais expérimental car elles sont basées sur des interviews à posteriori des familles de patients, et dont les résultats sont finalement difficiles à interpréter (Ishihara & Brayne, 2006). De plus, d'autres études contrôlées ne retrouvent pas clairement ces traits de personnalité pré-morbides (Glosser *et al.*, 1995; Jacobs *et al.*, 2001) ni de corrélation entre l'introversion et la MP (Pluck & Brown, 2002a). Ces données ont ainsi lancé une controverse sur ce concept de traits de personnalité pré-morbides communs de la MP et suggèrent également que ces caractéristiques ne seraient pas un point d'entrée inévitable de la maladie.

Un autre facteur de risque qui précède l'apparition des symptômes moteurs chez plus de 20 à 30% de patients parkinsoniens est la survenue de dépression ou d'épisode dépressif (Lieberman, 2006; Aarsland *et al.*, 2011). Ainsi, une étude portant sur 105 416 personnes de 1985 à 2000, révèle que sur les 338 cas de patients parkinsoniens, 9,2% ont eu un épisode dépressif dans leur histoire, contre 4% pour le reste des sujets de cette étude (Leentjens *et al.*, 2003a). Des études ont également révélé la présence d'un état de fatigue dans les stades précoces de la MP avec une prévalence allant de 32 à 58%, état qui se caractérise par une



fatigue physique et mentale, associée à une réduction des activités qui traduit une diminution de l'état motivationnel général (Lou *et al.*, 2001; Aarsland *et al.*, 2009b). Bien que l'apathie ne fasse pas partie de ce tableau prodromal, les ressemblances phénoménologiques entre ces deux troubles suggèrent un lien entre les deux. Ainsi, la fatigue ressentie par les patients aux stades précoces de la MP, évoluerait progressivement vers une apathie (de la Fuente-Fernandez, 2011). Enfin, l'anxiété est également un des facteurs qui semblent pouvoir s'observer avec une plus grande prévalence chez les patients parkinsoniens à des stades précoces de la MP par rapport à la population générale. En effet, une étude récente suggère la survenue d'un trait de personnalité anxieux comme facteur de risque de la survenue d'une MP (Bower *et al.*, 2010) et que ce trouble peut précéder la survenue des troubles moteurs (Ishihara & Brayne, 2006; Bower *et al.*, 2010; Dissanayaka *et al.*, 2010).

Ainsi, l'ensemble de ces caractéristiques révèle qu'à des stades précoces de la MP, alors même que les troubles moteurs ne sont pas encore déclarés, les troubles neuropsychiatriques sont déjà présents et pourraient être considérés comme des facteurs précoces au développement d'une MP.

### ***b. Début des symptômes moteurs : le patient "de novo"***

A ce stade du diagnostic, les patients parkinsoniens sont atteints d'un point de vue psychiatrique par des symptômes apathiques, dépressifs et anxieux ainsi que de troubles du sommeil (Aarsland *et al.*, 2009a). Ces troubles du comportement ne peuvent ainsi pas être confondus avec des effets secondaires des traitements DAergiques, puisque ceux-ci n'ont pas encore été administrés.

A ces stades, un certain nombre d'études suggère que ces symptômes ne résultent pas de la difficulté psychologique de vivre avec les problèmes moteurs de la maladie ou de l'annonce de la maladie. En effet, il n'existe pas ou peu de corrélation entre ces troubles neuropsychiatriques et la sévérité des symptômes moteurs, de même que la forte prévalence de symptômes dépressifs et apathiques observés dans la MP n'est pas retrouvée dans d'autres maladies motrices (Richard *et al.*, 1996; Isella *et al.*, 2002; Pluck & Brown, 2002a; Aarsland *et al.*, 2009a; Pedersen *et al.*, 2009b).

Ainsi l'ensemble de ces données suggère clairement que la dépression, l'anxiété et l'apathie ne sont pas le reflet d'une réaction psychologique face à la maladie, mais forment une véritable entité neuropsychiatrique intrinsèquement liée au processus pathologique de la MP.



### **c. Influence des traitements dopaminergiques**

Une fois le diagnostic de la MP établi, les patients reçoivent des agents DAergiques, L-DOPA ou AD, pour traiter en première intention les symptômes moteurs de la maladie. De manière intéressante, il semble que selon la concentration intracérébrale en DA, on puisse décrire des fluctuations comportementales, passant d'une dépression à de l'euphorie. Ainsi, en parallèle des fluctuations motrices, peuvent apparaître des fluctuations thymiques, avec des troubles de l'humeur et du comportement (Maricle *et al.*, 1995), caractérisés par des états d'euphorie et une hyperactivité en période "on", suivis en période "off", d'une dysphorie, de fatigue, de dépression, d'apathie et d'anxiété (Nissenbaum *et al.*, 1987; Richard *et al.*, 2001; Czernecki *et al.*, 2002; Witjas *et al.*, 2002; Funkiewiez *et al.*, 2003; Lhomme *et al.*, 2012). Ces effets, et notamment la dégradation de l'humeur en période "off", pourraient être interprétés comme une réaction psychologique du patient aux fluctuations de son état moteur ("je ne vais pas bien, donc je ne me sens pas bien"). Pourtant, Cantello et coll. (1986) ont montré que ces fluctuations de l'humeur ne survenaient pas chez un groupe de patients contrôles atteints d'arthrite rhumatoïde chronique présentant également des fluctuations motrices. Ces résultats suggèrent donc que ces fluctuations thymiques sensibles au traitement DAergique seraient associées à un processus physiopathologique propre à la MP.

#### **Sur l'apathie**

De nombreuses études se sont intéressées aux effets des traitements DAergiques sur le syndrome d'apathie. En premier lieu, si on associe la fatigue à un trouble apathique atypique et précoce, quelques études révèlent un effet bénéfique du méthylphénidate, un inhibiteur de la recapture de la DA et de la NA (Mendonca *et al.*, 2007), et du traitement L-DOPA (Czernecki *et al.*, 2002; Lou, 2009). Le syndrome d'apathie à proprement parlé semble également sensible aux traitements DAergiques puisque l'administration de bromocriptine, un agoniste des RD2/RD3 et antagoniste D1, permet d'atténuer la sévérité de ce trouble (Marin *et al.*, 1995). De même, des études plus récentes ont également montré que l'administration de Ropinirole ou de Pramipexole pouvait améliorer l'état apathique dans la MP (Czernecki *et al.*, 2008; Leentjens *et al.*, 2009).

#### **Sur la dépression "parkinsonienne"**

Le traitement classique de la dépression repose en majorité sur l'administration d'un ISRS, et en moindre mesure sur les agents tricycliques (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline). L'efficacité de ces agents sur la symptomatologie dépressive des patients parkinsoniens se révèle inconstante, en partie du fait que peu d'études aient été réalisées avec un nombre suffisant de sujets et avec un protocole expérimental adéquat (Seppi *et al.*, 2011; Gallagher & Schrag, 2012). Il est cependant



rapporté lors d'études randomisées en double aveugle, que la Sertraline (ISRS) et la Désipramine (tricyclique) ont un effet positif sur les troubles dépressifs dans la MP (Barone *et al.*, 2006; Devos *et al.*, 2008), alors que le Citalopram (ISRS) n'a pas montré de réelle efficacité par rapport au placebo (Leentjens *et al.*, 2003b; Devos *et al.*, 2008). Enfin, les trois études de méta-analyse publiées sur le sujet concluent finalement qu'une action spécifique sur la recapture de la sérotonine ne présenterait pas, ou peu, d'effets thérapeutiques dans la MP (Weintraub *et al.*, 2005a; Miyasaki *et al.*, 2006; Skapinakis *et al.*, 2010).

A l'inverse, les AD semblent avoir des effets bénéfiques très significatifs sur ce trouble de l'humeur (Seppi *et al.*, 2011). Une étude multicentrique, randomisée en double aveugle a notamment montré l'effet bénéfique du Ropinirole dans le traitement de la dépression chez les malades parkinsoniens (Pahwa *et al.*, 2007). Ce résultat a pu être confirmé par la suite (Rektorova *et al.*, 2008). Un autre AD, le Pramipexole, à forte affinité D3, s'est révélé efficace sur la dépression dans de nombreuses études (Lemke *et al.*, 2005; Barone *et al.*, 2006; Leentjens *et al.*, 2009; Barone, 2010). Enfin, une étude multicentrique randomisée, comparant les effets de l'administration de Pramipexole ou de la Sertraline sur la dépression, montre un effet bénéfique de ces deux types de traitements, avec toutefois une efficacité supérieure du Pramipexole (Barone *et al.*, 2006).

### **Sur l'anxiété**

Malgré le peu d'études sur l'anxiété, il semble que les troubles anxieux répondent favorablement aux traitements DAergiques (Chaudhuri & Schapira, 2009). En effet, une augmentation de l'anxiété pouvant aller jusqu'à des attaques de panique, est principalement observée en "off" et peut être très rapidement traitée par l'administration de L-DOPA ou d'AD (Vazquez *et al.*, 1993; Maricle *et al.*, 1995; Lhomme *et al.*, 2012). De plus, il semble également que le Ropinirole puisse avoir un effet bénéfique sur ce trouble, comme l'indique l'étude de Rektorova et coll. (2008).

### **d. Les troubles neuropsychiatriques post-opératoires**

Comme nous avons pu le voir, l'apparition des dyskinésies et de fluctuations motrices, a conduit au développement de nouvelles approches thérapeutiques, dont la SHF-NST (Limousin *et al.*, 1995a). L'efficacité de cette stimulation sur les troubles moteurs parkinsoniens a permis aux neurologues de diminuer, voire de supprimer la posologie médicamenteuse post-opératoire (Krack *et al.*, 2003). En revanche, après une période variable, on voit réapparaître des troubles neuropsychiatriques chez ces patients parkinsoniens stimulés, (Houeto *et al.*, 2002b; Funkiewiez *et al.*, 2004b; Agid *et al.*, 2006; Drapier *et al.*, 2006; Czernecki *et al.*, 2008; Le Jeune *et al.*, 2010; Thobois *et al.*, 2010; Kirsch-Darrow *et al.*, 2011).



### **Apathie**

En clinique, l'apparition d'un syndrome apathique est fréquemment observé suite à la mise en place de la SHF-NST (Czernecki *et al.*, 2002; Houeto *et al.*, 2002a; Funkiewiez *et al.*, 2004a; Drapier *et al.*, 2006; Le Jeune *et al.*, 2009; Thobois *et al.*, 2010; Kirsch-Darrow *et al.*, 2011). Sur une cohorte de 63 patients, Thobois et coll. (2010) montrent que la probabilité de la survenue d'une apathie augmente progressivement au cours du temps suite à la mise en place de la SHF-NST et à une forte diminution des traitements DAergiques. Cette probabilité peut atteindre 54% à 5 mois post-stimulation, résultats confirmés par l'étude de Kirsch-Darrow et coll. (2011) (Fig. 54A).

### **Dépression**

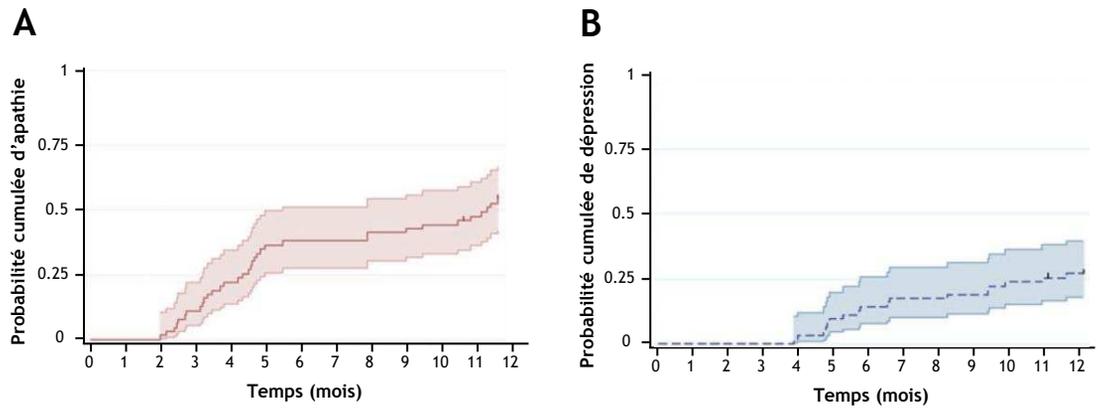
Les études ayant porté sur les modifications post-opératoires de l'humeur ont rapporté des résultats contradictoires. Soit la stimulation n'entraîne aucune modification ou amélioration des scores moyens des populations étudiées dans les échelles de dépression (Ardouin *et al.*, 1999; Funkiewiez *et al.*, 2003; Funkiewiez *et al.*, 2004a; Witt *et al.*, 2008; Volkmann *et al.*, 2010); soit à plus ou moins long terme, elle conduit à une dépression sévère (Ardouin *et al.*, 1999; Berney *et al.*, 2002; Funkiewiez *et al.*, 2004a; Thobois *et al.*, 2010; Strutt *et al.*, 2012). Ainsi, tout comme l'apathie, la probabilité de la survenue d'un état dépressif augmente progressivement en post-opératoire jusqu'à atteindre 25% à 12 mois post-opératoire (Thobois *et al.*, 2010) (Fig. 54B).

### **Anxiété**

Les travaux qui se sont intéressés aux manifestations anxieuses suite à la mise en place de la SHF-NST sont moins nombreux. La prévalence de l'anxiété semble toutefois plus importante chez des patients parkinsoniens stimulés par rapport à des patients sans stimulation (Houeto *et al.*, 2002b), mais elle semble être plus particulièrement liée à la peur de l'arrêt du stimulateur. Des études plus récentes montrent des effets plus complexes. En effet, Thobois et coll. (2010) montrent que les niveaux d'anxiété, à l'instar de l'apathie et de la dépression, augmentent progressivement suite à la mise en place de la SHF-NST et la réduction des traitements DAergiques. Enfin, une étude longitudinale à 6 mois post-opératoire, indique une augmentation du score global d'anxiété par rapport aux patients sous traitement DAergique (Strutt *et al.*, 2012).

### **e. Hypothèses cliniques**

Ces dernières années, la résurgence de ces troubles neuropsychiatriques post-opératoires a conduit à la confrontation de différentes hypothèses qui sont au cœur de



**Figure 54.** Probabilité d'apparition d'une apathie (A) et d'une dépression (B) suite à la mise en place de la stimulation du noyau subthalamique et la diminution du traitement dopaminergique. Adapté de Thobois et al. 2010.

nombreux débats sur le plan scientifique international. Ainsi, à partir des observations cliniques, deux principales hypothèses ont pu être formulées :

- des effets propres de la stimulation sur les zones non motrices du NST (Mallet *et al.*, 2007), qui pourraient interférer avec le bon fonctionnement des circuits limbiques et induiraient *per se* des troubles de l'humeur et des déficits motivationnels (Drapier *et al.*, 2006; Mallet *et al.*, 2007; Drapier *et al.*, 2008; Le Jeune *et al.*, 2009).
- la diminution du traitement DAergique post-opératoire qui ne compenserait plus le manque de DA en dehors des circuits moteurs et favoriserait l'apparition de la symptomatologie psycho-comportementale (Marin *et al.*, 1995; Krack *et al.*, 2002; Lhomme *et al.*, 2007; Czernecki *et al.*, 2008; Thobois *et al.*, 2010).

Du fait que la corrélation entre le niveau d'apathie post-opératoire et la diminution du traitement DAergique ne soit pas clairement établie (Castelli *et al.*, 2006; Drapier *et al.*, 2006; Porat *et al.*, 2009; Thobois *et al.*, 2010; Kirsch-Darrow *et al.*, 2011), l'hypothèse d'un lien causal entre la SHF-NST et la survenue de l'apathie et des troubles neuropsychiatriques associés a été envisagée (Drapier *et al.*, 2006; Le Jeune *et al.*, 2009; Temel *et al.*, 2009). De plus, une étude en TEP a montré chez des patients parkinsoniens que la SHF-NST entraîne une difficulté à reconnaître des expressions faciales, plus particulièrement celles exprimant des émotions négatives comme la peur, la tristesse ou la colère, et que ce dysfonctionnement est associé à une modification de l'activité des structures limbiques et associatives, avec notamment une hypoactivité du cortex cingulaire antérieur (Le Jeune *et al.*, 2010). Toutefois dans cette étude la réduction du traitement DAergique post-opératoire ne permet pas encore une fois de préjuger d'une implication directe de la stimulation. Par ailleurs, il a également été montré dans un modèle rongeur que la SHF-NST pouvait induire des comportements de type dépressif en modulant la fonction sérotoninergique (Temel *et al.*, 2007).

L'hypothèse DAergique repose également sur différents éléments. Bien qu'aucune corrélation n'ait pu être établie entre la diminution du traitement DAergique et les troubles neuropsychiatriques, les travaux de Thobois *et coll.* (2010) révèlent une augmentation progressive de ces troubles post-opératoires, ainsi qu'une modification de la neurotransmission DAergique dans les territoires mésolimbiques plus importante chez les patients apathiques, dépressifs et anxieux. En outre, la stimulation aiguë aurait plutôt des effets psychotropes (Krack *et al.*, 2001; Funkiewiez *et al.*, 2003; Mallet *et al.*, 2007) ou pro-impulsifs (Frank *et al.*, 2007; Ballanger *et al.*, 2009). Des études qui se sont intéressées aux fluctuations non motrices en comparant les périodes "on" et "off" de la SHF-NST, montrent une influence positive sur les troubles de l'humeur (Czernecki *et al.*, 2005; Lhomme *et al.*, 2012). Ces effets s'accordent donc mal avec un impact négatif direct de la stimulation sur les troubles neuropsychiatriques concernés. Enfin, il a également été montré que



l'administration de faibles doses de L-DOPA (Krack *et al.*, 2003), d'AD (Czernecki *et al.*, 2008), ou l'augmentation des traitements DAergiques (Thobois, 2010), permet de réduire, voire de traiter les troubles neuropsychiatriques post-opératoires.

### **f. Conclusion**

En définitive, nous avons pu voir que les symptômes de l'apathie, de l'anxiété et de la dépression sont présents à l'aube de la MP, avant même l'apparition des symptômes moteurs. Suite à la mise en place des traitements DAergiques, ces troubles semblent diminuer voire disparaître, laissant parfois la place à des troubles hyperdopaminergiques avec des comportements appétitifs pathologiques (pour revue, voir Ahlskog, 2011). En revanche, lors de la mise en place de la SHF-NST, qui permet une réduction de la posologie des traitements DAergiques, les symptômes psycho-comportementaux réapparaissent mais peuvent être en partie traités par de faibles quantités de L-DOPA ou d'agonistes. La survenue précoce de ces troubles, dès les phases prodromale et *de novo*, suggère un dysfonctionnement spécifique lié à la MP, et non à des effets secondaires de la SHF-NST ou du traitement DAergique (bien que leur contribution ne soit pas écartée). De plus, le fait que ces troubles soient présents uniquement en absence de traitement DAergique (prodromale, *de novo*, post-opératoire), montre un lien possible avec un hypofonctionnement du système DAergique.

## **3. Cadre physiopathologique des troubles neuropsychiatriques de la maladie de Parkinson**

---

Ainsi, ces troubles psycho-comportementaux pourraient être sous-tendus par la dégénérescence du système DAergique. Comme j'ai pu le présenter précédemment, le système DAergique mésocorticolimbique et le système nigrostriatal sont tous deux affectés par le processus dégénératif de la MP. Nous verrons dans la dernière partie de ce chapitre les éléments de la littérature qui confortent l'implication de l'un et/ou l'autre de ces systèmes DAergiques dans la survenue de ces troubles comportementaux.

### **a. Implication de la voie dopaminergique mésocorticolimbique ?**

Comme nous avons pu le voir, du fait de ses projections vers les structures limbiques et émotionnelles et de son implication dans la régulation des processus motivationnels et décisionnels, le système DAergique mésocorticolimbique a rapidement été placé au premier rang des suspects sous-tendant l'apparition des troubles neuropsychiatriques. Yves Agid fut l'un des premiers à impliquer la dégénérescence de ce système dans les troubles comportementaux parkinsoniens (Agid *et al.*, 1984). Pour lui, une dénervation DAergique du système limbique serait probablement à l'origine des troubles comportementaux observés dans la MP, et notamment de l'apathie et de la dépression (Agid *et al.*, 1984).



Cette hypothèse impliquant la DA limbique dans l'apparition des troubles psycho-comportementaux de la MP fut notamment étayée par l'étude anatomo-histopathologique de Torack et Morris (1988), qui révéla une forte association entre la perte de neurones DAergiques de l'ATV et la présence d'un état dépressif chez des sujets parkinsoniens (voir également la revue de Blonder & Slevin, 2011). Il est intéressant de noter que des observations similaires ont pu être faites entre la présence de dépression dans la MP et la perte de neurones dans le noyau dorsal du raphé (Paulus & Jellinger, 1991) ou dans le locus coeruleus (Chan-Palay & Asan, 1989). De plus, il semblerait que les patients parkinsoniens soient moins sensibles aux effets psychostimulants du méthylphénidate, allant dans le sens d'un dysfonctionnement des circuits DAergiques mésocorticolimbiques (Cantello *et al.*, 1989; Persico & Catalano, 1998). L'étude de Cantello en 1989, est à ce titre des plus intéressantes, car l'atténuation de l'effet psychotrope du méthylphénidate est retrouvée spécifiquement chez des patients parkinsoniens présentant des symptômes dépressifs majeurs.

Les études d'imagerie TEP ont permis d'aller plus en avant dans la compréhension des systèmes neurobiologiques impliqués dans l'expression de ces troubles neuropsychiatriques chez les patients parkinsoniens. L'étude de Rémy et coll. (2005) a notamment comparé la fixation du radiotracer  $[^{11}\text{C}]$  RTI-32, un marqueur *in vivo* des transporteurs de la DA et de la NA, chez des patients parkinsoniens dépressifs et non-dépressifs. Cette étude révèle une diminution de la fixation du traceur chez les patients déprimés dans le locus coeruleus, le thalamus médian, l'amygdale droite et le striatum ventral gauche (Remy *et al.*, 2005) (Fig. 55). Ces observations impliquent ainsi le système noradrénergique mais également le système DAergique dans la survenue de la dépression chez ces patients parkinsoniens. Cette étude révèle également que la fixation de  $[^{11}\text{C}]$  RTI-32 dans le striatum ventral est négativement corrélée à la sévérité des symptômes apathiques chez les patients parkinsoniens dépressifs étudiés (Fig. 56), impliquant ainsi plus spécifiquement le système mésocorticolimbique dans la survenue de ce trouble. Enfin, la sévérité de l'anxiété est négativement corrélée avec la fixation du radiotracer dans le locus coeruleus, le thalamus médian, l'amygdale et à nouveau le striatum ventral gauche (Fig. 57). L'ensemble de cette étude suggère qu'une dénervation des systèmes noradrénergiques et DAergiques limbiques serait impliquée dans la survenue des troubles neuropsychiatriques de la MP. Une autre étude publiée la même année (Weintraub *et al.*, 2005b) a mis en évidence une corrélation négative entre la sévérité des troubles anxieux et dépressifs chez des malades parkinsoniens et la fixation de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1, un radiotracer sélectif du DAT, au niveau du putamen antérieur gauche, suggérant donc un lien entre une dénervation DAergique de la partie limbique du putamen et les symptômes dépressifs (Draganski *et al.*, 2008).

Une étude plus récente de Thobois et coll. (2010) a plus particulièrement porté sur le système DAergique, par l'étude de la fixation du  $[^{11}\text{C}]$ -Raclopride, ligand spécifique des RD2

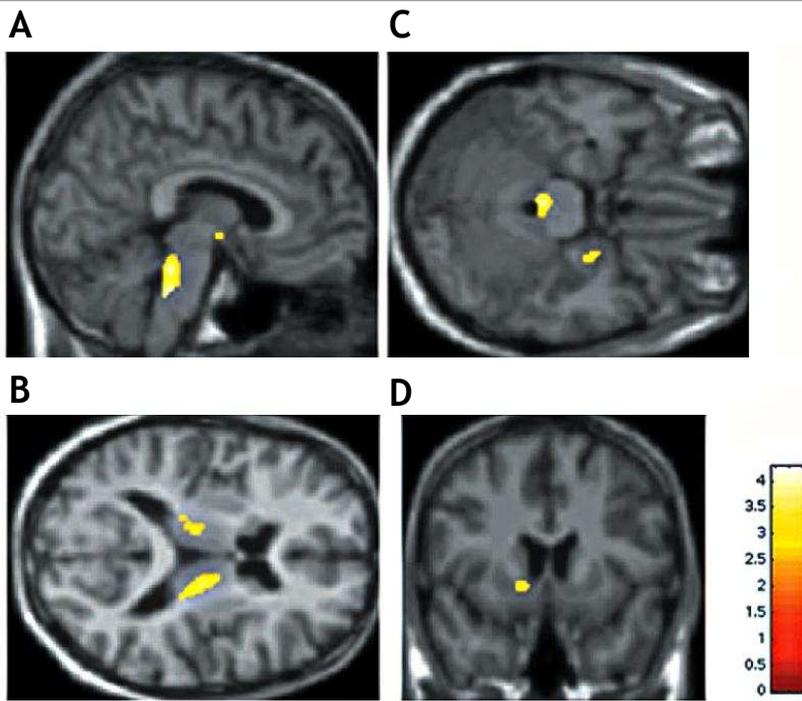


Figure 55. Régions où la liaison du radioligand [ $^{11}\text{C}$ ] RTI-32 est significativement diminuée ( $p < 0,01$ ) chez des patients parkinsoniens dépressifs par rapport à des patients parkinsoniens non-déprimés. A, le locus coeruleus; B, le thalamus médian; C, l'amygdale droite; D, le striatum ventral gauche. Adapté de Remy et al. 2005.

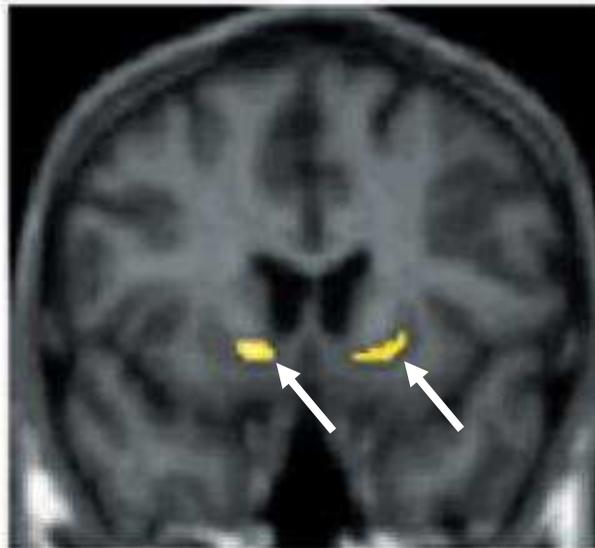


Figure 56. Modification de la liaison du radioligand [ $^{11}\text{C}$ ]RTI-32 chez des patients parkinsoniens apathiques. La fixation du ligand dans le striatum ventral est négativement corrélée avec la sévérité de l'apathie ( $P < 0,05$ ) Adapté de Remy et al. 2005.

et RD3. Cette étude compare des patients parkinsoniens souffrant d'un syndrome d'apathie post-opératoire associé à des symptômes dépressifs et à un niveau d'anxiété important avec des patients parkinsoniens ne présentant pas ces troubles psycho-comportementaux. Elle montre que chez les patients apathiques la fixation du traceur est augmentée dans le cortex orbitofrontal, cingulaire et préfrontal dorsolatéral, dans l'amygdale droite et le thalamus gauche, ainsi que dans le striatum ventral et dorsal, ce qui suggère soit une augmentation du nombre de RD2/RD3 dans ces régions cérébrales, soit une diminution de la quantité du ligand endogène, la DA (Thobois *et al.*, 2010). Ces travaux ont également montré que l'administration de méthylphénidate (qui conduit à une augmentation de la concentration de DA extracellulaire), déplace moins la fixation du traceur chez les patients apathiques dans plusieurs zones préfrontales, ce qui suggère que les modifications observées en imagerie seraient bien le reflet d'un hypofonctionnement du système DAergique. Ainsi, ces travaux apportent un argument supplémentaire en faveur de la diminution d'innervation DAergique dans les territoires mésocorticolimbiques, qui sous-tendrait le syndrome de sevrage DAergique post-opératoire avec la survenue des troubles neuropsychiatriques, et notamment de l'apathie. Ainsi, contrairement aux traitements pharmacologiques, la SHF-NST ne permettrait pas de compenser la dénervation DAergique mésocorticolimbique. Une atteinte différentielle du système DAergique, variable selon les individus, pourrait conduire ou non à la survenue d'une apathie, d'une dépression et d'une anxiété (Thobois *et al.*, 2010).

Au vu du rôle du système DAergique mésocorticolimbique dans les processus motivationnels et la régulation de l'humeur, notamment par les connexions entre l'ATV et le NAcc, il semble tout à fait cohérent d'émettre l'hypothèse qu'une altération de ce système, même si elle n'est que partielle (Kish *et al.*, 1988; Damier *et al.*, 1999b), puisse rendre compte des troubles neuropsychiatriques observés dans la MP.

### ***b. Implication de la voie dopaminergique nigrostriée ?***

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre 1, le système DAergique nigrostrié ne semble pas à vocation uniquement motrice, c'est pourquoi son implication dans la résurgence de l'apathie a également été évoquée.

Marin (1996), qui a construit le concept d'un syndrome apathique autour de trois composantes (« comportementale », « émotionnelle » et « cognitive »), suggère que l'apathie pourrait être sous-tendue par différentes causes neurobiologiques. En effet, l'apathie étant considérée comme une réduction ou une perte des comportements motivés, n'importe quelle atteinte d'une des composantes impliquées dans la construction d'une action adaptée, de son intention à sa planification et son exécution (Fig. 58), entraînera une rupture dans la chaîne d'évènements amenant à l'expression d'un comportement (voir Brown et Pluck, 2000). Ce concept a été repris par Levy & Dubois (Levy & Czernecki, 2006; Levy & Dubois, 2006), en

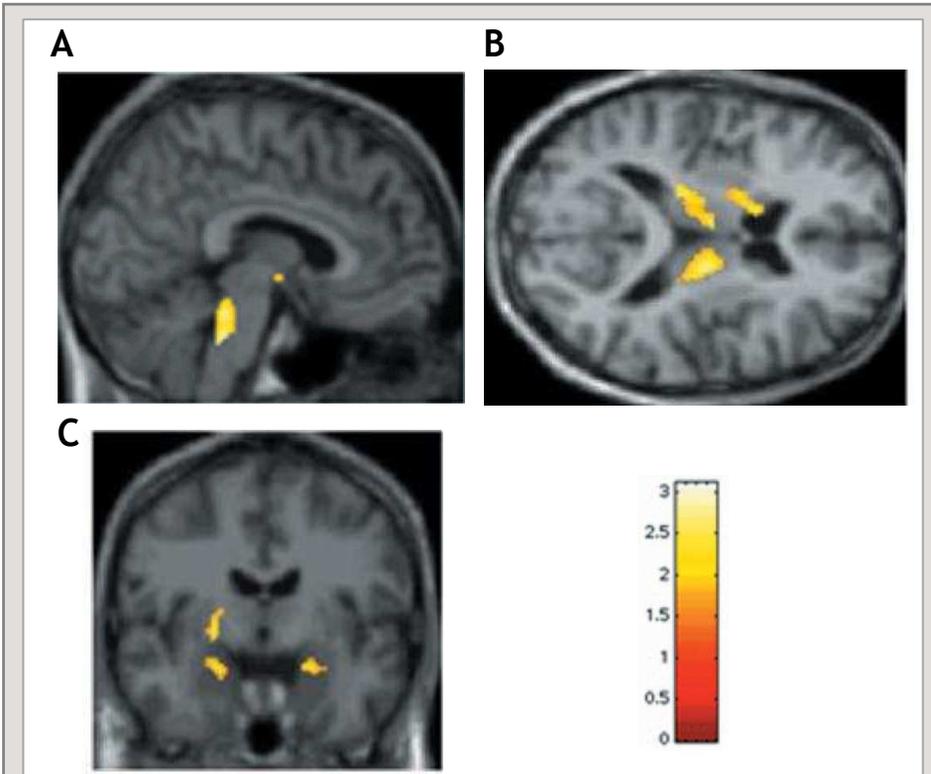


Figure 57. Modification de la liaison du radioligand [ $^{11}\text{C}$ ]RTI-32 chez des patients parkinsoniens anxieux. A, le locus coeruleus; B, le thalamus médian; C, l'amygdale et le striatum ventral gauche. Adapté de Remy et al. 2005.

relation avec les fonctions sous-tendues par les GB et leurs relations cortico-striato-thalamo-corticales. Par exemple, l'apathie pourrait être d'ordre affectif, émotionnel, et induite par un dysfonctionnement des territoires limbiques des GB ou du cortex préfrontal médian et orbital. Elle pourrait aussi être plus cognitive, avec des difficultés pour planifier et exécuter une action, reposant sur une altération des territoires plus dorsaux des GB, et notamment du caudé dorsal en relation avec le cortex dorsolatéral (Levy & Dubois, 2006). Pour cela Levy et Dubois s'appuient notamment sur le syndrome de perte d'autoactivation ou syndrome de Laplane qui se caractérise par des lésions généralement bilatérales de la portion interne du pallidum, du caudé, ou du putamen (Laplane *et al.*, 1984; Laplane, 1990) et qui se traduit par une apathie sévère avec une réduction importante des activités spontanées, une perte de l'autogénération des idées ("mental emptiness"), un comportement transitoirement réversible par une activation extérieure comme dans la MP. Une étude de Schmidt et coll. (2008) montre que l'apparition du syndrome du déficit d'autoactivation, suite à des lésions bilatérales des structures des GB, conduit à la diminution de l'effort consenti pour obtenir de l'argent. En effet, ces patients sont incapables de serrer plus fortement une poignée en réaction à un stimulus incitatif qui leur annonce l'obtention d'une récompense monétaire plus importante s'ils peuvent produire un effort plus important, alors même qu'ils ont les capacités motrices pour le faire et qu'ils n'ont aucun déficit dans leur perception de la valeur de la récompense (Schmidt *et al.*, 2008). Cette étude indique donc que ce serait les capacités incitatives d'une récompense qui seraient détériorées dans cette pathologie et non la valeur de la récompense en soi. De manière intéressante, dans la même étude, un déficit semblable est observé chez des sujets parkinsoniens. Ces auteurs ont également pu révéler une corrélation entre la sévérité du syndrome d'apathie et le déficit des performances dans cette tâche incitative puisque la sévérité de l'apathie est moins importante chez les patients parkinsoniens par rapport aux patients de Laplane chez qui les déficits dans la tâche incitative sont moins prononcés (Schmidt *et al.*, 2008). Ainsi, Levy et Dubois suggère que dans la MP, l'apathie ne résulterait pas d'une dénervation DAergique provenant de l'ATV, car ils considèrent que cette structure est relativement épargnée, notamment au début de la maladie alors que l'apathie est déjà présente (Levy & Dubois, 2006). Ils proposent plutôt que l'apathie parkinsonienne serait directement sous-tendue par la diminution du tonus DAergique nigrostriatal, entraînant un dysfonctionnement des boucles cortico-striato-corticales qui va altérer les processus motivationnels permettant de transformer une intention, en effort et action.

De plus, les travaux de recherche fondamentale et notamment les premiers travaux d'Ungerstedt (1971a) ont décrit le phénotype comportemental des animaux ayant des lésions bilatérales massives de la voie DAergique nigrostriatale, par une sévère et durable adipsie et aphagie, une hypoactivité, ainsi qu'une difficulté à initier des activités et une perte des

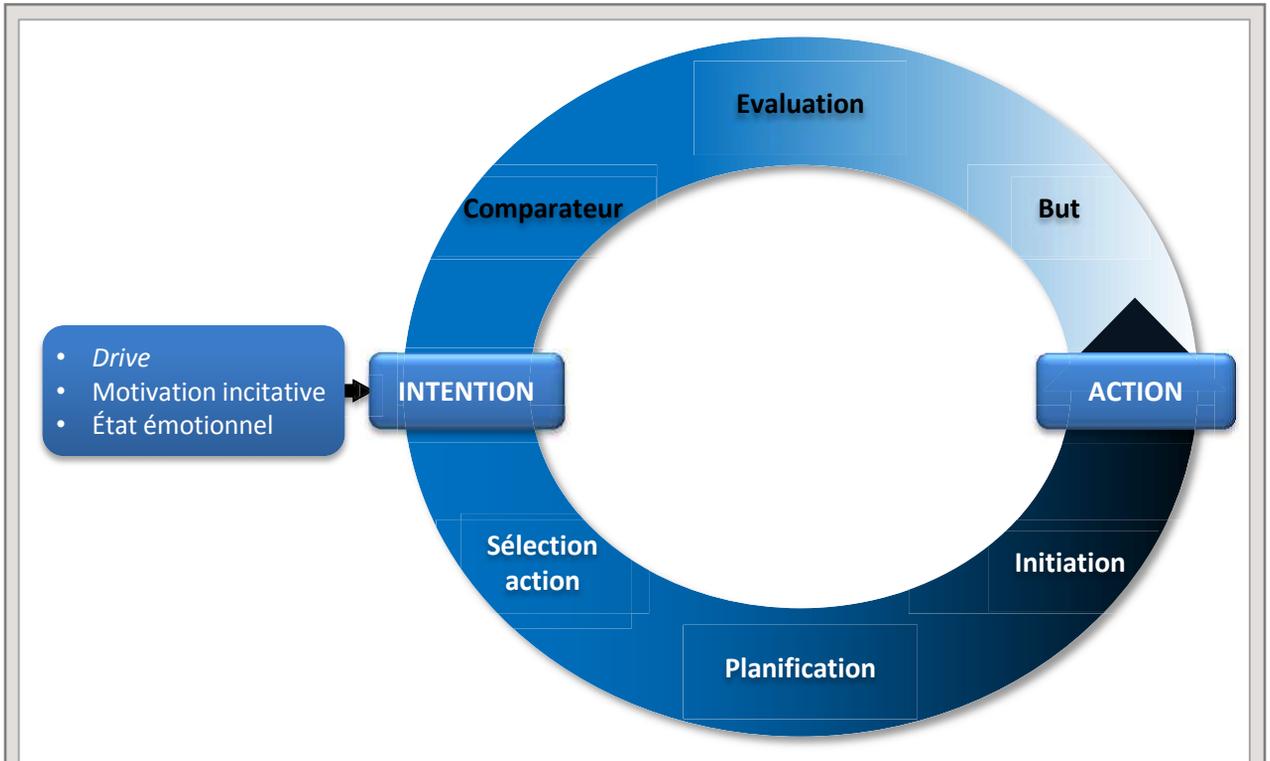


Figure 58. Modèle d'organisation d'un comportement dirigé. Adapté de Brown et Pluck, 2000.

comportements exploratoires et de la curiosité. Palmiter (2008) émet l'hypothèse que ces altérations comportementales pourraient être liées à un déficit motivationnel profond, puisque chez des souris rendues génétiquement déficientes en DA, la restauration de la transmission DAergique uniquement dans les parties dorsales du striatum est suffisante pour que ces animaux recouvrent un comportement consommatoire spontané (Robinson *et al.*, 2007; Darvas & Palmiter, 2009). Ainsi ces éléments suggèrent une implication du système DAergique nigrostrié dans le contrôle des fonctions motivationnelles.



La revue de la littérature qui vient d'être faite nous a permis de mettre en évidence l'importance des troubles neuropsychiatriques dans la détérioration de la qualité de vie des patients parkinsoniens. Bien que les travaux en clinique et en recherche fondamentale aient apporté des éléments de réponse aux causes neurobiologiques qui sous-tendent la symptomatologie motrice dans la MP, les causes neurobiologiques des troubles neuropsychiatriques rencontrés dans cette maladie restent encore inconnues. Pour le moment cette problématique a été abordée principalement par des approches cliniques qui ont le mérite d'avoir pu apporter des hypothèses de travail. Toutefois, ces études restent corrélatives et ne permettent pas de dissocier les effets propres des traitements pharmacologiques de ceux de la SHF-NST. En effet, les études cliniques qui se sont penchées sur cette problématique, qu'elles soient en faveur d'une implication de la SHF-NST ou d'un hypofonctionnement DAergique (Drapier *et al.*, 2008; Le Jeune *et al.*, 2009; Thobois *et al.*, 2010), ont été réalisées chez des patients parkinsoniens après la mise en place de la stimulation et suite à la réduction des traitements DAergiques. Ces deux paramètres ne pouvant être dissociés en clinique, il n'est pas possible d'établir de lien causal avec l'émergence des troubles neuropsychiatriques. De plus, si l'on combine les variabilités interindividuelles du niveau de lésion DAergique mais également au niveau des mécanismes de compensation induits physiologiquement et/ou par l'apport des traitements, on comprend qu'il est difficile de pouvoir tirer des conclusions objectives, au vu des paramètres qui ne peuvent être maîtrisés et quantifiés et qui pourraient ainsi être confondants dans les analyses. En revanche, comme cela a été le cas pour les troubles moteurs, la réalisation d'un modèle animal peut permettre d'apporter des réponses aux problèmes qui sont amenés par les interrogations cliniques et de pouvoir établir un lien causal. En effet, un tel modèle animal permettra de réellement dissocier les effets de la dégénérescence des voies DAergiques de ceux induits par les traitements DAergiques ou de la SHF-NST, dans l'émergence de comportements hypodopaminergiques.

C'est ainsi que mon travail doctoral a visé à réaliser un modèle animal chez le rat permettant de déterminer l'implication du système DAergique dans l'émergence des troubles neuropsychiatriques rencontrés chez les patients parkinsoniens stimulés ou non. Lors de ce travail, nous nous sommes plus particulièrement focalisés sur le syndrome d'apathie dont certains éléments de la littérature tendent à suggérer qu'il résulterait d'une hypodopaminergie (Levy & Dubois, 2006; Thobois *et al.*, 2010). Cependant, comme nous avons pu le voir, les systèmes DAergiques nigrostriatal et mésocorticolimbique sont fortement interconnectés au niveau anatomique et fonctionnel (Bjorklund & Dunnett, 2007). Ces observations ont permis de considérer au même titre que la voie mésocorticolimbique, l'implication de la voie nigrostriée dans les processus de récompense et de la motivation (Palmiter, 2008; Wise, 2009). Ainsi, bien que cette hypothèse reste discutée, du fait de la difficulté de pouvoir dissocier les conséquences motrices et non



motrices de la dénervation DAergique nigrostriatale (Lindgren & Dunnett, 2012). Il nous a été impossible lors de cette étude de pouvoir préjuger de l'implication de l'une ou l'autre de ces voies dans l'émergence des troubles comportementaux observés.

Mon travail doctoral a donc essayé de répondre à quatre objectifs :

1. Développer un nouveau modèle animal chez le rat, basé sur des lésions sélectives du système DAergique mésencéphalique impactant soit la voie nigrostriatale, soit la voie mésocorticolimbique, nous permettant ainsi de dissocier l'implication de chacune de ces voies dans l'émergence d'un comportement hypodopaminergique. Des atteintes partielles ont été réalisées pour prendre en compte le niveau de dégénérescence des neurones DAergiques de l'ATV rencontré dans la MP, mais également de préserver suffisamment la voie nigrostriée pour pouvoir dissocier les troubles moteurs et non moteurs. Une caractérisation neuroanatomique qualitative et quantitative des zones lésées et des territoires dénervés de chacune de ces lésions a donc été nécessaire.
2. Caractériser par des études comportementales précises les phénotypes motivationnel, dépressif et anxieux qui pourraient résulter des lésions DAergiques induites dans notre modèle animal, tout en nous assurant au préalable de l'intégrité des aptitudes motrices et de la sensibilité olfactive, paramètres qui pourraient interférer avec nos évaluations comportementales.
3. Tester la capacité d'agents DAergiques tels que la L-DOPA ou le Ropinirole (agoniste D2/D3) de corriger les troubles motivationnels qui pourraient s'apparenter à un comportement de type "apathie-like" chez le rat, ainsi que les phénotypes "dépressifs-" et "anxieux-like", comme cela a pu être montré en clinique chez les patients parkinsoniens. Cette approche nous permettra ainsi de confirmer l'implication du système DAergique dans l'émergence de ces troubles, mais également de valider plus en avant notre modèle animal.
4. Sur la base de ce modèle animal, déterminer à l'aide de différents agonistes DAergiques sélectifs, le sous-type des récepteurs DAergiques qui pourraient être préférentiellement impliqué dans la réversion du phénotype observé.



# PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS DE TRAVAIL



# MATÉRIELS ET MÉTHODES



## **I. ANIMAUX ET CONDITIONS D'ÉLEVAGE**

L'ensemble des expériences a été réalisé sur des rats mâles Sprague-Dawley (Elevage Janvier, Le Genest-Saint-Isle, France) âgés de 4-5 semaines au moment de la chirurgie et de 7-8 semaines au début de la réalisation des tests comportementaux. Les animaux ont été élevés, par groupe de trois ou quatre par cage avant le début des expérimentations comportementales, en cycle jour/nuit de 12 heures avec un début du cycle lumineux à 7h, une température constante de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  et un accès *ad libitum* à la nourriture et à l'eau. Toutefois, une semaine avant le début des tests comportementaux, les animaux ont été individualisés afin de faciliter une restriction alimentaire préalable à un test nécessitant l'utilisation d'un renforçateur alimentaire, et pour la mesure des consommations alimentaire et hydrique.

Les protocoles de recherche utilisés pour cette étude répondent aux directives de l'Union Européenne (Directive du 24 Novembre 1986 86/609/EEC) et du Ministère Français de l'Agriculture (autorisation N° 38-09-17) concernant l'emploi d'animaux de laboratoire. Ces protocoles ont également été soumis à l'approbation du comité d'éthique du Grenoble Institut des Neurosciences (saisines N°011,040, 034, 001).

## **II. LA CHIRURGIE STÉRÉOTAXIQUE**

### **1. Définition et principes**

Le terme stéréotaxie est issu du grec *stéréos* : à trois dimensions, et *taxis* : disposition. Cette technique neurochirurgicale permet d'atteindre de manière précise des structures cérébrales profondes, mais nécessite d'une part une cartographie cérébrale tridimensionnelle préétablie, et d'autre part, de pouvoir fixer précisément la tête de l'animal dans un repère instrumental, dans notre cas le cadre stéréotaxique. Ce cadre permet de définir une référence, repère anatomique retrouvé chez l'ensemble des animaux, ainsi que trois axes de coordonnées dans les 3 dimensions de l'espace. Toutes les coordonnées stéréotaxiques utilisées par la suite sont définies selon l'atlas stéréotaxique de Paxinos-Watson (2005) et en fonction du bregma, repère osseux correspondant à la suture de l'os frontal et des deux os pariétaux du crâne (Fig. 59).

### **2. Méthodes d'analgésie et d'anesthésie**

Afin de limiter au maximum les risques de douleur pouvant être provoqués par les actes chirurgicaux, un ensemble de substances anesthésiantes et analgésiantes a été utilisé. Lors du protocole de lésion des neurones DAergiques, l'anesthésie des animaux a été induite par une injection intrapéritonéale (i.p) d'un mélange de Kétamine (100mg/kg)/Xylazine

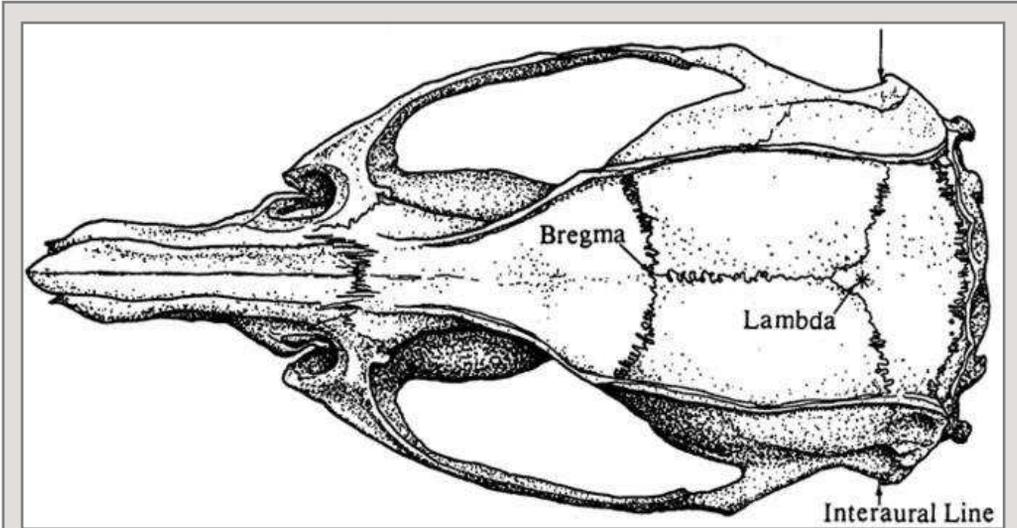


Figure 59. Dessin représentant les différents repères anatomiques d'une chirurgie stéréotaxique. D'après Paxinos et Watson, 1998.

(10mg/kg) (Merial SAS, Lyon, France et Bayer Santé, Puteaux, France respectivement). Ce mélange présente l'avantage d'avoir un effet rapide et de courte durée (1h), idéal pour ce type de chirurgie. De plus, un effet analgésiant est exercé par la Xylazine lors du réveil post-opératoire.

Les analgésies pré- et post-opératoires ont été réalisées respectivement par des injections sous-cutanées au niveau de la zone d'incision de Lurocaïne (solution à 0,25 %, dose maximale de 8mg/kg, Laboratoire Vétérinaire S.A., Paris, France) et de Rimadyl (en i.p., Pfizer Santé animale, Paris, France).

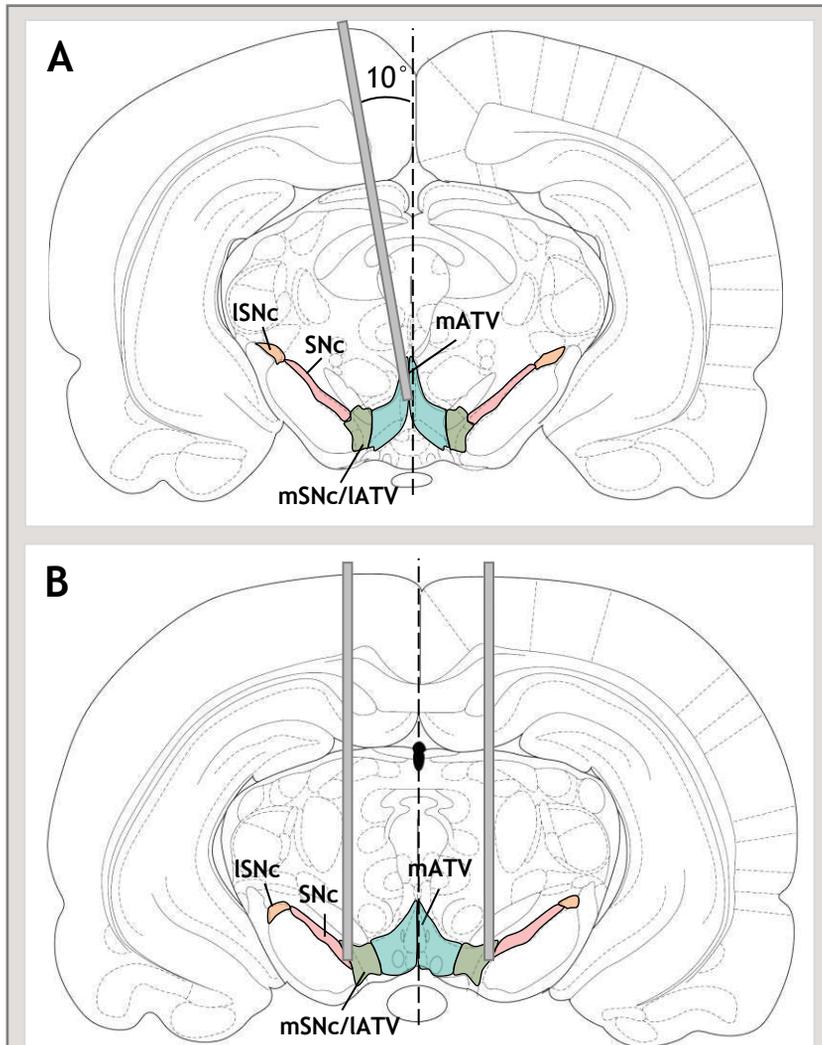
Une fois les animaux anesthésiés, la peau du crâne a été rasée puis désinfectée par des rinçages successifs de Bétadine® moussante, d'éthanol 70 % et de Bétadine® en solution dermique. Les rats ont ensuite été placés sur le cadre stéréotaxique (David Kopf Instruments, Tujunga, USA) dont la barre d'incisives était préalablement réglée à une hauteur de 3,2 mm sous le plan interaural, et la surface crânienne a été exposée par une incision de la peau.

### **III. LÉSION NEUROTOXIQUE À LA 6-HYDROXYDOPAMINE CHEZ LE RAT**

La lésion des neurones DAergiques a été réalisée par l'injection intracérébrale d'une neurotoxine : la 6-OHDA. Cette neurotoxine est un analogue structural de la DA qui va conduire à une dégénérescence sélective des neurones catécholaminergiques. Ainsi, afin de préserver les neurones noradrénergiques des effets délétères de la neurotoxine, les animaux ont reçu, une demi-heure avant la chirurgie, une injection sous-cutanée de désipramine (25 mg/kg), un inhibiteur sélectif des systèmes de recapture de ces neurones. Cette injection a permis de préserver les neurones noradrénergiques des effets délétères de la neurotoxine et d'induire ainsi une atteinte spécifique des neurones DAergiques (Schwartz & Huston, 1996a).

Deux coordonnées d'injection de la neurotoxine ont été déterminées à partir de l'atlas pour rat de Paxinos et Watson (2005) et affinées par des expériences de paramétrages préliminaires (Tableau 3). Ces coordonnées nous ont permis de définir deux groupes expérimentaux où ont été ciblées sélectivement la partie médiane de l'ATV, ou la partie latérale de l'ATV ainsi que la SNc (Fig. 60).

Une injection de 6 µg de 6-OHDA (Sigma, St Quentin-Fallavier, France) dissoute dans 2,3µl de NaCl 0,9 % stérile contenant 0,2% d'acide ascorbique (qui ralentit le processus d'oxydation de la 6-OHDA) a été réalisée grâce à une canule d'injection (C3121/SPC, Plastic One, Roanoke, VA, USA) fixée sur un bras métallique et orientée soit avec un angle de 10°



**Figure 60.** Schémas de coupes coronales de cerveau de rat montrant le positionnement des canules lors de l'injection de la 6-OHDA dans les parties médianes de l'ATV (A) ou dans les parties latérales de la ATV et dans la SNc (B). Les traits gris représentent les canules d'injection. Schéma adapté de Paxinos et Watson, 1998; A= -5,6 mm et B= -5,4 mm par rapport au bregma.

par rapport au plan vertical pour une injection unique dans la partie médiale de l'ATV, soit perpendiculairement par rapport au plan horizontal du cadre pour des injections bilatérales dans la partie latéro-médiale de la SNc de chaque hémisphère cérébral. Une fois les coordonnées de la cible déterminées, la surface crânienne a été percée à l'aide d'une mini-perceuse et la canule introduite progressivement dans le parenchyme cérébral jusqu'au niveau du territoire d'injection. Le débit d'injection était réglé à une vitesse de 0,5 µl/min. En parallèle de ces chirurgies, deux groupes d'animaux "Sham" ont également été constitués. Ces animaux ont subi le même protocole chirurgical que les animaux lésés, mais ont reçu une injection de NaCl 0,9%. Ce liquide physiologique n'ayant aucun impact sur la viabilité des neurones, à l'instar de la 6-OHDA, l'élaboration de ces groupes d'animaux contrôles pour chaque type d'injection nous a permis de prendre en compte l'effet de la lésion mécanique induite par la descente de la canule d'injection et ainsi de pouvoir évaluer uniquement l'effet lésionnel induit par la neurotoxine.

Après l'injection de la neurotoxine, la canule a été laissée pendant 5 min *in situ* avant d'être remontée, ce qui a permis à la neurotoxine de diffuser au sein du parenchyme cérébral et éviter les phénomènes d'aspiration lors de la rétraction de la canule. Les animaux ont ensuite été suturés, et placés en couveuse jusqu'au réveil puis replacés en zone d'hébergement pendant une période de 3 semaines, temps nécessaire pour une dégénérescence complète et stable des neurones DAergiques (Schwartz & Huston, 1996b). Une aphagie et une adipsie sévère pouvant apparaître lors de la mise en place progressive de la lésion (Ungerstedt, 1971a; Olds, 1977), les rats ont été pesés toutes les 48 h pendant les trois premières semaines; les animaux présentant une perte de poids de plus de 20 g ont été supplémentés avec de la Blédine® (Nestlé©, France) et ont reçu des injections quotidiennes sous-cutanées de NaCl stérile 0,9 % afin d'éviter tout risque de déshydratation.

	Antériorité (mm)	Latéralité (mm)	Profondeur (mm)	Angle
Groupe mATV	-5,6	+1,0	-8,1	10°
Groupe SNc	-5,4	± 1,8	-8,1	–

Tableau 3. Coordonnées stéréotaxiques utilisées pour réaliser les lésions bilatérales des neurones DAergiques de la partie médiale de l'ATV (groupe mATV) ou combinant la partie latérale de l'ATV et la SNc (groupe SNc). L'ensemble des coordonnées a été exprimé en mm par rapport au bregma (d'après l'atlas de Paxinos et Watson, 2006).



## **IV. ANALYSE COMPORTEMENTALE**

Une semaine avant le début des expérimentations comportementales, les animaux ont été individualisés dans leur cage d'hébergement et manipulés quotidiennement. Quinze minutes avant le début de chaque test, les animaux ont été placés dans la salle d'expérimentation afin de s'habituer à ce nouvel environnement. Des animaux de chaque groupe expérimental ont subi trois protocoles expérimentaux différents résumés dans la Figure 61. L'ordre de passage des différents tests dans les protocoles A et B a été inversé afin de nous assurer que l'effet comportemental de la lésion n'était pas modifié au cours du temps. Ces tests ont débuté au minimum 3 semaines après l'injection de la 6-OHDA.

Durant l'ensemble des expériences, les animaux ayant reçu différents traitements (lésions et/ou traitements pharmacologiques) ont été répartis dans les dispositifs expérimentaux en utilisant un plan d'organisation en carré Latin. Afin de limiter un effet comportemental lié aux odeurs laissées par les animaux dans les cages d'expérimentation, les différents appareils ont été nettoyés après chaque essai, avec une solution d'éthanol 10 % et de peroxyde d'hydrogène 2%, et essuyés avec du papier absorbant.

### **1. Analyses des aptitudes motrices**

---

Les différents paradigmes comportementaux utilisés au cours de ces travaux nécessitent une préservation des aptitudes motrices des animaux. Nous avons donc réalisé une analyse fine des performances motrices de nos animaux par différents tests.

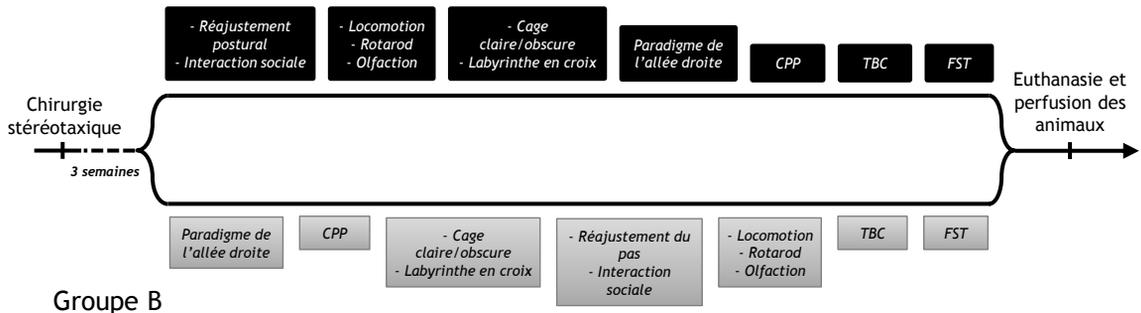
#### **a. Coordination sensorimotrice**

La coordination motrice des animaux a été évaluée à l'aide du test du Rotarod. Cet outil a été développé en premier lieu par Dunham et Miya (1957): les rongeurs devaient se maintenir en équilibre le plus longtemps possible sur un cylindre dont la vitesse de rotation était constante. Plus tard, Jones et Roberts (1968) ont augmenté la sensibilité de ce test en évaluant le manque de coordination de leurs souris. Ils ont alors augmenté la vitesse de rotation du cylindre de façon progressive au cours du temps, et ainsi la vitesse des pas de l'animal lui permettant de se maintenir sur le cylindre.

Le Rotarod (ROTA-ROD/RS, Letica, Harvard Apparatus) est constitué d'un cylindre en plastique de 6 cm de diamètre, de quatre compartiments identiques d'une largeur de 9 cm, l'ensemble situé à 25,5 cm au-dessus de la paillasse. Afin que les animaux aient une meilleure adhérence sur le cylindre, celui-ci est pourvu de rainures de 1 mm de profondeur chaque millimètre. Les animaux ont été placés sur le cylindre face au mur, de telle sorte que le cylindre ait un sens de rotation opposé à la direction de l'animal (Fig. 62). Afin d'obtenir des performances homogènes, un entraînement des animaux a été nécessaire.

## Protocole 1

### Groupe A



## Protocole 2



## Protocole 3



**Figure 61. Chronologie de la procédure expérimentale menée lors des analyses comportementales.** Nous avons débuté les évaluations comportementales 3 semaines après la chirurgie stéréotaxique. Les groupes d'animaux A et B ont été contrebalancés afin de prendre en compte les effets temporels de la lésion. CPP: préférence de place conditionnée; TBC: paradigme du choix entre deux bouteilles; FST: test de la nage forcée. A la fin de cette procédure expérimentale, les animaux ont été euthanasiés et perfusés, et les cerveaux prélevés.

Pour cela, les animaux ont été placés sur le cylindre dont la rotation augmentait progressivement de 0 à 40 rpm (rotation par minute) pour une durée maximum de 5 min. Le jour du test, les animaux ont été évalués à trois reprises avec les mêmes paramètres expérimentaux. Le temps de maintien de l'animal sur le cylindre (en s) et la vitesse de rotation du cylindre au moment de la chute (en rpm) ont été enregistrés.

### ***b. Activité locomotrice spontanée***

Pour ce test, la luminosité de la pièce d'expérimentation a été diminuée, ce qui a permis de limiter l'anxiété des animaux. Ceux-ci ont été placés individuellement dans une cage constituée de Perpex™ blanc (50x50x40cm). Les déplacements de chaque animal ont été enregistrés à l'aide d'une caméra reliée à un logiciel d'analyse d'image, Video-tracking system (Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France). Ce système d'analyse a permis de visualiser les déplacements, la vitesse de déplacement ainsi que la distance parcourue par chaque animal au cours du temps, pour une durée de 20 min.

### ***c. Réajustement postural***

Ce test a été adapté à partir de celui décrit par Olsson et coll. (1995). Le rat a été maintenu par l'expérimentateur au niveau du tiers postérieur afin qu'il n'ait que les pattes avant libres en contact avec un sol lisse. L'expérimentateur a alors fait glisser l'animal avec un mouvement rectiligne et régulier (5 s pour 90 cm) de la droite vers la gauche puis inversement. Le nombre de fois où l'animal a réajusté son pas a été comptabilisé, ceci pour chaque patte avant lorsque l'animal était tiré ou poussé. Ce test a été réalisé trois fois, pour chaque patte et pour chaque animal. Afin d'éviter tout biais lors de la mesure du nombre de réajustements, les animaux des différents groupes ont été testés dans un ordre aléatoire et les mesures ont été réalisées par deux expérimentateurs différents en aveugle des traitements subis par les animaux.

### ***d. Analyse fine du pas et du comportement ambulateur***

Cette analyse fine du pas et du comportement ambulateur a été réalisée à l'aide d'un logiciel d'analyse automatisé, le système GaitLab (Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France). Le dispositif expérimental est constitué d'un couloir en verre de 90 cm de long et 7 cm de large, surélevé de 100 cm au-dessus du sol. Une plateforme de départ (20 cm x 15 cm) est disposée à une des extrémités du couloir et la cage d'hébergement de l'animal est placée à l'autre extrémité, de telle manière que le bord supérieur de la cage soit à fleur avec le couloir, permettant ainsi à l'animal d'entrer dans sa cage après avoir parcouru l'allée (Fig. 63). Une caméra haute résolution (~150 images par seconde) placée sous la plaque de verre a permis d'enregistrer le poser de chaque patte de l'animal au cours de son déplacement le



Figure 62. Photographie du dispositif expérimental utilisé pour le test du Rotarod.

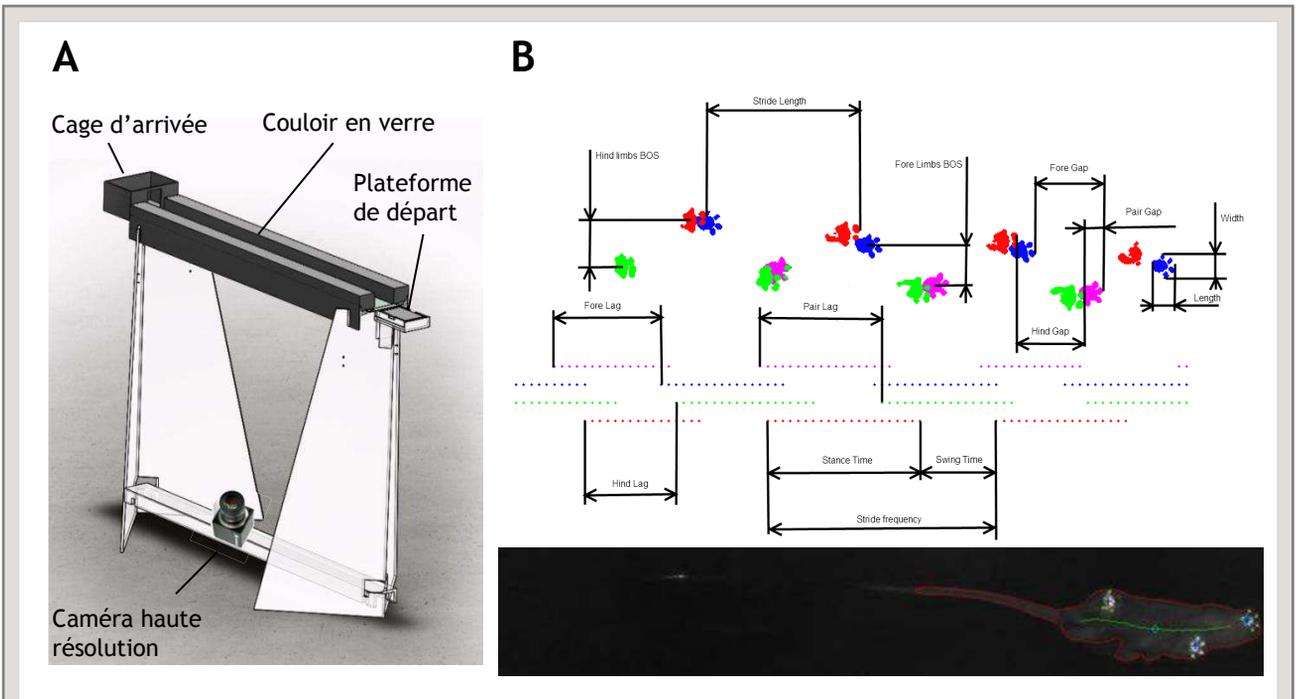


Figure 63. Représentation du dispositif expérimental utilisé pour le test d'analyse du mouvement ambulateur. A, Dessin présentant le dispositif expérimental. B, Photographie de l'enregistrement obtenu par le système d'analyse GaitLab (Viewpoint).

long de la plaque en verre, et le logiciel GaitLab va ensuite pouvoir calculer un ensemble de paramètres ambulatoires à partir de ces informations (longueur et fréquence du pas, temps de lever et de poser de chaque patte, vitesse de déplacement). Afin d'habituer les animaux à parcourir le couloir à une vitesse constante au cours des différents essais, les animaux ont été entraînés à réaliser cette tâche 30 min par jour pendant 2 semaines. Le jour du test, chaque animal a été testé à trois reprises dans ce paradigme.

## **2. Analyse comportementale des troubles motivationnels**

---

### **a. Paradigme de l'allée droite**

Ce paradigme expérimental a été décrit en 1998 par Mc Farland et Ettenberg (1998). Le dispositif expérimental consiste en un sas d'attente (20x15x40 cm) attenant à une allée en Perpex™ (100x15x40 cm), tous deux séparés par une porte coulissante (Fig. 64). Deux Crackers (Belin, France) ont été présentés dans une coupelle en plastique à l'extrémité de l'allée. Afin de se placer dans des conditions optimum pour la réalisation de ce test, les animaux ont été préalablement maintenus à 90 % de leurs poids lors d'une alimentation *ad libitum*. Ces animaux ont été placés dans le sas d'attente, avec la porte menant à l'allée fermée. Lorsque la tête de l'animal pointait vers l'allée, la porte coulissante était soulevée. Le système d'enregistrement Video-tracking (Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France) était alors déclenché permettant de mesurer à la fois le temps nécessaire à l'animal pour parcourir la longueur de l'allée pour obtenir la nourriture, mais également, la vitesse de déplacement ainsi que le parcours de l'animal au cours de cet essai. L'accès à la nourriture a été limité à 2-3 secondes afin d'éviter un état de satiété rapide de l'animal. Ce test a été réalisé 3 fois par jour pendant une période de 7 jours. Les résultats ont été présentés par le taux d'achèvement moyen qui représente le pourcentage de temps nécessaire à l'animal pour réaliser la tâche (taux d'achèvement =  $((\text{tps total} - \text{tps de la tâche}) / \text{tps total}) \times 100$ ).

### **b. Le test de préférence de place conditionnée**

Le test de préférence de place conditionnée (CPP) a été adapté à partir du test décrit par Baunez (2005). Les cages de préférence de place (86cm×33cm×35 cm) sont constituées de trois compartiments en Plexiglas™. Chaque compartiment est séparé par une porte coulissante. Ils diffèrent chacun par la texture du sol et la couleur des parois qui va permettre à l'animal de mieux différencier chacun de ces compartiments. Le compartiment central (10cm×33cm×35 cm) est entièrement transparent et le sol est lisse. Les compartiments extérieurs (38cm×33cm×35 cm) sont soit constitués de parois blanches avec un sol rugueux, soit de parois noires avec un sol lisse. Une caméra vidéo placée au-dessus des cages de préférence de place est reliée au logiciel d'analyse d'image Videotrack



**Figure 64.** Photographie du dispositif expérimental utilisé pour le test de l'allée droite.

(Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France). Ce système nous a permis d'enregistrer et d'analyser la position et les mouvements de chaque animal dans la cage de préférence de place et ainsi de déterminer le temps passé dans chaque compartiment et le nombre de traversées d'un compartiment à l'autre. Une semaine avant le début du protocole expérimental, les animaux ont été placés en restriction alimentaire permettant d'atteindre une diminution du poids de 10 % par rapport à leur poids initial, ce qui nous a permis de placer les animaux dans les mêmes conditions métaboliques que dans le test de l'allée droite.

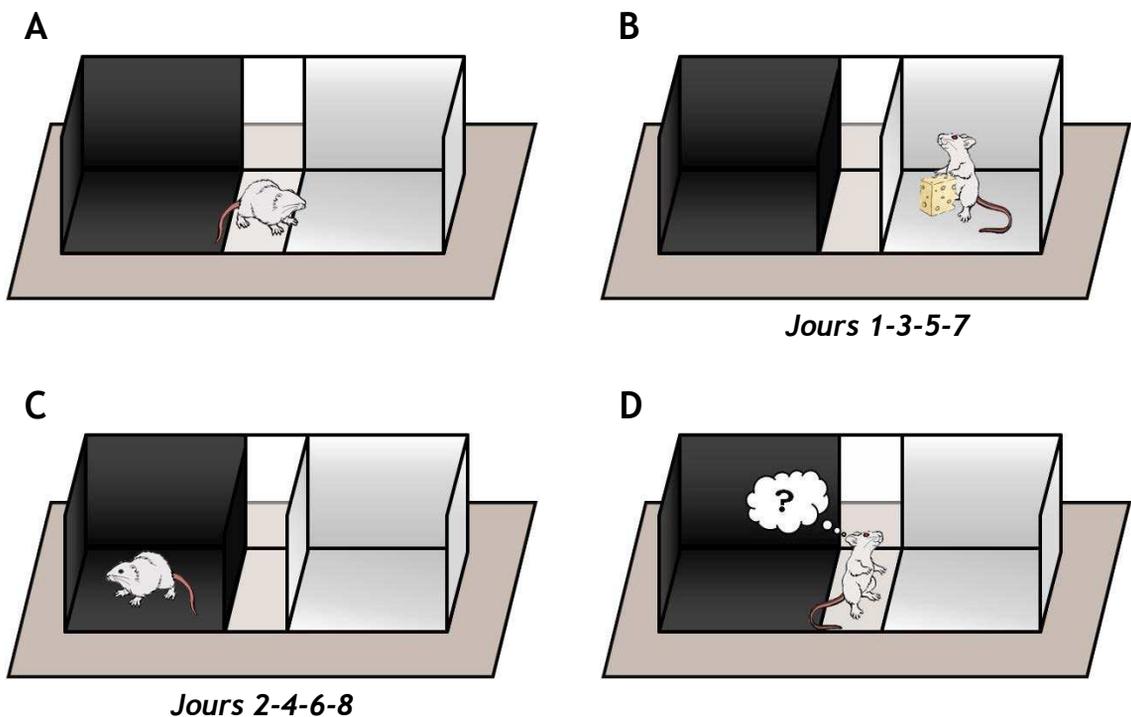
Ce test s'est déroulé selon trois phases : la phase de pré-conditionnement, le conditionnement, et enfin la phase de test (Fig. 65).

Le pré-conditionnement a été réalisé le 1er jour: l'animal placé dans le compartiment central a pu accéder à l'ensemble des trois compartiments pendant 15 min. Le temps passé dans chaque compartiment a été enregistré, et a permis de déterminer la préférence de l'animal pour l'un ou l'autre des compartiments. Le compartiment le moins exploré a été associé à un stimulus non-conditionné, une nourriture appétante (Crackers au fromage, Belin, France), et ce compartiment a pris alors le nom de "compartiment conditionné". L'autre compartiment a été dit "non-conditionné" puisqu'il n'a été associé à aucun stimulus durant le conditionnement.

Selon les modalités du protocole lié à ce test du CPP, le conditionnement a commencé 24h après le pré-conditionnement, et a été réalisé durant huit jours consécutifs. Les jours impairs (1, 3, 5 et 7), les rats ont été confinés pendant 15 min dans le compartiment conditionné en présence de nourriture. Les jours pairs (2, 4, 6, et 8) tous les rats ont été confinés dans le compartiment non-conditionné en absence de nourriture pendant 15 min. Le test de CPP a été réalisé 24 h après le dernier jour de conditionnement, chaque rat a été placé dans le compartiment central et a pu explorer l'ensemble du dispositif pendant 15 min, les portes coulissantes étant à nouveau ouvertes.

Afin de tester un effet propre de la lésion sur le conditionnement par la nourriture, certains animaux de ce groupe n'ont pas été conditionnés. En effet, lors de la phase de conditionnement, ces animaux n'avaient reçu de nourriture dans aucun des compartiments (contrôle non-conditionné). Ces animaux ont été confinés les jours impairs (1, 3, 5 et 7) dans un compartiment et les jours pairs (2, 4, 6 et 8) dans l'autre pendant 15 min. Vingt-quatre heures plus tard, les animaux ont été placés dans le compartiment central, libres d'explorer l'ensemble des compartiments pendant 15 min.

Le score de préférence exprime la différence de temps passé dans le compartiment associé à la nourriture (le compartiment conditionné) après et avant le conditionnement,



**Figure 65.** Schéma représentant le mode opératoire utilisé lors du protocole de préférence de place conditionnée. **(A)** Phase de pré-test (1 jour): l'animal est placé au centre de la cage, libre d'explorer l'ensemble des compartiments, le temps passé dans chaque compartiment est mesuré et va permettre de déterminer la préférence de place de l'animal. **(B, C)** Phase de conditionnement (8 jours): afin d'induire une préférence pour le compartiment conditionné (non préféré lors du pré-test), l'animal est placé en présence d'un stimulus (Crackers) les jours impairs dans le compartiment conditionné **(B)**, et en l'absence de stimulus dans le compartiment non-conditionné les jours pairs **(C)**. **(D)** Phase de test (1 jour): l'animal est à nouveau placé au centre de la cage en l'absence de récompense, libre d'explorer l'ensemble de la cage. Le temps passé dans chaque compartiment est mesuré et va permettre de déterminer l'association stimulus/compartiment conditionné et ainsi la sensibilité de l'animal à cette récompense.

c'est-à-dire lors du test de CPP et du pré-conditionnement respectivement (Score de préférence = temps dans le compartiment conditionné (après conditionnement) – temps dans le compartiment conditionné (avant conditionnement)).

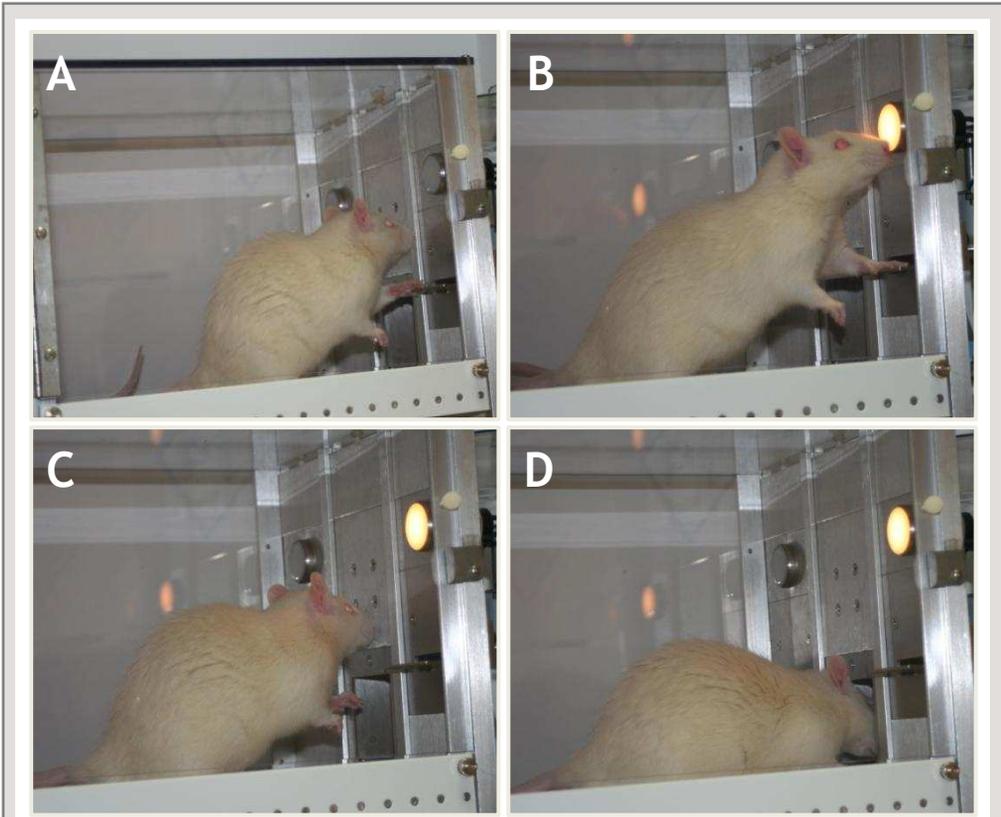
### ***c. Auto-administration de sucrose***

Pendant 4 à 6 jours avant le début de l'auto-administration, les animaux ont eu un libre accès, dans leur cage d'hébergement, à une bouteille contenant du sucrose 2%. Par la suite, ils ont été entraînés à s'auto-administrer cette même solution en conditionnement opérant dans des cages d'auto-administration (Med Associates, St. Albans, VT). Ces cages contiennent deux leviers, un levier dit "actif", dont chaque appui a été comptabilisé et récompensé par la libération de 0,2 ml de la solution de sucrose à 2 % associée à l'apparition d'un stimulus lumineux, et un levier dit "inactif" sans évènement associé, dont chaque appui a été également comptabilisé. La session d'apprentissage a permis d'entraîner les animaux à réaliser des appuis sur le levier "actif" permettant d'obtenir la solution de sucrose 2 %, dans un paradigme d'apprentissage renforcé (ratio fixe : FR1), avec un temps de latence de 6 s entre deux appuis récompensants (temps nécessaire pour délivrer les 0,2 ml de sucrose 2 % ; Fig. 66). La session prenait fin quand 100 récompenses étaient délivrées ou que 60 min s'étaient écoulées. Lorsque les performances des animaux étaient stables durant trois sessions consécutives (variations < 20%), les rats étaient soumis à une session de ratio progressif. Lors de cette expérience, le nombre d'appuis sur le levier "actif" nécessaire pour obtenir une récompense augmentait de manière exponentielle après chaque récompense selon l'équation de Richardson et Roberts (1996) (nombre d'appuis nécessaires: 1, 3, 6, 10, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95, 118, 145, 178, 219 et ainsi de suite). La session se terminait lorsque l'animal ne réalisait pas le nombre d'appuis suffisant pour compléter un ratio en une heure. Le point de rupture ou "breaking point" a été défini comme le dernier ratio complété par l'animal (Richardson & Roberts, 1996).

### ***d. Paradigme du choix entre deux bouteilles***

#### ***Préférence pour le sucrose***

Lors de ce test, les rats ont reçu en libre accès, dans leurs cages d'hébergement, deux bouteilles graduées de 250 ml munies d'un embout à bille afin de limiter les pertes de fluide (Techniplast, France) : une bouteille contenant de l'eau et l'autre contenant une solution de 2 % de sucrose (Sigma, St Quentin Fallavier, France) diluée dans l'eau. Les rats et les bouteilles ont été pesés chaque jour à la même heure. Après chaque pesée, la position des bouteilles (droite ou gauche) a été inversée afin de tenir compte de la préférence potentielle de l'animal pour la place d'une bouteille dans la cage plutôt que du contenu. Le premier jour correspondait à une session d'habituation, tandis que le volume total de consommation



**Figure 66.** Photographie représentant la tâche d'auto-administration de sucrose 2%. A-B, L'animal appuie sur le levier "actif" ce qui déclenche l'apparition du stimulus lumineux et la libération d'un volume de 0,2ml de solution de sucrose 2%. C-D, L'animal va alors chercher cette récompense dans le distributeur au centre de la cage.

de sucrose et d'eau a été exprimé en consommation moyenne mesuré le deuxième et le troisième jour. Ces mesures nous ont permis de déterminer le volume de consommation de sucrose, d'eau et le volume total consommé en tenant compte du poids des animaux (ml/kg), mais aussi de la préférence des animaux pour le sucrose par rapport à l'eau (pourcentage du volume de sucrose consommé/volume total consommé). Afin de déterminer le volume perdu par une bouteille lors de la manipulation des cages, une bouteille d'eau a été placée dans une cage en l'absence de rat sur le portoir de l'animalerie à côté des autres cages de test. Le volume perdu au cours des mesures a toujours été  $\leq 0,5$  ml ( $< 2,5$  % du volume total consommé).

### ***Préférence pour la saccharine***

Lors de ce test, les rats ont reçu en libre accès pendant trois jours consécutifs, dans leurs cages d'hébergement, deux bouteilles graduées de 250 ml munies d'un embout à bille afin de limiter les pertes de fluide (Techniplast, France) : une bouteille contenant de l'eau et l'autre contenant une solution à 0,002 % de saccharine (Sigma, St Quentin Fallavier, France) diluée dans l'eau, en utilisant la même procédure que pour le sucrose. Les trois jours suivants, les animaux ont reçu un accès à deux autres bouteilles contenant respectivement une solution de saccharine à 0,002 % et à 0,02 %.

### ***e. Evaluation de l'intérêt pour la nouveauté***

#### ***Auto-administration d'un stimulus lumineux***

Le paradigme utilisé lors de ce test a été décrit par Deroche-Gamonet et coll. (2002). Le dispositif expérimental utilisé est constitué d'une cage d'auto-administration (Med Associates, St. Albans, VT) à l'intérieur de laquelle sont présents 2 leviers. Un levier "actif" dont l'appui a été associé à la présentation d'un stimulus lumineux pendant une période de 4 s, et un levier "inactif" sans aucun événement associé dont chaque appui a été comptabilisé. Afin de limiter le biais pouvant être induit par la localisation des leviers actifs et inactifs dans la cage, ceux-ci ont été répartis aléatoirement dans les différentes cages. Les animaux naïfs de ce protocole expérimental ont été testés chaque jour pendant 1h durant une période de 7 jours consécutifs.

#### ***Test de préférence pour la nouveauté***

Ce test a été adapté à partir de celui décrit par Belin et al. (2011). Pour la mise en place de ce paradigme, nous avons utilisé les cages de CPP dont nous avons changé les revêtements de sol afin de rendre les cages non-biaisées, c'est-à-dire n'induisant pas de préférence des animaux pour l'un ou l'autre des compartiments. Le compartiment central (10 x 33 x 35 cm) était transparent avec un sol lisse. Un des deux compartiments extérieurs



(38 x 33 x 35 cm) était constitué de murs blancs avec un sol rugueux, tandis que l'autre de murs noirs avec un sol lisse. Au cours des tests, la pièce était maintenue à un faible niveau de luminosité. Une caméra reliée au système de Videotracking (Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France) a permis d'enregistrer et d'analyser le déplacement des animaux dans les différents compartiments. Lors du test, les animaux ont été placés au centre de la cage, libres d'explorer la partie centrale et un des compartiments dit "familier" pendant une durée de 20 min. A la fin de cette période d'habituation, les rats ont été rapidement placés dans leur cage d'hébergement pendant 5 s, temps nécessaire pour ouvrir la porte séparant l'animal du deuxième compartiment, dit "nouveau-compartiment". Puis les animaux ont été à nouveau placés dans la cage qu'ils pouvaient explorer librement pendant une période de 15 min (compartiment central, familial et le nouveau compartiment).

Un index de préférence pour la nouveauté a été calculé comme le rapport entre le temps passé dans le nouveau compartiment et la somme du temps passé dans le nouveau compartiment et du temps passé dans le compartiment familial, l'ensemble multiplié par cent (temps dans le nouveau compartiment / (temps dans le nouveau compartiment + temps dans le compartiment familial) x 100).

### ***3. Analyse comportementale des troubles de l'humeur***

---

#### ***a. Test d'interaction sociale***

La procédure utilisée pour le test d'interaction sociale a été adaptée à partir du test décrit par File et Hyde (1978). Le dispositif expérimental consistait en un champ ouvert en Perpex™ blanc (50 cm x 50 cm x 45 cm) séparé en deux parties égales par une plaque de Plexiglas transparente comportant une ouverture de 7x7 cm. Cette ouverture constituait un passage permettant aux animaux de passer individuellement de chaque côté du champ ouvert (Varlinskaya *et al.*, 1999).

Durant une première phase d'habituation, les animaux testés ont été placés pendant 10 min dans le dispositif expérimental, libres de leurs mouvements.

Dans un deuxième temps, un congénère mâle non-familier de l'animal expérimental a été placé du côté de l'arène où l'animal expérimental n'était pas présent à la fin de la session d'habituation, et l'interaction sociale entre ces deux animaux a été enregistrée à l'aide d'une caméra vidéo pendant une période de 10 min. Les animaux expérimentaux et les congénères non-familiers n'ont été soumis qu'une seule fois à ce paradigme: pour chaque session, un nouveau congénère, "naïf", du dispositif expérimental a été utilisé. Le temps total pendant lequel l'animal expérimental rentrait en interaction sociale (i.e., renifler, mordiller, toilettage, coups, sauter sur-, ramper sur-/sous le congénère, ou tout



autre contact ; File & Hyde, 1978) a été comptabilisé à partir de l'enregistrement vidéo à l'aide de chronomètres par deux expérimentateurs n'ayant pas connaissance des traitements subis par les animaux testés, avec un écart maximum de mesure de 5 s. Ni les contacts passifs, ni les interactions réalisées par le congénère non-familier avec l'animal expérimental n'ont été considérés comme interaction.

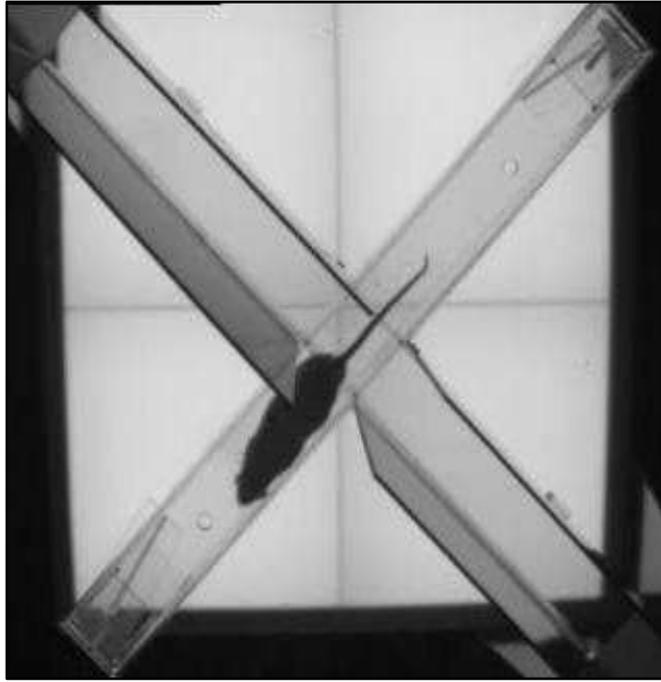
### ***b. Mesure des troubles anxieux***

#### ***Le labyrinthe en croix surélevé***

Le dispositif expérimental est constitué de deux bras ouverts et de deux bras fermés face à face qui forment une croix. L'ensemble est surélevé de 55 cm par rapport au sol. Chaque bras mesure 50 cm de long et 10cm de large, et les bras fermés sont clos par des murs de 40 cm de haut. Le labyrinthe constitué de Perpex™ noir est placé dans une salle faiblement éclairée (Fig. 67). 20 min avant le début des tests, les animaux étaient placés dans la pièce d'expérimentation afin de les habituer au nouvel environnement. Les rats ont été placés au centre du labyrinthe avec la tête orientée vers un bras ouvert (Walf & Frye, 2007). Le comportement des animaux dans le labyrinthe a été enregistré par une caméra vidéo reliée à un logiciel de poursuite automatisé (Videotrack, Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France). Le nombre total d'entrées ainsi que le temps passé dans les bras ouverts, fermés et au centre du labyrinthe a été quantifié par le logiciel d'analyse. Une entrée dans un bras a été considérée complète uniquement lorsque les quatre pattes de l'animal étaient à l'intérieur du bras.

#### ***Le test d'évitement clair/obscur***

Cette méthode a été adaptée à partir du test décrit par Auger et ses collaborateurs (2008). Le dispositif expérimental est composé de deux compartiments en Plexiglas de taille équivalente (38cm x 33cm x 35cm). Ces deux compartiments ont été séparés à l'aide d'une plaque en Plexiglas opaque comportant une ouverture de 7 cm de hauteur sur 7 cm de largeur, permettant aux animaux de se déplacer librement de part et d'autre de la séparation. Un des compartiments est dit "clair" puisqu'il est composé de murs blancs, avec la partie supérieure ouverte et éclairée par une lumière blanche incandescente (puissance : 100 watts) située à 70 cm au-dessus du fond de la cage. A l'opposé, l'autre compartiment est dit "obscur" puisqu'il est composé de murs noirs et que la partie supérieure obstruée ne laisse passer aucune lumière. Au début de l'expérience, l'animal a été placé au centre de la cage, face à l'ouverture amenant au côté obscur de la cage. Un expérimentateur, en aveugle des traitements subis par les animaux, a observé les déplacements de l'animal durant les 5 min de test. Les paramètres quantifiés à l'aide d'un chronomètre ont été, le temps de latence mis par l'animal pour entrer la première fois dans le compartiment noir, et le temps



**Figure 67. Photographie du dispositif expérimental utilisé lors du test du labyrinthe en croix surélevé.**

total passé par l'animal dans le côté clair de la cage. Comme pour le test du labyrinthe en croix surélevé, l'animal était considéré dans un des deux compartiments lorsque ces quatre pattes y étaient présentes.

### ***c. Mesure des troubles dépressifs***

#### ***Le test de la nage forcée***

La procédure utilisée pour ce test est celle décrite par Porsolt et ses collaborateurs (1979). Les rats ont été placés dans un cylindre en Plexiglas transparent (diamètre : 20 cm, hauteur : 40 cm) contenant 30 cm d'eau maintenus à une température de  $24^{\circ}\text{C}\pm 1$  d'où ils ne pouvaient s'échapper (Fig. 68). La veille du jour de test, une habituation a consisté à placer les rats individuellement dans les cylindres remplis d'eau, avec les paramètres cités précédemment, pendant une période de 15 min. À la fin de cette période, les animaux ont été extraits de l'eau, séchés à l'aide de papier absorbant et placés sous une lumière rouge chauffante pendant 30 min. Le test a commencé 24 heures après l'habituation, les rats ont de nouveau été placés dans des cylindres remplis d'eau et le temps total d'immobilité sur une période de 5 min a été mesuré. Une fois le test terminé, les animaux ont été sortis des cylindres, séchés comme décrit précédemment. Quatre animaux ont pu être enregistrés simultanément par deux caméras connectées à un logiciel Videotrack (Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France). Le mouvement d'un animal est ici détecté comme un nombre de pixels dont la couleur change pendant un instant  $t$ . Les paramètres de détection ont été affinés afin de reproduire les résultats obtenus par deux expérimentateurs lors d'expériences préliminaires permettant de valider ce système d'analyse:

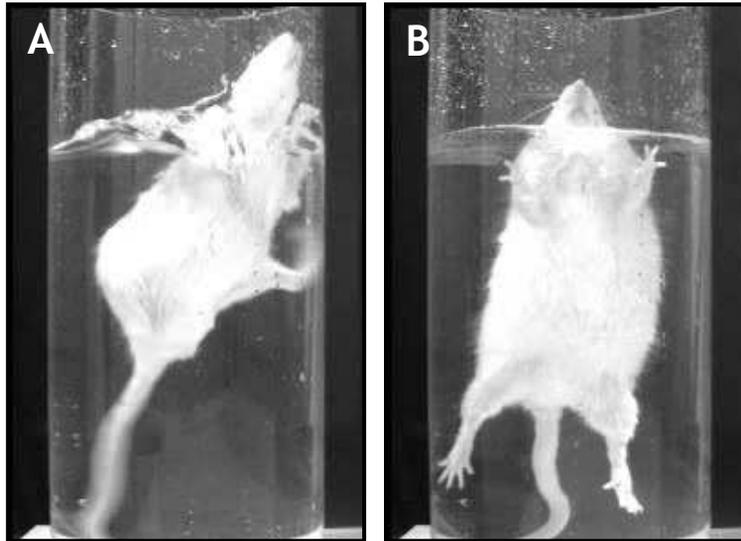
- un seuil de sensibilité de 20 pixels,
- un passage en activité dès lors qu'il se produisait un changement de couleur de plus de 6000 pixels maintenu pendant une durée supérieure à 3000 ms.
- Un rat a été considéré comme immobile lorsque celui-ci flottait dans l'eau, en position verticale et s'il ne réalisait que de très petits mouvements qui lui permettaient de maintenir sa tête hors de l'eau.

Lors des études des effets des différents agonistes DAergiques, ce test n'a été réalisé qu'une seule fois durant une période de 15 min et seules les 10 premières minutes ont été analysées.

## ***4. Analyses de la sensibilité olfactive***

---

Le test d'olfaction a été réalisé dans deux conditions expérimentales différentes, soit avec un stimulus olfactif répulsif, soit avec un stimulus olfactif attractif.



**Figure 68. Photographie du dispositif expérimental utilisé lors du test de la nage forcée. A, Animal venant d'être introduit dans le dispositif expérimental. B, Animal restant immobile après avoir été introduit de puis quelques minutes dans le b cher.**

### **a. Test d'attraction olfactif**

Le comportement olfactif en présence d'un stimulus attractif a été évalué dans un champ ouvert (50 x 50 x 40 cm). Après une période d'habituation de 10 min, deux papiers filtres imprégnés de lait de noix de coco dilué à 50% ont été fixés à une hauteur de 20 cm à deux coins opposés de la cage et deux autres papiers imbibés d'eau distillée aux deux autres coins, pendant une période de 3 min. Le lait de noix de coco a été choisi parmi d'autres odeurs, puisqu'il induisait l'attraction la plus importante avec des animaux contrôles. Le système de Nose-tracking (Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France) a permis de détecter à partir de la vidéo réalisée, les mouvements de l'animal ainsi que le positionnement de son nez lors de son exploration. Nous avons ainsi pu détecter l'entrée du nez de l'animal dans une aire de 10 cm<sup>3</sup> autour du papier filtre imprégné de lait de noix de coco (Auchan) ou d'eau distillée. L'attraction pour l'odeur a été définie comme le ratio du temps passé à côté du papier imprégné avec le lait de coco sur le temps passé à côté du papier imprégné d'eau ramené en pourcentage de temps total entre les deux papiers.

### **b. Test de répulsion olfactif**

Ce test a été réalisé dans un champ ouvert constitué en Perpex™ blanc (50 x 50 x 40 cm) séparé en deux compartiments égaux par une plaque en Plexiglas transparent comprenant une ouverture de 7x7cm en son centre. Les rats ont d'abord été placés dans le champ ouvert pendant 10 min en l'absence de stimulus olfactif afin de les habituer à l'environnement. Puis, des coupelles en plastique (2 x 2 cm) contenant du papier filtre ont été placées aux quatre coins de la cage : deux coupelles imbibées par 2 ml d'une solution d'acide acétique glacial à 40% dans le compartiment où l'animal résidait à la fin de la période d'habituation et deux papiers filtres imbibés d'eau distillée dans l'autre compartiment. La locomotion et le temps passé dans chaque compartiment ont été enregistrés par une caméra reliée au système d'analyse Videotrack (Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France) pendant une période de 10 min. Une entrée dans un des deux compartiments était validée lorsque les quatre pattes de l'animal y étaient présentes. La solution d'acide acétique à 40% a été choisie lors de ce protocole pour ses propriétés olfactives aversives (Takaki *et al.*, 2006). Le pourcentage de temps passé dans le compartiment neutre, sans acide, a été utilisé et interprété comme une mesure de l'évitement du stimulus aversif.

## **V. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES**

Différents traitements pharmacologiques ont été réalisés au cours de mon travail de thèse. L'utilisation de ces traitements a eu pour finalité de déterminer de façon plus précise



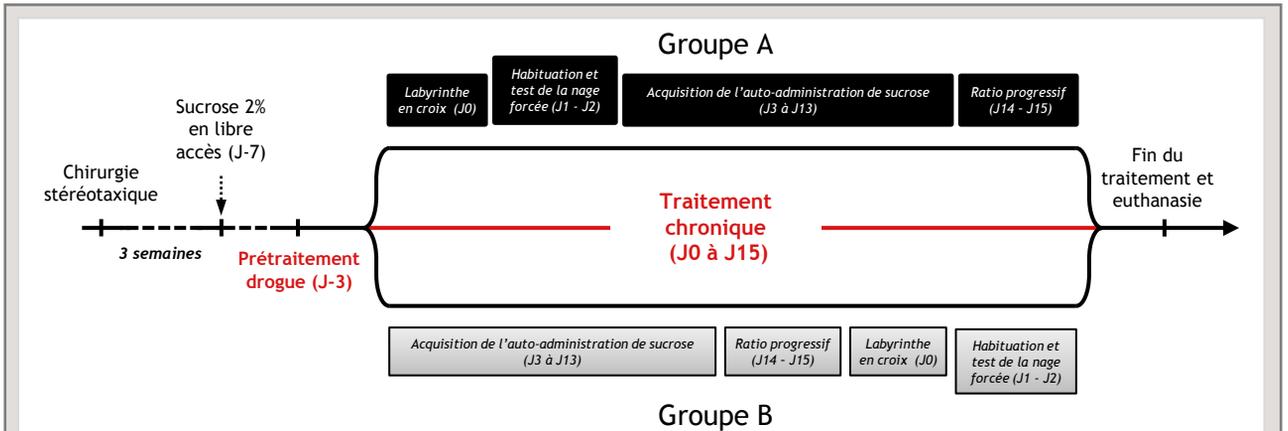
le rôle spécifique du système DAergique dans la mise en place du phénotype comportemental de type apathique, mais également le rôle préférentiel d'un sous-type de récepteur dopaminergique.

## **1. Les drogues**

---

Trois semaines après l'injection de 6-OHDA, différents types de drogues ont été administrés quotidiennement aux animaux pendant une période de 18 jours. Ces 18 jours comportent un prétraitement de 3 jours, suivi des évaluations comportementales couplées aux traitements pendant une durée de 15 jours. L'ensemble de ces drogues a été administré en i.p, 30 min avant le début de chaque test comportemental à un volume de 1ml/kg (Fig. 69).

- **L-DOPA** : précurseur de la DA, dont le nom exact est L-3,4-Dihydroxyphényl-alanine méthyl-ester hydro-chloride (Sigma, St Quentin Fallavier, France). Cette substance a été administrée à une concentration de 12,5mg/kg, de manière à limiter la survenue des dyskinésies. Son injection a été associée à de la benzéraside (15 mg/kg, Sigma), un inhibiteur périphérique de la dopadécarboxylase, permettant une action prolongée de la L-DOPA au niveau central, l'ensemble ayant été dissout dans une solution de NaCl 0,9%.
- **Ropinirole**: agoniste des RD de type D2 et D3, le ropinirole hydrochloride a été injecté à une dose de 1mg/kg (Sigma, St Quentin Fallavier, France) et dissout dans du NaCl 0,9%.
- **SKF-38393**: agoniste de haute affinité pour les RD de type D1, le ± SKF- 38393 hydrochloride (Sigma, St Quentin Fallavier, France) a été administré à une concentration de 2,5mg/kg et dissout dans une solution de NaCl 0,9% et Tween 0,3%.
- **Sumanirole®** : agoniste de haute affinité pour les RD de type D2, le Sumanirole a été administré à une concentration de 1mg/kg (Pfizer, New York, USA) et dissout dans une solution de NaCl 0,9%.
- **PD-128907** : agoniste de haute affinité pour les RD de type D3, le (+) PD-128907 (Sigma, St Quentin Fallavier, France) a été injecté à une concentration de 0,1mg/kg dans une solution de NaCl 0,9%.
- **Citalopram** : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, le Seropram® (Lundbeck, Valby, Danemark) a été dissout dans une solution de NaCl 0,9% et administré à une dose de 10mg/kg.



**Figure 69. Chronologie de la procédure expérimentale menée lors des traitements pharmacologiques.** Après trois jours de prétraitement, une moitié des animaux (*groupe A*) a commencé par le test du labyrinthe en croix, puis par le test de la nage forcée et a terminé par le test d'auto-administration de sucrose. Dans le même temps, l'autre moitié des animaux (*groupe B*) a commencé par l'auto-administration de sucrose, suivie du labyrinthe en croix et a terminé par la nage forcée. Les animaux ont ensuite été euthanasiés et les cerveaux prélevés.

## **2. Les tests comportementaux**

---

Les animaux ont été testés sur des paradigmes permettant d'apprécier l'effet des traitements sur les troubles de la motivation et de l'humeur. La tâche de conditionnement opérant pour de l'auto-administration de sucrose 2% a été utilisée pour évaluer le comportement apathique, la nage forcée a été utilisée pour étudier le comportement dépressif et le labyrinthe en croix surélevé a permis d'apprécier le caractère anxieux des animaux. Ces trois tests ont été réalisés dans les mêmes conditions expérimentales que décrites précédemment (voir chapitres, IV.2.d., IV.3.a., IV.3.b.). Cependant, nous avons voulu nous assurer d'un effet comparable des drogues au début et en fin de traitement : nous avons donc réparti les animaux de chaque groupe expérimental en deux cohortes équivalentes dont les passages aux différents tests comportementaux ont été inversés (Fig. 69). Afin d'habituer les animaux au goût de la solution d'eau sucrée utilisée comme récompense dans la tâche de conditionnement instrumental, les animaux ont reçu pendant 1 semaine, en libre accès, une solution de sucrose 2% dans leurs cages d'hébergements.

## **VI. EUTHANASIE DES ANIMAUX ET PRÉPARATION DES TISSUS**

Une fois l'ensemble des tests réalisé et 24h après le dernier jour des traitements pharmacologiques, les animaux issus des différents groupes expérimentaux ont été anesthésiés par une injection de chloral hydrate 10% en i.p. Une fois profondément endormis, les animaux ont été euthanasiés par une perfusion intracardiaque de 150 ml de NaCl 0,9 %, suivie de 300 ml d'une solution de paraformaldéhyde 4% (PFA) dissout dans une solution de tampon-phosphate salin (PBS) à 0,1 M, pH 7,5, à un débit de 45 mL.min<sup>-1</sup> à l'aide d'une pompe péristaltique (Masterflex type L/S, MASTERFLEX Pump Systems, Illinois, USA). Après dissection, les cerveaux ont été post-fixés pendant 4h dans du PFA 4% à 4°C, cryoprotégés durant la nuit dans une solution de sucrose à 20% dans du tampon phosphate (PB) 0,1M, puis congelés dans de l'isopentane à -60°C et conservés à -30°C.

Les cerveaux ont ensuite été coupés au cryostat (HM 525, Microm, France) en sections coronales de 30 µm d'épaisseur. Des sections recueillies au niveau de la localisation de l'ensemble des neurones dopaminergiques dans la SNc et l'ATV, mais aussi au niveau des différents territoires de projection de ces neurones ont été prélevées selon les coordonnées suivantes (par rapport au bregma et selon l'atlas de Watson et Paxinos, 1986) :

- **Cortex Préfrontal** : 3,70 mm à 2,70 mm (6 coupes par rat),
- **Striatum Ventral** : 2,20 mm à 1,70 mm (8 coupes par rat),
- **Striatum Médian** : 1,60 mm à 1,00 mm (8 coupes par rat),



- **Striatum Dorsal** : 0,90mm à 0,20 mm (8 coupes par rat),
- **Amygdale Basolatérale** : -2,30 mm à -3,00 mm (5 coupes par rat),
- **Substance noire pars compacta** : -4,70 mm à -5,20 mm (12 coupes par rat),
- **Aire Tegmentale Ventrale** : - 5,30 mm à -6,30 mm (20 coupes par rat).

Les coupes ont été récoltées dans une solution de cryoprotection (30% éthylène glycol, 30% glycérol, 25% tampon Tris 4X, 15% H<sub>2</sub>O distillé) et conservées à -30°C avant de réaliser les marquages immunohistochimiques.

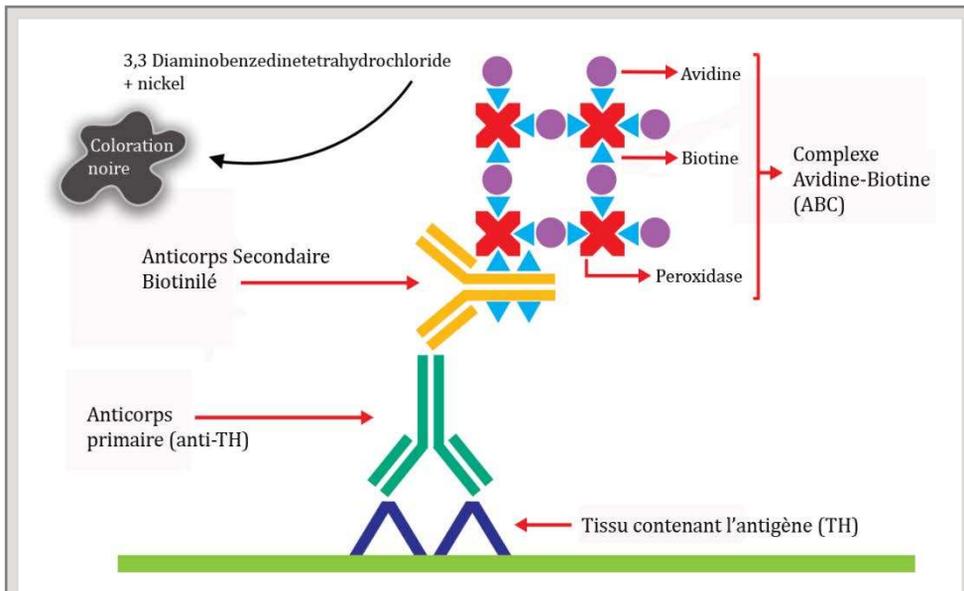
## **VII. EVALUATION ET CARACTÉRISATION DE LA LÉSION DOPAMINERGIQUE**

### **1. Protocole d'immunohistochimie de la Tyrosine Hydroxylase**

La localisation et l'étendue de la lésion dopaminergique ont été évaluées par immunohistochimie de la TH (enzyme limitante de la synthèse des catécholamines) pour marquer les neurones dopaminergiques. Cet immuno-marquage a été réalisé sur des coupes de la SNc et de l'ATV mais aussi sur les coupes des différents territoires de projection de ces deux structures. Les coupes flottantes ont été préparées en suivant le protocole décrit au paragraphe précédent. Elles ont été sélectionnées et placées dans un tampon Tris HCl salin 0,1 M (TBS) et ont subi deux rinçages de 5 min dans du TBS. Après une phase de pré-incubation d'une heure dans un tampon TBST (TBS additionné de 0,3% de Triton X100 ; Sigma) contenant 3% de sérum normal de chèvre (NGS) permettant une perméabilisation des membranes et une saturation des sites non-spécifiques, les coupes ont ensuite été incubées avec l'anticorps primaire monoclonal de souris dirigé contre la TH (Chemicon) à une dilution de 1/2500 dans du TBST contenant 1% de NGS, pendant une nuit à 4°C.

Le lendemain, les coupes ont été rincées deux fois 5 minutes dans du TBST, puis mises à incuber pendant 1h30 avec l'anticorps secondaire, un anti-sérum IgG biotinylé anti-souris (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA), dilué au 1/500 dans du TBST contenant 1% de NGS. Après deux rinçages au TBST, les coupes sont incubées pendant 1h30 à température ambiante et à l'obscurité dans un complexe avidine-biotine-peroxydase (kit Vectastain ABC elite, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) dilué au 1/100 dans du TBST. Enfin, les coupes ont été rincées deux fois dans du TBS puis dans du TB.

La révélation du marquage a été réalisée suite à la réaction entre la 3'3 diaminobenzidine (kit DAB, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) additionné de peroxyde d'hydrogène et la peroxydase, l'ensemble dilué dans du TB. La DAB est un



**Figure 70.** Schéma représentant la méthode de révélation des neurones dopaminergiques par immuno-histochimie de la tyrosine hydroxylase (TH). Amplification à l'aide du complexe avidine-biotine et un marquage par diaminobenzidine avec ajout de nickel. Adapté de Marc Key dans *IHC Staining Methods, 5<sup>th</sup> Edition, Chapter 9.*

chromophore qui réagit avec la peroxydase en présence de peroxyde d'hydrogène, conduisant ainsi à la formation d'un précipité noir en présence de Nickel, indicateur de la fixation de l'anticorps primaire sur la TH. La durée de la révélation a varié de 30 s à 1 min en fonction de l'intensité de coloration souhaitée. Afin de bloquer la réaction, les coupes ont été rapidement introduites dans du TB et rincées deux fois 10 min (Fig. 70).

Les coupes ainsi marquées ont ensuite été montées sur des lames silanées. Après séchage à température ambiante, les coupes ont été déshydratées dans trois bains successifs d'éthanol de concentration croissante (75%, 95% et 100%) durant 2 min chacun, puis plongées dans deux bains de xylène pendant 5 min pour être finalement montées dans un milieu de montage (DPX, Sigma).

### **2. Analyse de l'étendue de la lésion dopaminergique**

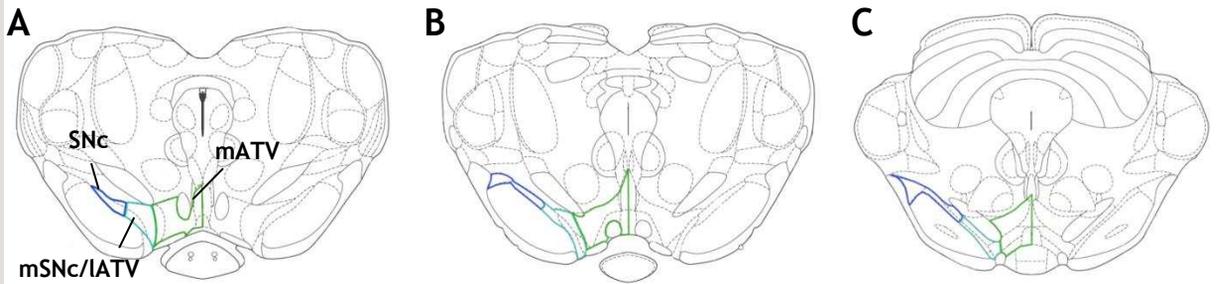
La perte cellulaire au niveau des différentes parties de la SNc et de l'ATV ainsi que la déafférentation dopaminergique résultante au niveau des territoires de projection de ces deux structures chez les rats ayant reçu une injection de 6-OHDA ont pu être évaluées sur chaque hémisphère grâce à l'analyseur d'image ICS FrameWork, (TRIBVN, version: 2.9.2, Châtillon, France). L'injection de 6-OHDA étant réalisée dans chaque hémisphère cérébral, des mesures sur des coupes provenant d'animaux Sham ont été nécessaires pour pouvoir estimer l'immunoréactivité de la TH en dehors d'une infusion de 6-OHDA et ainsi déterminer le niveau de dénervation induit par l'injection de la neurotoxine au niveau du mésencéphale, ainsi que dans les différentes parties du striatum.

Ce système est composé d'un microscope (Nikon, Eclipse 80i), couplé à une platine motorisée (Märzhäuser Wetzlar GmbH & Co. KG, type MDF 80i, Wetzlar, Allemagne), d'une caméra vidéo (Pike F-421C, ALLIED Vision Technologies, Stadtroda, Allemagne), l'ensemble relié à un ordinateur et à un écran couleur (Dell© Computer Corporation).

Les coupes des animaux Sham et des animaux lésés ont été numérisées, et dans chaque cas, trois niveaux antéropostérieurs ont été sélectionnés au niveau du mésencéphale et au niveau du striatum.

Au niveau du mésencéphale chaque niveau sélectionné a été subdivisé en trois zones correspondantes aux subdivisions représentées dans l'Atlas de Paxinos et Watson (2005) (Fig. 71):

- **Zone 1:** partie latérale de la SNc,
- **Zone 2:** partie médiale de la SNc et latérale de l'ATV,
- **Zone 3:** partie médiale de l'ATV.



**Figure 71. Représentations schématiques de coupes coronales de cerveaux de rats à différents niveaux du mésencéphale.** Les traits colorés (nuances de bleu et de vert) montrent les délimitations utilisées pour définir les contours de chaque sous-région des structures dopaminergiques analysées pour estimer la perte de l'immunomarquage de la tyrosine hydroxylase. Position des coupes par rapport au bregma: **A= -5mm**; **B= -5,2mm** et **C= -5,7mm**. **SNc= Substance Noire pars compacta**; **mSNc/LATV= partie médiane de la SNc et latérale de la ATV**; **mATV= partie médiane de l'ATV**. D'après Paxinos et Watson, 1998.

Pour le striatum, les niveaux sélectionnés ont été subdivisés en 6 zones (Fig. 72) afin de reproduire les territoires de projection dopaminergique proposés dans la littérature (Pennartz *et al.*, 2009):

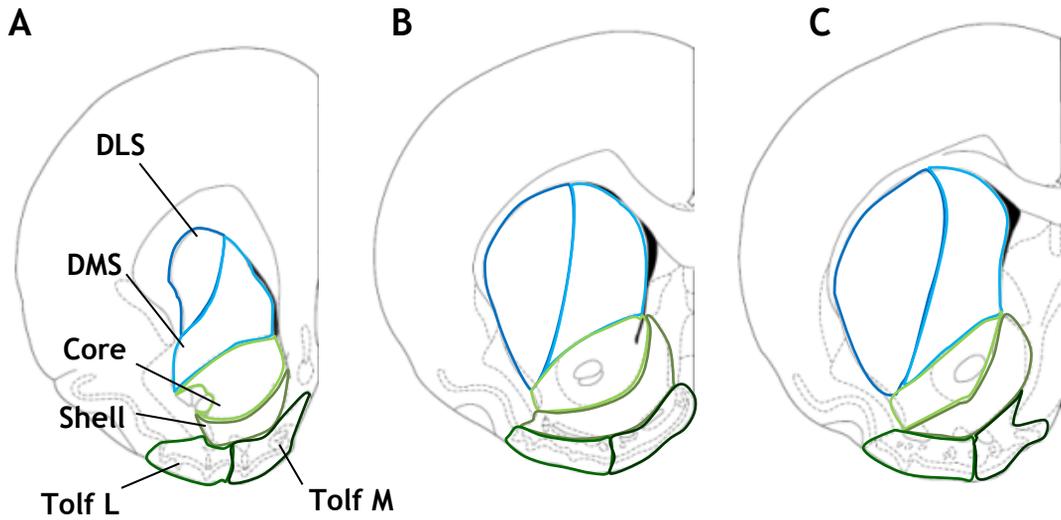
- **Zone 1:** partie dorso-latérale du striatum,
- **Zone 2:** partie dorso-médiale du striatum,
- **Zone 3:** Core du noyau accumbens,
- **Zone 4:** Shell du noyau accumbens,
- **Zone 5:** partie latérale des tubercules olfactifs et des îlots de Calleja,
- **Zone 6:** partie médiale des tubercules olfactifs et des îlots de Calleja.

Des calques représentant les différentes parties du mésencéphale et du striatum ont été réalisés à partir de l'Atlas pour rat de Watson et Paxinos (2005) et ajustés sur chaque coupe. Ils nous ont permis de dessiner les régions d'analyse sur les images numérisées (surface totale). Pour chaque coupe, une mesure de fond réalisée sur une zone non marquée, nous a permis de déterminer le seuil d'analyse permettant de distinguer une zone lésée d'une zone intacte, à appliquer sur la surface totale. Les densités optiques moyennes ainsi obtenues correspondent au marquage et à la réelle surface analysée. Le rapport entre la surface analysée et la surface totale nous a permis de calculer le pourcentage de lésion ou de déafférentation.

### **3. Dosage tissulaire des contenus en dopamine et métabolites**

#### ***a. Prélèvements tissulaires***

Après une anesthésie profonde induite par une injection intrapéritonéale (i.p) d'un mélange de Kétamine (100mg/kg)/Xylazine (10mg/kg) (Merial SAS, Lyon, France et Bayer Santé, Puteaux, France respectivement), les animaux ont été décapités et les cerveaux prélevés. Trois tranches de 1mm d'épaisseur ont été découpées en partant de +2,2 mm en avant du bregma, et le striatum et le noyau NAcc de chaque hémisphère ont été disséqués au sein de ces tranches (voir Fig. 73). Les tissus prélevés ont ensuite été regroupés et soniqués dans 0,1 M d'acide perchlorique contenant 347  $\mu$ m de bisulfate de sodium et 134  $\mu$ m d'EDTA. Les homogénats ont été centrifugés à 10 000 g pendant 10 min à 4°C ; le surnageant a été prélevé et filtré à travers une membrane de 0,22  $\mu$ m par une centrifugation à 5000 g pendant 3 min. Le surnageant est ensuite analysé par la technique de chromatographie liquide haute performance (HPLC).



**Figure 72. Représentations schématiques de coupes coronales de cerveaux de rats à différents niveaux du striatum.** Les traits colorés (nuances de bleu et de vert) montrent les délimitations utilisées pour définir les contours de chaque sous-région des territoires de projection dopaminergique analysés pour estimer la perte de l'immunomarquage de la tyrosine hydroxylase. Position des coupes par rapport au bregma: **A**= +2,2mm; **B**=+1,2mm et **C**= +0,7mm. DLS= striatum dorso-latéral; DMS= striatum dorso-médian; Tolf L= partie latérale des tubercules olfactifs; Tolf M= partie médiane des tubercules olfactifs. D'après Paxinos et Watson, 1998.

### ***b. Dosage HPLC***

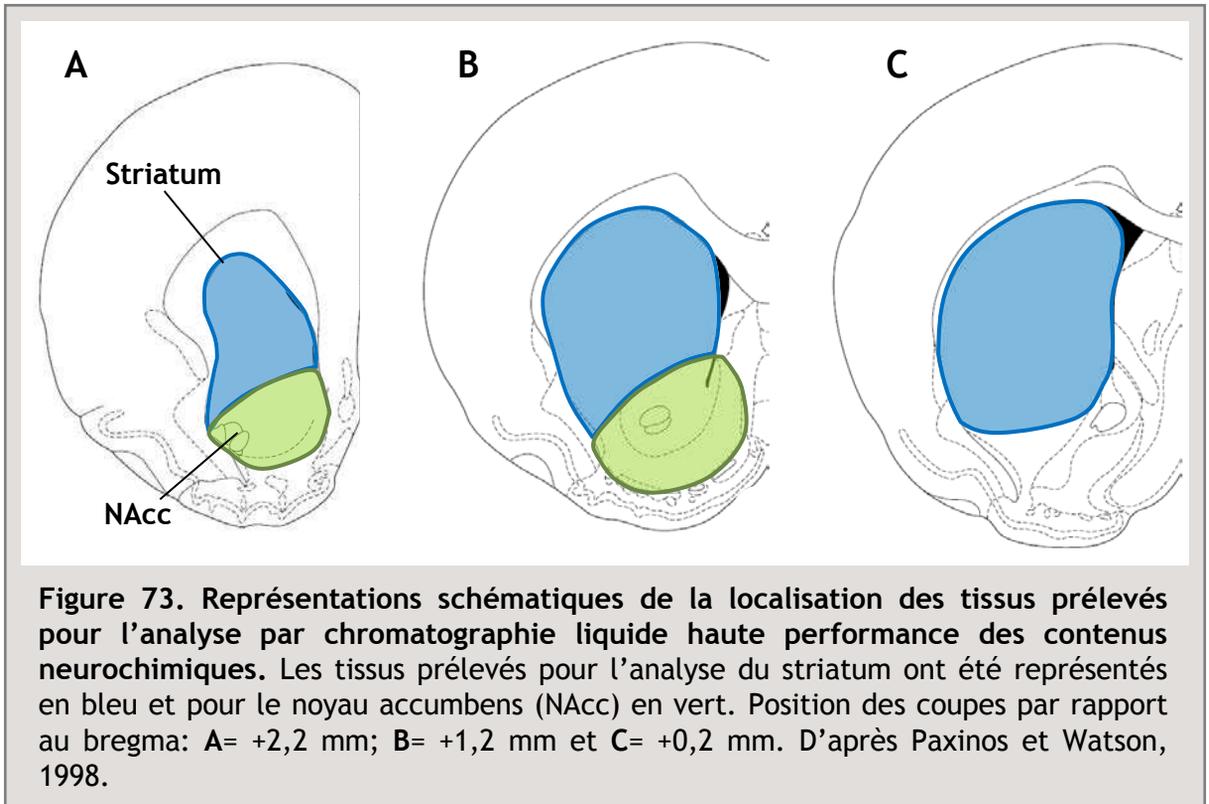
La technique d'HPLC repose sur les différences d'affinité des substances à analyser à l'égard de deux phases non miscibles : la phase stationnaire et la phase mobile. Chacun des composés du mélange est soumis à une force de rétention (phase stationnaire) et une force d'entraînement (phase mobile). L'équilibre qui en résulte aboutit à une migration différentielle des composés à analyser à travers la phase stationnaire, ce qui permet leur séparation. Chaque dialysat recueilli a donc été analysé par HPLC, couplée à une détection ampérométrique pour la DA, le DOPAC et l'HVA. La quantification a été faite en se référant aux courbes de calibration réalisées avec des standards.

## **VIII. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES**

Les tests statistiques utilisés lors de ce travail ont été dépendants des différents paramètres à prendre en compte.

Ainsi lors de comparaisons :

- De deux échantillons indépendants, un test statistique paramétrique selon la méthode du test de Student (t-test) a été réalisé après nous être assurés de la distribution gaussienne et de l'homogénéité des variances des échantillons.
- de plus de deux échantillons, l'analyse statistique a été faite par l'utilisation de tests statistiques paramétriques selon une analyse de variance – ANOVA. Lorsque celles-ci le permettaient, elles ont été suivies d'analyses post-hoc selon la méthode des contrastes ou lorsqu'il s'agissait de comparaisons multiples de la méthode de Student Newman-Keuls (Keppel, 1982).



# RÉSULTATS



**PARTIE 1 : CARACTERISATIONS  
ANATOMIQUE ET COMPORTEMENTALE DE  
DIFFERENTES LESIONS DU SYSTEME  
DOPAMINERGIQUE MESENCEPHALIQUE**

---



Afin d'étudier l'implication potentielle des différentes voies DAergiques ascendantes dans l'émergence des troubles psycho-comportementaux de la MP, nous avons développé un modèle neurotoxique de lésion bilatérale, permettant d'atteindre de façon partielle et sélective, différentes parties du complexe ATV/SNc. Dès lors, cette lésion impacte préférentiellement soit la voie DAergique nigrostriée issue de la SNc, soit la voie DAergique mésocorticolimbique issue de l'ATV. Une caractérisation anatomique et semi-quantitative par l'immunomarquage de la TH a permis de déterminer les atteintes lésionnelles induites par la neurotoxine. Par la suite, l'impact comportemental de ces lésions partielles de la SNc ou de l'ATV, a été étudié à travers l'utilisation d'une batterie de tests permettant d'évaluer différents aspects moteurs et motivationnels, ainsi que des comportements de type anxieux ou dépressif. Cette caractérisation comportementale a reposé sur une approche nosographique chez le rat, en essayant d'intégrer de nombreux critères qui définissent les troubles neuropsychiatriques de la MP en clinique. Finalement, l'objectif de cette partie expérimentale a été d'établir un lien causal entre l'apparition de ces troubles et un état hypodopaminergique, et d'en déterminer le substrat neurobiologique.

## **I. PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES**

### **1. Groupes d'animaux**

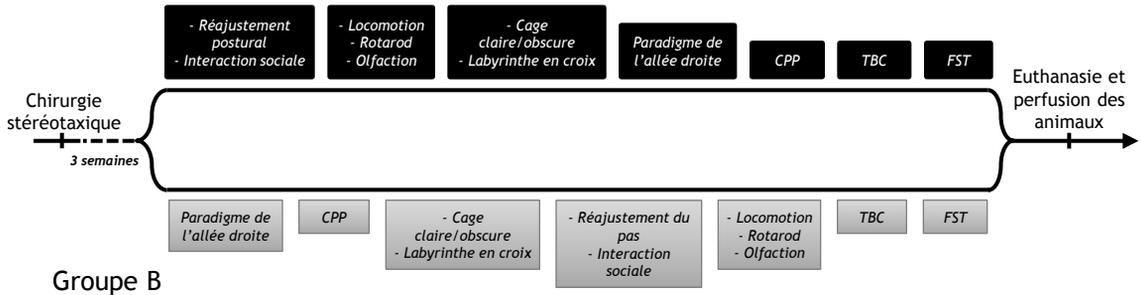
---

Pour la réalisation de cette 1<sup>ère</sup> partie expérimentale, quatre groupes expérimentaux ont été constitués :

- **Groupe 6-OHDA mATV (n = 24)** : animaux ayant reçu une injection stéréotaxique intracérébrale, de 2,3 µl de 6-OHDA à une concentration de 3 µg/µl et à un débit de 0,5 µl/min, dans la partie médiane de l'ATV.
- **Groupe Sham ATV (n = 22)** : animaux ayant subi le même protocole chirurgical que les animaux du groupe 6-OHDA mATV, mais où la neurotoxine a été remplacée par une solution de NaCl 0,9 %.
- **Groupe 6-OHDA SNc (n = 28)** : animaux ayant reçu une injection stéréotaxique intracérébrale bilatérale de 2,3 µl de 6-OHDA, à une concentration de 3mg/ml et un débit de 0,5 µl/min, dans la partie latérale de l'ATV et médiale de la SNc.
- **Groupe Sham SNc (n = 25)** : animaux ayant subi le même protocole chirurgical que les animaux du groupe 6-OHDA SNc mais où la neurotoxine a été remplacée par une solution de NaCl 0,9 %.

## Protocole 1

### Groupe A



## Protocole 2



## Protocole 3



Figure 74. Chronologie de la procédure expérimentale menée lors des analyses comportementales. Nous avons débuté les évaluations comportementales 3 semaines après la chirurgie stéréotaxique. Les groupes d'animaux A et B ont été contrebalancés afin de prendre en compte les effets temporels de la lésion. CPP: préférence de place conditionnée; TBC: paradigme du choix entre deux bouteilles; FST: test de la nage forcée. A la fin de cette procédure expérimentale, les animaux ont été euthanasiés et perfusés, et les cerveaux prélevés.

## **2. Chronologie des expériences**

---

L'évaluation comportementale a commencé trois semaines après la chirurgie stéréotaxique. Les données obtenues sont le résultat de trois expériences réalisées selon les trois protocoles expérimentaux résumés dans la Figure 74. Nous nous sommes assurés que l'impact comportemental induit par les lésions pratiquées n'était pas modifié au cours du temps par des phénomènes de compensation : par exemple, les animaux du protocole expérimental n°1 ont été répartis en deux groupes (A et B), dans lesquels l'ordre chronologique des différents tests a été inversé. Seul le test de la nage forcée a toujours été réalisé à la fin de ces procédures, puisqu'il entraîne un stress de l'animal pouvant interférer avec les performances des animaux lors de tests ultérieurs.

## **II. CARACTÉRISATION ANATOMIQUE ET QUANTITATIVE DES DIFFÉRENTES LÉSIONS DU SYSTÈME DOPAMINERGIQUE**

Afin de déterminer l'atteinte du système DAergique dans nos différents groupes d'animaux, une analyse du marquage immunohistochimique de la TH a été réalisée comme indiqué dans la méthodologie générale.

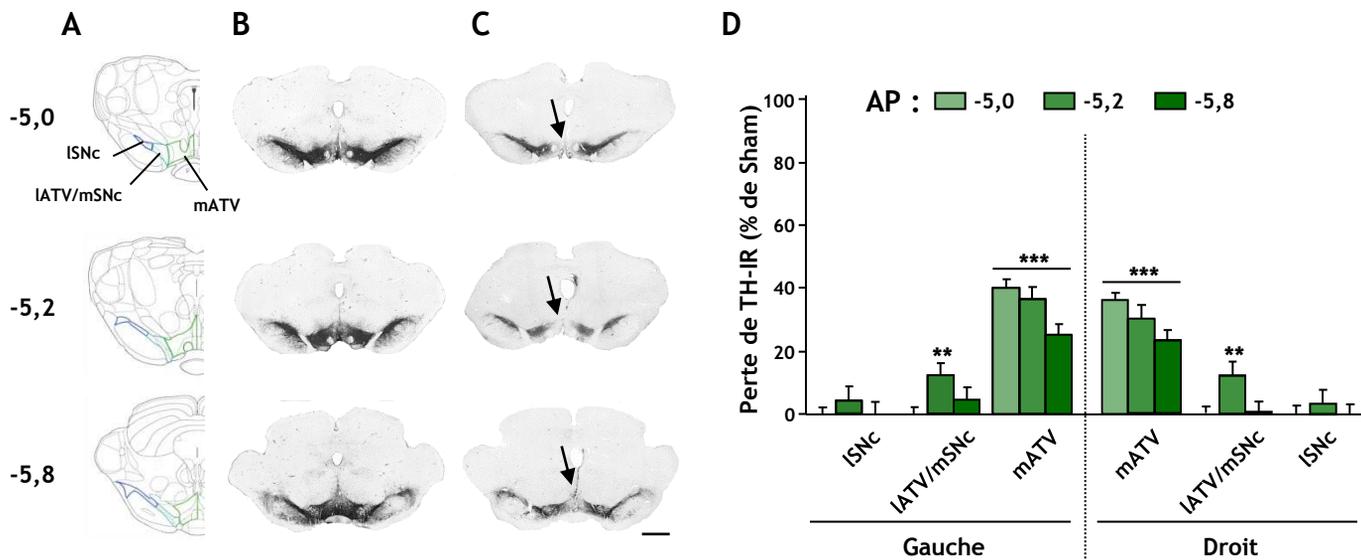
En fonction de ces analyses immunohistochimiques, nous avons défini deux critères d'exclusion des animaux : lorsque la diminution de l'immunoréactivité TH était inférieure à 30% dans le striatum dans au moins un hémisphère, ou encore lorsqu'une perte de l'immunomarquage TH était supérieure ou égale à 40 % dans des zones devant être préservées au niveau striatal.

### **1. Lésion mATV**

---

#### **a. Au niveau mésencéphalique**

La figure 75 présente les mesures d'immunoréactivité de la TH dans le mésencéphale des animaux du groupe 6-OHDA mATV. Ces résultats ont été exprimés en pourcentage, normalisé par rapport aux valeurs obtenues chez les animaux du groupe Sham correspondant. L'injection de 6-OHDA au niveau de la partie médiale de l'ATV, conduit à une diminution de l'immunomarquage TH de près de 30 à 40% dans cette partie de l'ATV quel que soit le niveau antéropostérieur considéré et l'hémisphère considéré par rapport aux animaux Sham ATV (Fig.75C-D). Dans les parties latérales de l'ATV et la SNC (lATV/mSNc et lSNc), les niveaux antérieurs sont intacts et la diminution de l'immunomarquage TH évaluée par densité optique ne dépasse jamais 15% sur les coupes plus postérieures (Fig.75C-D). Les parties les plus latérales de la SNC sont quant à elles totalement préservées, et ce, quel que soit le niveau antéro-postérieur considéré.



Ainsi, la lésion 6-OHDA mATV touche de façon sélective, partielle et bilatérale les parties médianes de l'ATV, tout en préservant les territoires latéraux du mésencéphale DAergique.

### ***b. Au niveau striatal***

Comme nous pouvons le voir sur la figure 76, la lésion des neurones DAergiques au niveau mésencéphalique se répercute au niveau du striatum par la diminution du marquage TH de façon partielle et bilatérale dans le Shell du NAcc (~50%), le Core du NAcc (~30 à 60% en fonction du positionnement antéro-postérieur) et dans la partie médiale des tubercules olfactifs (~25 à 40%). La diminution du marquage TH atteint 40% dans la partie antérieure du DMS (Fig. 76D), mais elle est beaucoup plus faible dans les niveaux plus postérieurs, tandis que les parties latérales du striatum dorsal (DLS) restent peu atteintes (moins de 15%). Ces lésions touchent de façon homogène chaque hémisphère cérébral, quels que soient les niveaux antéro-postérieurs considérés.

## **2. Lésion SNc**

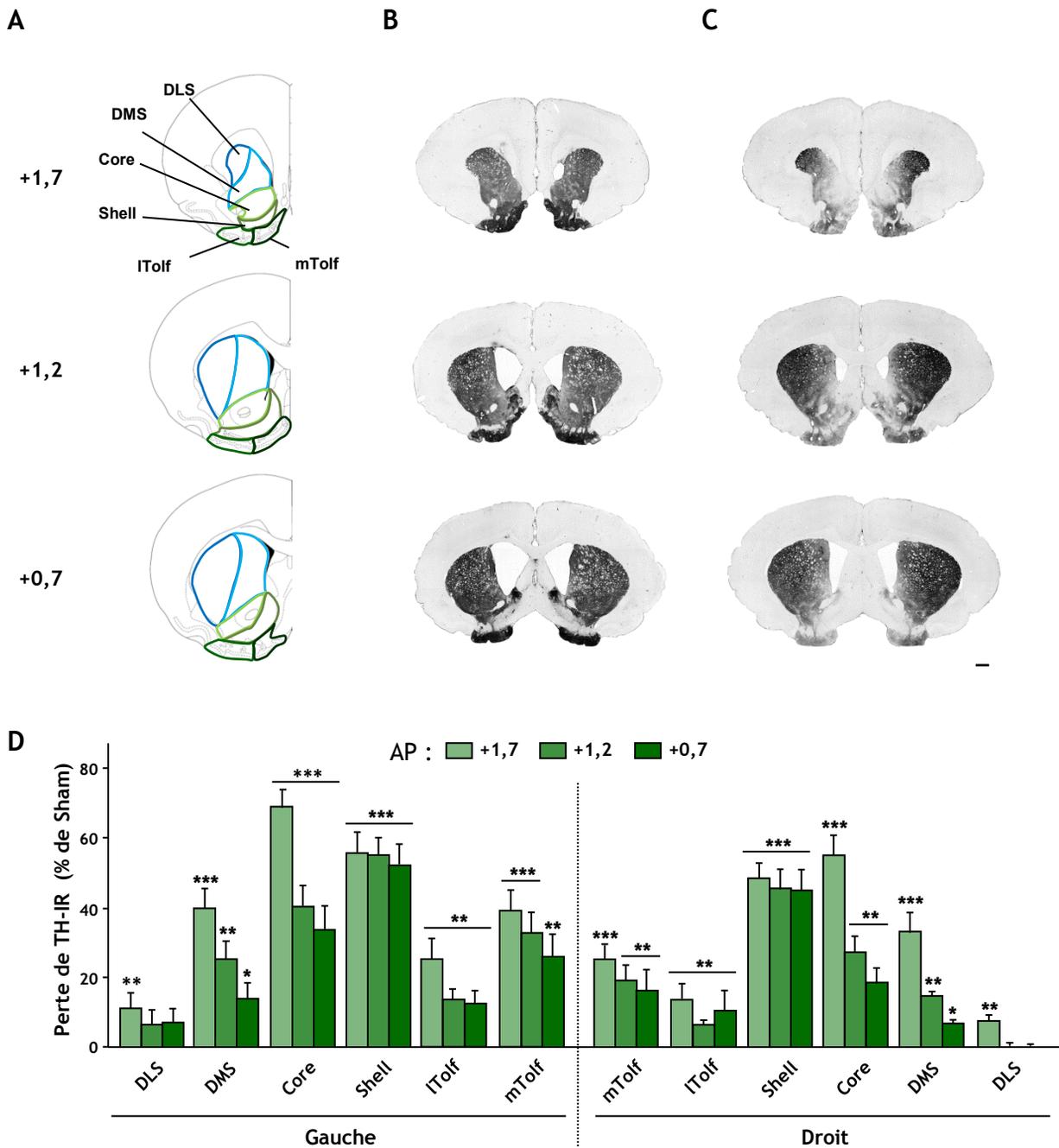
---

### ***a. Mésencéphale***

La Figure 77 représente le profil de lésion induit par l'infusion de 6-OHDA au sein de la SNc, sur trois niveaux antéro-postérieurs du mésencéphale. La neurotoxine conduit à une diminution significative de l'immunomarquage TH dans les parties latérales de la SNc (90% en moyenne) par rapport aux Sham SNc. Les zones lATV/mSNc sont touchées de façon plus partielle avec près de 50% de diminution de marquage, alors que les parties médianes de l'ATV sont préservées (Fig. 77D). Ces lésions touchent de façon homogène chaque hémisphère cérébral, quels que soient les niveaux antéro postérieurs considérés.

### ***b. Striatum***

La perte neuronale au niveau du mésencéphale conduit à une diminution moyenne du marquage TH de 50 à 70% dans le DLS par rapport aux Sham SNc et ce sur les trois niveaux antéropostérieurs sélectionnés (Fig. 78D). La densité du marquage dans le DMS est diminuée en moyenne de 20 à 50% (Fig. 78D). En revanche, l'immunomarquage dans les parties ventrales du striatum (NAcc/tubercules olfactifs), est identique à celui des animaux Sham SNc, révélant ainsi une préservation de l'intégrité de l'innervation DAergique dans ces structures (Fig. 78).



**Figure 76. Etendue de la dénervation dopaminergique induite par la lésion 6-OHDA mATV dans le striatum.** A, Représentations schématiques des sous-régions striatales quantifiées lors des analyses immunohistochimiques selon les niveaux antéropostérieurs sélectionnés. B-C, Photographies de coupes coronales de cerveau de rat aux différents niveaux antéropostérieurs striataux chez un rat sham (B) et un rat lésé mATV (C), après immunomarquage de la TH. Notez la perte de marquage des terminaisons dopaminergiques dans les parties ventrales du striatum. D, Quantification de la perte d'immunoréactivité TH normalisée par rapport aux Sham au niveau des différentes régions du striatum dans chaque hémisphère. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. Les comparaisons ont été faites entre les groupes 6-OHDA vs. Sham pour chaque structure (\* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$  ; \*\*\* $P < 0,001$ ),  $n = 22-24$ . Les images en A sont adaptées de l'atlas de Paxinos et Watson (2005) et les niveaux antéropostérieurs sont indiqués par rapport au bregma (+1,7; +1,2; +0,7 mm). DLS: striatum dorsolatéral; DMS: striatum dorsomédian; mTolf: tubercules olfactifs médians; ITolf: tubercules olfactifs latéraux. Barre d'échelle: 1mm.

### **3. Topographie qualitative de la lésion dopaminergique**

---

Pour nous assurer de la reproductibilité lésionnelle et d'une distribution distincte du profil lésionnel induit dans nos deux groupes d'animaux lésés, nous avons réalisé une représentation schématique montrant l'atteinte régionale dans le mésencéphale et le striatum des lésions pratiquées pour chacun des animaux des groupes 6-OHDA mATV et SNc (Fig. 79). A partir des immunomarquages de la TH, dont les images les plus représentatives ont été présentées sur les Figures 75 à 78, les surfaces dénervées de chacun des animaux ont été redessinées et recadrées sur une planche d'atlas anatomique de Paxinos et Watson (1998; 2005) correspondante, pour chaque niveau. L'ensemble des zones dénervées pour chaque animal issu de chaque groupe a ensuite été superposé. Ainsi, plus le recouvrement d'une même surface lésée entre les individus est important, plus l'intensité colorimétrique sera importante. Comme en atteste cette figure, les surfaces de dénervation communes à l'ensemble des animaux du groupe 6-OHDA mATV (en vert), ne se superposent que très peu avec les territoires lésés/déafférentés des animaux 6-OHDA SNc (en bleu), que ce soit au niveau du mésencéphale (Fig. 79A) ou du striatum (Fig. 79B).

**Ces illustrations permettent de confirmer que l'étendue lésionnelle DAergique de nos deux groupes d'animaux touche des territoires distincts et complémentaires des systèmes DAergiques, aussi bien au niveau mésencéphalique que striatal.**

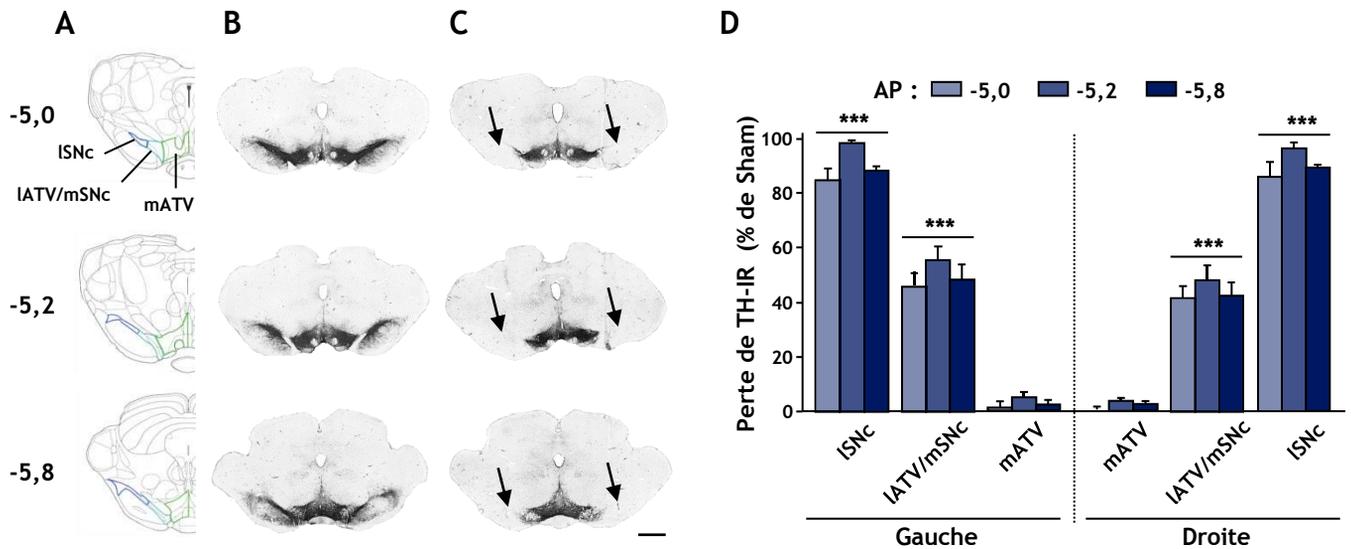
### **4. Analyse neurochimique**

---

Afin de déterminer si ces différentes lésions DAergiques interfèrent avec les contenus tissulaires de DA et de ses métabolites (DOPAC/HVA), nous avons réalisé une analyse neurochimique par HPLC de ces contenus dans les parties dorsales du striatum et du NAcc à partir de microdissections réalisées, et ce, pour chaque type de lésion.

#### **a. La dopamine**

L'infusion de 6-OHDA dans les parties médiales de l'ATV conduit à une diminution préférentielle de DA tissulaire de l'ordre de  $69 \pm 1,2\%$  dans le NAcc et de  $24,7 \pm 1,8\%$  dans le striatum dorsal par rapport aux valeurs mesurées chez les Sham (Fig. 80A). Un profil inverse est trouvé pour la lésion 6-OHDA de la SNc. En effet, on note une perte de DA tissulaire de  $18,2 \pm 3,2\%$  dans le NAcc contre  $77,7 \pm 1,7\%$  dans le striatum dorsal par rapport aux Sham (Fig. 80B). Des ANOVA à deux facteurs ont montré des effets significatifs des lésions ( $F_s > 34,86$  ;  $P_s < 0,001$ ) et des interactions significatives entre le facteur lésion et la région du cerveau considérée ( $F_s > 12,42$  ;  $P_s < 0,01$  ; Fig. 80).



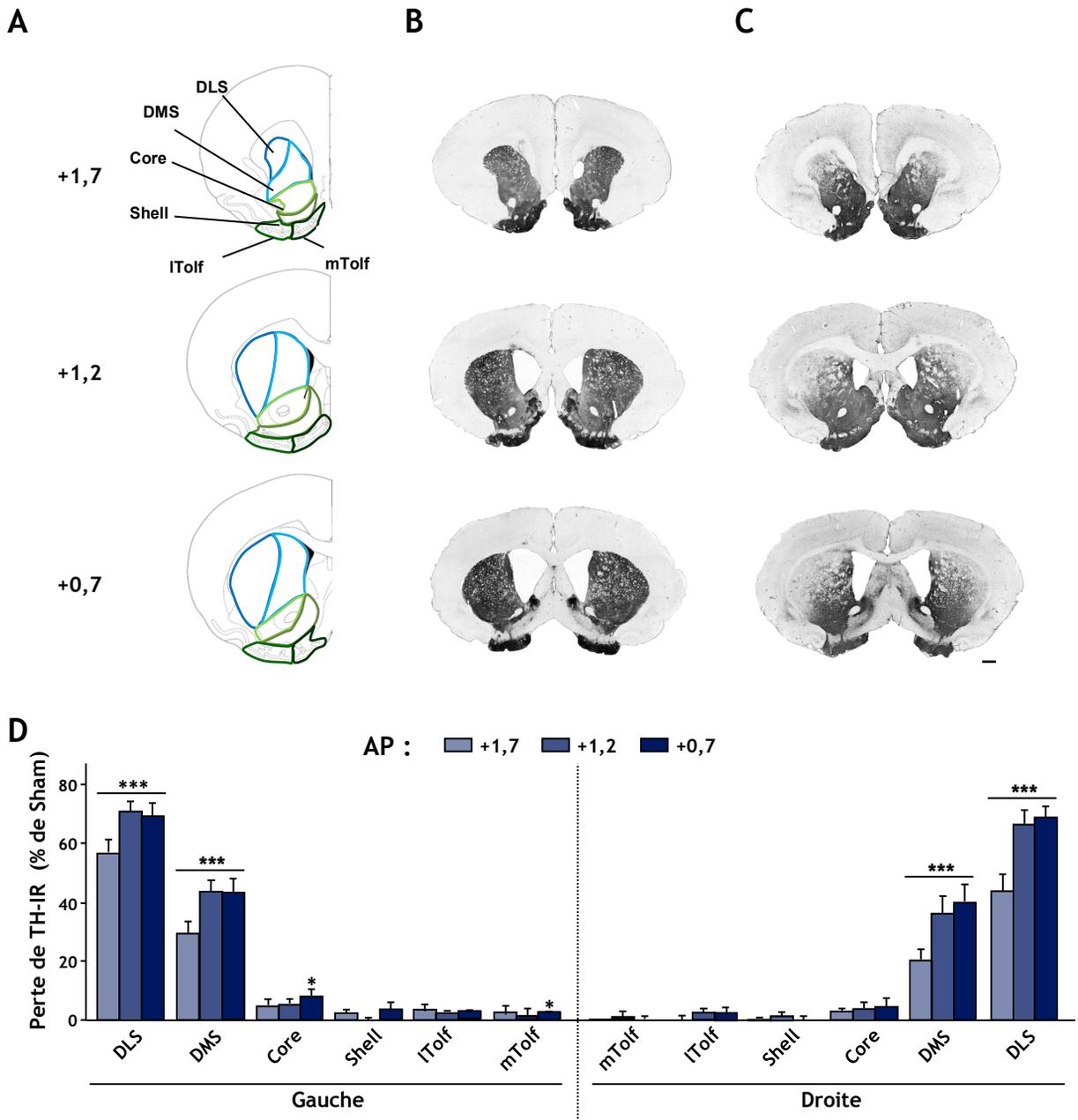
**Figure 77. Etendue de la dénervation dopaminergique induite par la lésion 6-OHDA SNc dans le mésencéphale.** A, Représentations schématiques des sous-régions mésencéphaliques quantifiées lors des analyses immunohistochimiques selon les niveaux antéropostérieurs sélectionnés B-C, Photographies de coupes coronales de cerveau de rat aux différents niveaux antéropostérieurs du mésencéphale chez un rat Sham (B) et un rat du groupe lésé SNc (C), après immunomarquage de la TH. Notez la perte de marquage des neurones dopaminergiques dans les parties ISNc et LATV/mSNc (flèches). D, Quantification de la perte d'immunoréactivité TH normalisée par rapport aux Sham au niveau des différentes régions du mésencéphale dans chaque hémisphère cérébral. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. Les comparaisons ont été faites entre les groupes 6-OHDA vs. Sham pour chaque structure ( $*P < 0,05$  ;  $**P < 0,01$  ;  $***P < 0,001$ ),  $n = 25-28$ . Les images en A sont adaptées de l'atlas de Paxinos et Watson (2005), et les niveaux antéropostérieurs sont indiqués par rapport au bregma (-5,0 ; -5,2 ; -5,8 mm). ISNc: substance noire compacte latérale; LATV/mSNc: aire tegmentale ventrale latérale/substance noire compacte médiane; mATV: aire tegmentale ventrale médiane. Barre d'échelle: 1mm.

## **b. Les métabolites**

Dans le NAcc les lésions 6-OHDA mATV induisent une diminution du DOPAC de l'ordre de  $65,1 \pm 1,9\%$  et de  $53,6 \pm 2,5\%$  pour l'HVA par rapport aux Sham (Fig. 80A). Dans le striatum dorsal, une légère diminution des contenus en DOPAC a également été mesurée sans que le contenu en HVA ne soit modifié. A l'inverse, la lésion 6-OHDA SNC conduit dans le striatum dorsal à une diminution du DOPAC de l'ordre de  $73,4 \pm 1,7\%$  et  $61,8 \pm 2\%$  pour l'HVA par rapport aux Sham. Dans le NAcc aucune modification significative de ces métabolites n'a été mesurée (Fig. 80B). Des ANOVA à deux facteurs ont permis de révéler des effets significatifs des lésions ( $F_s > 15,381$  ;  $P_s < 0,037$ ) et des interactions significatives entre le facteur lésion et la région du cerveau considérée pour le DOPAC et l'HVA pour les lésions mATV et SNC respectivement ( $F_s > 4,681$  ;  $P_s < 0,037$  ; Fig. 80).

Nous avons calculé les rapports DOPAC/DA et HVA/DA qui représentent un indice du taux de renouvellement de la DA (Snyder *et al.*, 1990). La lésion 6-OHDA mATV entraîne une augmentation dans le NAcc du rapport HVA/DA de l'ordre de  $58 \pm 6,7\%$  par rapport à celui mesuré pour les Sham, et une légère augmentation non significative du rapport DOPAC/DA ( $23 \pm 6\%$ ) par rapport aux Sham (Fig. 80A). A l'inverse, les lésions 6-OHDA SNC induisent une augmentation uniquement dans le striatum dorsal du rapport DOPAC/DA de l'ordre de  $47,4 \pm 5\%$  et du rapport HVA/DA d'environ  $164,98 \pm 15\%$  et ce, par rapport aux Sham (Fig. 80B). Des ANOVA à deux facteurs ont montré des effets significatifs des lésions pour les rapports HVA/DA des groupes ATV et SNC, et du rapport DOPAC/DA pour le groupe SNC ( $F_s > 5,69$  ;  $P_s < 0,024$ ), et des interactions entre le facteur lésion et la région du cerveau considérée pour le rapport HVA/DA des lésions SNC et mATV, et du rapport DOPAC/DA du groupe SNC ( $F_s > 5,138$  ;  $P_s < 0,029$  ; Fig. 80).

Globalement, ces analyses des contenus neurochimiques corroborent avec les résultats obtenus par immunohistochimie. En effet, la lésion mATV entraîne une diminution de l'immunomarquage TH préférentiellement dans le NAcc de l'ordre de 40 à 60%, correspondant à une diminution de DA tissulaire préférentiellement dans ce même territoire de l'ordre de 70%, ainsi qu'une augmentation du rapport HVA/DA, cette dernière signalant une augmentation du *turn-over* de la DA. De même, la lésion SNC entraîne une diminution de marquage TH de près de 70% dans le striatum dorsal, et ce déficit correspond parfaitement à la diminution de concentration tissulaire de DA mesurée dans cette structure, et entraîne une augmentation sélective du *turn-over* de la DA au sein de ce territoire.

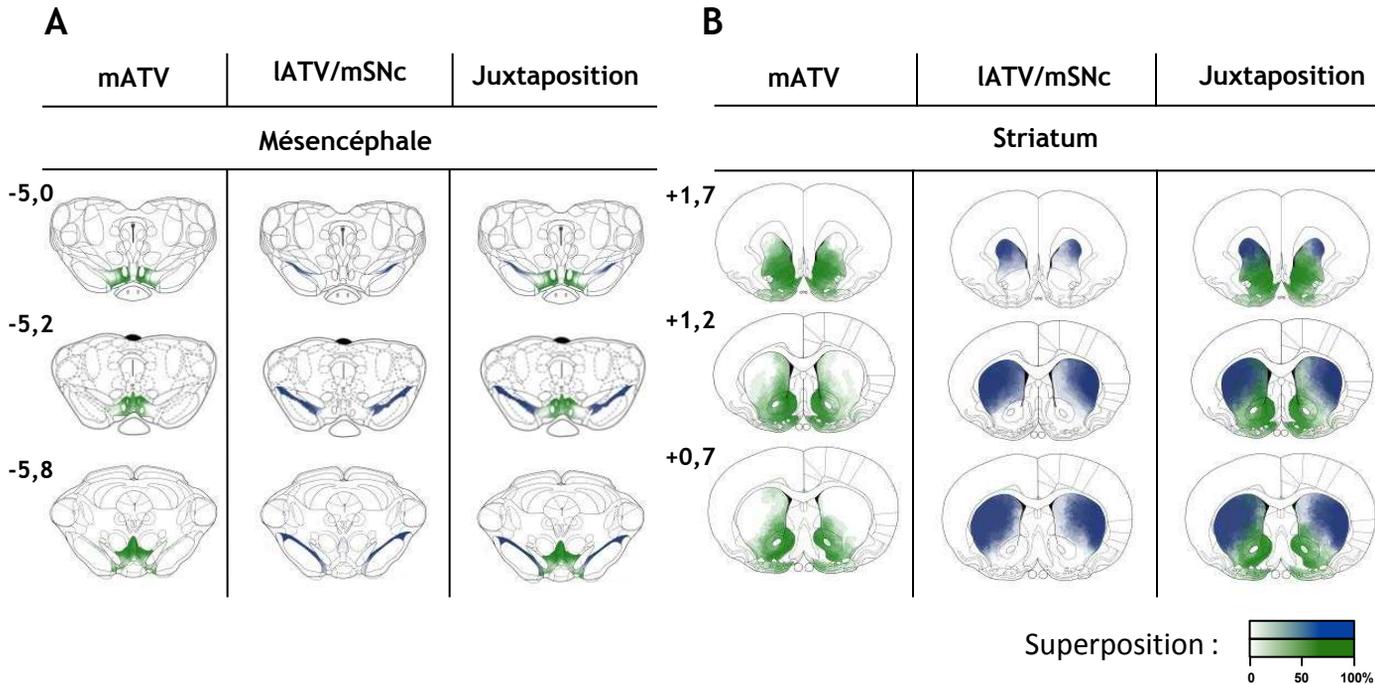


**Figure 78. Etendue de la dénervation dopaminergique induite par la lésion 6-OHDA SNc dans le striatum.** A, Représentations schématiques des sous-régions striatales quantifiées lors des analyses immunohistochimiques selon les niveaux antéropostérieurs sélectionnés. B-C, Photographies de coupes coronales de cerveau de rat aux différents niveaux antéropostérieurs striataux chez un rat Sham (B) et un rat du groupe lésé SNc (C), après immunomarquage de la TH. Notez la perte de marquage des terminaisons dopaminergiques dans les parties dorsales du striatum. D, Quantification de la perte d'immunoréactivité TH normalisée par rapport aux Sham, au niveau des différentes régions du striatum dans chaque hémisphère. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. Les comparaisons ont été faites entre les groupes 6-OHDA vs. Sham pour chaque structure ( $*P < 0,05$  ;  $**P < 0,01$  ;  $***P < 0,001$ ),  $n = 25-28$ . Les images en A sont adaptées de l'atlas de Paxinos et Watson (2005) et les niveaux antéropostérieurs sont indiqués par rapport au bregma (+1,7 ; +1,2 ; +0,7 mm). DLS: striatum dorsolatéral; DMS: striatum dorsomédian; mTolf: tubercules olfactifs médians; lTolf: tubercules olfactifs latéraux. Barre d'échelle: 1mm.

## **5. Discussion**

---

Le modèle le plus fréquemment utilisé de la MP chez le rat repose sur des lésions unilatérales partielles ou totales de la SNc (Perese *et al.*, 1989; Dunnett & Lelos, 2010). Ce modèle dit hémiparkinsonien ne reproduit qu'une atteinte unilatérale de la lésion DAergique. En effet, les lésions bilatérales entraînent une diminution importante des comportements consommatoires et des activités locomotrices, et rendent difficiles les études comportementales surtout pour des atteintes massives (> 90%). Le modèle hémiparkinsonien a l'avantage de pouvoir s'affranchir de ce type de problème, puisqu'il ne produit qu'une altération transitoire des fonctions motrices (Perese *et al.*, 1989; Schwarting & Huston, 1996a), et permet non seulement de se servir du côté controlatéral à la lésion comme hémisphère contrôle, mais également de tester le degré de dénervation induit, par l'injection d'apomorphine en évaluant un comportement rotatoire ipsilatéral à la lésion, et dont l'intensité est proportionnelle au degré de dénervation (Ziegler & Szechtman, 1990; Schwarting & Huston, 1996a). Cependant, ces lésions unilatérales ne semblent pas suffisantes pour induire des troubles comportementaux. En effet, Amalric *et coll.* (1995) qui ont étudié l'effet de lésions 6-OHDA bilatérales dans le striatum sur le temps de réaction, montrent un déficit de réactivité chez ces animaux, alors qu'aucun déficit n'est observé chez des animaux présentant une lésion unilatérale. De même Delaville *et coll.* (2012a) ont pu montrer que des lésions 6-OHDA unilatérales massives ne révélaient pas d'altération des comportements de type dépressif et anxieux. Cette intégrité des fonctions comportementales pourraient être liée à la mise en place des phénomènes de compensation qui ont pu être observés du côté controlatéral à la lésion et qui permettent en premier lieu de masquer les troubles moteurs (Schultz, 1982; Huston *et al.*, 1990; Zigmond *et al.*, 1990; Schwarting & Huston, 1996a). Ainsi, bien que ce modèle soit adapté pour caractériser les mécanismes de compensation induits au niveau moteur, il trouve ses limites pour une caractérisation des troubles comportementaux, puisque le système DAergique semble suffisamment préservé pour ne pas induire de modification majeure du comportement dans ce modèle lésionnel. De ce fait lors de la mise en place de notre modèle nous avons choisi de réaliser des lésions 6-OHDA bilatérales, afin de reproduire, de la manière la plus comparable possible, les atteintes lésionnelles du système DAergique rencontrées dans la MP, tout en distinguant les atteintes de la voie nigrostriée de celles de la voie mésocorticolimbique. Ainsi, nous avons réalisé des lésions bilatérales de différentes parties du complexe ATV/SNc : une lésion ciblant la SNc et donc majoritairement la voie nigrostriée, et l'autre touchant l'ATV s'associant ainsi principalement à une dégénérescence de la voie mésocorticolimbique. Par ailleurs, nous avons choisi de réaliser des lésions partielles pour nous affranchir des troubles moteurs induits par des lésions trop massives du système DAergique nigrostrié



**Figure 79. Cartographie des surfaces de dénervation induites par les lésions 6-OHDA mATV (vert) et SNc (bleu) à différents niveaux antéropostérieurs du mésencéphale (A) et du striatum (B).** Les lésions dopaminergiques bilatérales et partielles des groupes mATV ou SNc, conduisent à des dépletions distinctes et complémentaires au niveau du mésencéphale (A) (de -5,0 à -5,8mm par rapport au bregma) et du striatum (B) (de +1,7 à +0,7mm par rapport au bregma). L'intensité du gradient de couleur (blanc à vert ou blanc à bleu) représentée sur les schémas des différents plans de coupes, correspond à la superposition des aires totales lésées pour chaque animal de chaque groupe. La couleur verte représente les animaux du groupe mATV tandis que le bleu représente le groupe SNc. La plus forte intensité de couleur (100%) indique donc, que dans cette aire, tous les animaux sont lésés. A l'inverse, la plus faible intensité (0%) correspond aux aires préservées par la neurotoxine. Les images sont adaptées de l'atlas de Paxinos et Watson (1998 et 2005), n= 22-28.

qui pourraient interférer avec l'évaluation comportementale des animaux (Ungerstedt, 1971a; Dunnett & Lelos, 2010). Par ailleurs, il a été montré que des lésions rétrogrades bilatérales et partielles du système nigrostriatal DAergique conduit à des déficits cognitifs qui peuvent persister alors même que les phénomènes de compensation ont permis une récupération motrice (Courtière *et al.*, 2011). Ainsi, il semble que les fonctions comportementales soient plus sensibles aux modifications de la transmission DAergique que les fonctions motrices. Les phénomènes de compensation semblent donc insuffisants pour restaurer une activité fonctionnelle des circuits neuronaux sous-tendant les fonctions comportementales suite à ce type de lésion partielle et bilatérale, tout en étant suffisants pour restaurer les fonctions motrices.

Concernant les caractérisations anatomique et neurochimique de ces lésions, nos résultats indiquent une bonne ségrégation des territoires atteints et déafférentés, puisque chaque type de lésion touche des territoires différents du mésencéphale et du striatum. De plus, notre modèle de lésion mATV présente des similitudes frappantes avec les altérations de la transmission DAergique de la voie mésocorticolimbique rencontrées à des stades avancés de la MP. En effet, le niveau de dégénérescence des neurones DAergiques de l'ATV de patients parkinsoniens en *post mortem*, à des stades avancés de la maladie, est proche de 50% (Damier *et al.*, 1999b), avec une diminution de près de 80% du contenu en DA dans la partie ventrale de la tête du noyau caudé (Kish *et al.*, 1988). Les lésions réalisées dans le groupe 6-OHDA SNc, quant à elles, induisent des niveaux de dégénérescence proches de ceux retrouvés à des phases précoces de la MP. En effet, la phase symptomatique "motrice" de la MP n'apparaît que lorsque 60 à 70% de l'ensemble des neurones DAergiques de la SNc ont dégénéré (Agid, 1991) et correspond à une diminution des contenus en DA au niveau du striatum de 80 à 90% (Scherman *et al.*, 1989). Dans notre modèle lésionnel, le degré de dénervation induit au niveau mésencéphalique est proche de 80% au niveau de l'ensemble de la SNc, associé à une diminution de 50 à 70% du marquage TH dans le striatum dorsal et à une diminution de près de 75% de la DA tissulaire dans ce territoire de projection.

La concentration de DA tissulaire n'est pas forcément corrélée à l'état fonctionnel de la transmission DAergique dans la structure cible (Dentresangle *et al.*, 2001). En effet, des mécanismes de compensation tels que l'augmentation de la synthèse de DA (Zigmond *et al.*, 1990; Bezard & Gross, 1998), les phénomènes de bourgeonnement au niveau des terminaisons pré-synaptiques restantes (Blanchard *et al.*, 1996; Finkelstein *et al.*, 2000; Stanic *et al.*, 2003), ou encore l'augmentation de la densité des RD post-synaptiques associée à l'augmentation de l'activité des voies intracellulaires (Savasta *et al.*, 1987; Savasta *et al.*, 1988; Chritin *et al.*, 1993; Cai *et al.*, 2002; Santini *et al.*, 2008), peuvent restaurer une transmission DAergique fonctionnelle après d'importantes lésions du

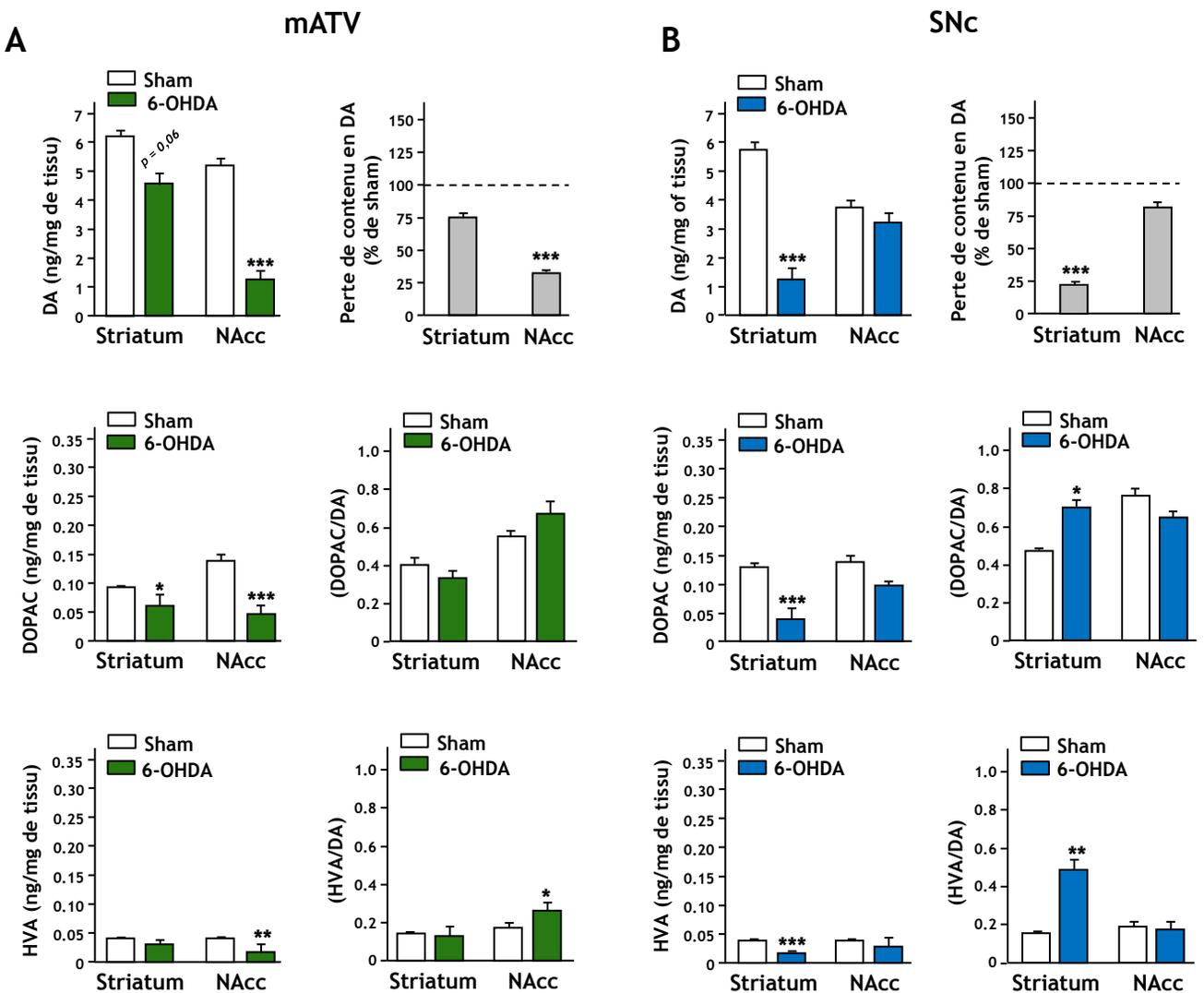


Figure 80. Modifications des concentrations tissulaires de dopamine, DOPAC et HVA au sein du striatum et du noyau accumbens induites par les lésions 6-OHDA mATV (A) ou SNc (B). Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, les comparaisons ont été faites entre les groupes 6-OHDA vs. Sham (\*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$ ),  $n = 8-12$ .

système DAergique. Les arguments en faveur d'une augmentation de la libération de DA par les terminaisons DAergiques restantes, sont largement basés sur des indices indirects tels que le taux de renouvellement de la DA au niveau tissulaire, reflété par le rapport entre la quantité de métabolites et la DA (DOPAC/DA et HVA/DA), ou encore le rapport entre la DA extracellulaire évaluée par dialyse et la DA tissulaire mesurée sur homogénats tissulaires (Hefti *et al.*, 1985; Zhang *et al.*, 1988; Snyder *et al.*, 1990). Pour illustrer ce propos, Dentresangle et coll. (2001) ont pu montrer que suite à une lésion partielle, une diminution de la concentration de DA tissulaire n'était pas retrouvée au niveau extracellulaire. Dans notre étude, les lésions 6-OHDA de la SNc entraînent une augmentation des rapports DOPAC/DA et HVA/DA dans le striatum dorsal alors que ces rapports sont augmentés dans le NAcc par les lésions de l'ATV. Il semblerait donc que ces différentes lésions induisent la mise en place de mécanismes de compensation au niveau des territoires désafférentés. Des études de microdialyse ou de voltamétrie, permettant de déterminer la concentration de DA extracellulaire, apporteraient des informations supplémentaires et pertinentes sur les niveaux de DA extracellulaires, reflétant plus précisément l'état de fonctionnement du système DAergique.

Par ailleurs, alors que l'infusion de 6-OHDA dans la partie médiale de l'ATV conduit à une lésion très focale des neurones DAergiques, la lésion SNc induit une dégénérescence partielle des neurones DAergiques de la partie mSNc et l'ATV mais touche également les neurones de la partie lSNc. Le fait que le groupe SNc ait reçu des infusions bilatérales contrairement au groupe mATV qui n'a reçu qu'une seule infusion affectant les côtés droit et gauche (le point d'injection de la neurotoxine se situant à la jonction entre les deux ATV), n'explique pas une telle asymétrie de l'étendue lésionnelle entre les deux types de lésion SNc et ATV. Différents éléments de la littérature permettent d'expliquer cette différence d'impact lésionnel.

Tout d'abord, comme nous avons pu le présenter dans la partie introductive, la 6-OHDA a la propriété d'être transportée de manière antéro- et rétrograde le long des arborisations des neurones DAergiques (Ichitani *et al.*, 1991). L'orientation des fibres DAergiques de la SNc, selon un axe médio-latéral (Fallon & Loughlin, 1995; Fu *et al.*, 2011) permet des connexions axono- et dendro-dentritiques au sein de cette structure (Ferreira *et al.*, 2008). Dès lors, la neurotoxine pourrait être transportée le long de cette arborisation ce qui permettrait d'expliquer l'étendue de la dégénérescence pour ce type de lésion. A l'inverse, les neurones DAergiques de l'ATV sont pourvus d'une faible arborisation neuronale, ce qui permet d'expliquer un impact plus focalisé de la 6-OHDA à ce niveau (Fallon & Loughlin, 1995; Fu *et al.*, 2011).



De plus, différents éléments suggèrent une vulnérabilité plus importante des neurones DAergiques de la SNc vis-à-vis de la neurotoxine par rapport aux parties plus médiales du mésencéphale. Les facteurs neurotrophiques dérivés de lignée cellulaire cérébrale (BDNF) ou de lignée cellulaire gliale (GDNF) pourraient notamment expliquer cette différence de vulnérabilité entre ces structures. En effet, il a été montré que ces deux facteurs permettaient le maintien et la protection des neurones DAergiques suite à l'injection de neurotoxine (Lin *et al.*, 1993; Beck *et al.*, 1995; Hung & Lee, 1996; Bjorklund *et al.*, 2000; Kordower *et al.*, 2000; Sun *et al.*, 2005; Stahl *et al.*, 2011). Or, ceux-ci ne sont pas exprimés équitablement au sein des différents neurones DAergiques. En effet, les taux d'ARNm codant pour le GDNF sont significativement plus élevés dans le striatum ventral que dans le striatum dorsal. Or, le GDNF synthétisé dans le striatum peut être transporté de façon rétrograde jusqu'au soma des neurones par les projections DAergiques méso-accumbales et nigrostriées, ce qui suggère ainsi une neuroprotection différente de ces deux parties (Tomac *et al.*, 1995; Ai *et al.*, 2003; Barroso-Chinea *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2010a). De la même façon, le BDNF qui est également exprimé de façon plus importante dans l'ATV par rapport à la SNc, pourrait sous-tendre un effet protecteur plus important de cette structure lors de l'application d'une neurotoxine, que ce soit la 6-OHDA ou le MPTP (Hung & Lee, 1996; Sun *et al.*, 2005; Stahl *et al.*, 2011).

Une autre explication repose sur la sensibilité plus importante des neurones DAergiques de la SNc face au stress oxydant et s'appuie sur deux arguments. Le premier repose sur la capacité différente de chacune des parties du mésencéphale de pouvoir métaboliser les espèces radicalaires qui se forment et s'accumulent après injection de 6-OHDA (Blum *et al.*, 2001). Or, il a été montré que l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase, une enzyme impliquée dans la dégradation des espèces radicalaires, était plus importante au sein des neurones DAergiques de l'ATV par rapport à ceux de la SNc (Hung & Lee, 1998). Ces travaux pourraient expliquer que l'impact de la 6-OHDA soit plus limité sur les neurones DAergiques de l'ATV. Le second argument repose quant à lui sur le travail de l'équipe de Surmeier, qui a pu montrer que les neurones DAergiques de la SNc subissaient un stress oxydant plus important en condition physiologique que les neurones de l'ATV (Guzman *et al.*, 2010). Ce stress oxydant semble lié au fait que l'activité autonome de ces neurones repose sur une activité calcium dépendante induisant un découplage du système mitochondrial (Chan *et al.*, 2007), contrairement aux neurones de l'ATV. Ces neurones seraient ainsi naturellement plus sensibles au stress oxydatif induit notamment par les neurotoxines (Chan *et al.*, 2007).



## **6. Conclusion**

---

Pour conclure sur cette caractérisation neuroanatomique et neurochimique de notre modèle animal, nous avons pu montrer que la topographie de dénervation induite par les deux types de lésion touche des régions complémentaires du système DAergique, aussi bien au niveau mésencéphalique que striatal. Par ailleurs, les niveaux de dégénérescence induits pour chaque type de lésion sont proches de ceux mesurés pour chaque structure à ceux rencontrés chez des patients parkinsoniens. En effet, le niveau de dégénérescence induit au niveau de l'ATV pour la lésion mATV, correspondrait à la celui retrouvé dans cette structure à des stades avancés de la MP, tandis que la lésion SNc conduit à des niveaux de dégénérescence proches de ceux rencontrés à des stades précoces de la MP au niveau de la SNc.

Globalement, nous avons pu mettre en place des lésions distinctes avec très peu de recouvrement des deux grandes parties du système DAergique mésencéphalique. Cette bonne dichotomie des impacts lésionnels de la 6-OHDA nous a permis d'établir un lien causal précis, entre la dénervation de l'une ou l'autre de ces voies DAergiques et les phénotypes comportementaux induits.

## **III. ANALYSE DES APTITUDES MOTRICES ET OLFACTIVES**

Nos lésions de la SNc induisent des diminutions de l'expression de la TH et du contenu en DA dans les territoires dorso-latéraux du striatum qui malgré une atteinte partielle de ces territoires dans notre modèle (voir partie II.), jouent un rôle important dans les fonctions sensorimotrices (Haber, 2003). Il a donc fallu dans un premier temps s'assurer que ces lésions n'induisaient pas d'altération de ces fonctions, qui auraient pu interférer avec l'expression comportementale des animaux, notamment dans des tâches opérantes/instrumentales qui reposent sur l'action.

Par ailleurs, l'innervation DAergique des tubercules olfactifs ayant été partiellement touchée par les lésions 6-OHDA mATV, il nous a également fallu vérifier que la sensibilité olfactive des animaux était préservée. L'odorat joue un rôle prépondérant dans la perception de la composante appétante des récompenses dites "naturelles", comme la nourriture mais également dans les comportements sociaux. Chez les animaux macrosmates, une perte de sensibilité olfactive pourrait affecter de façon notable les performances des animaux dans les tâches instrumentales utilisées dans ce travail. De plus, chez le rongeur le système olfactif joue un rôle central dans la régulation des fonctions thymiques et du comportement social. Il a d'ailleurs pu être montré qu'une lésion des bulbes olfactifs chez le rat, qui provoque une anosmie, conduit à l'émergence de troubles de l'humeur et à un déficit des interactions sociales (pour revue voir Song &



Leonard, 2005). Une altération des fonctions olfactives rendrait ainsi difficile l'interprétation des tests mesurant les comportements de type dépressif et anxieux, ainsi que le comportement social.

Il était donc indispensable de nous affranchir de ces biais expérimentaux potentiels dans nos analyses comportementales et de nous assurer de l'intégrité des systèmes moteur et olfactif. Ainsi, nous avons réalisé une évaluation de différents aspects de la fonction motrice ainsi que de la sensibilité olfactive des animaux.

## **1. Aptitudes motrices**

---

### **a. Coordination sensorimotrice**

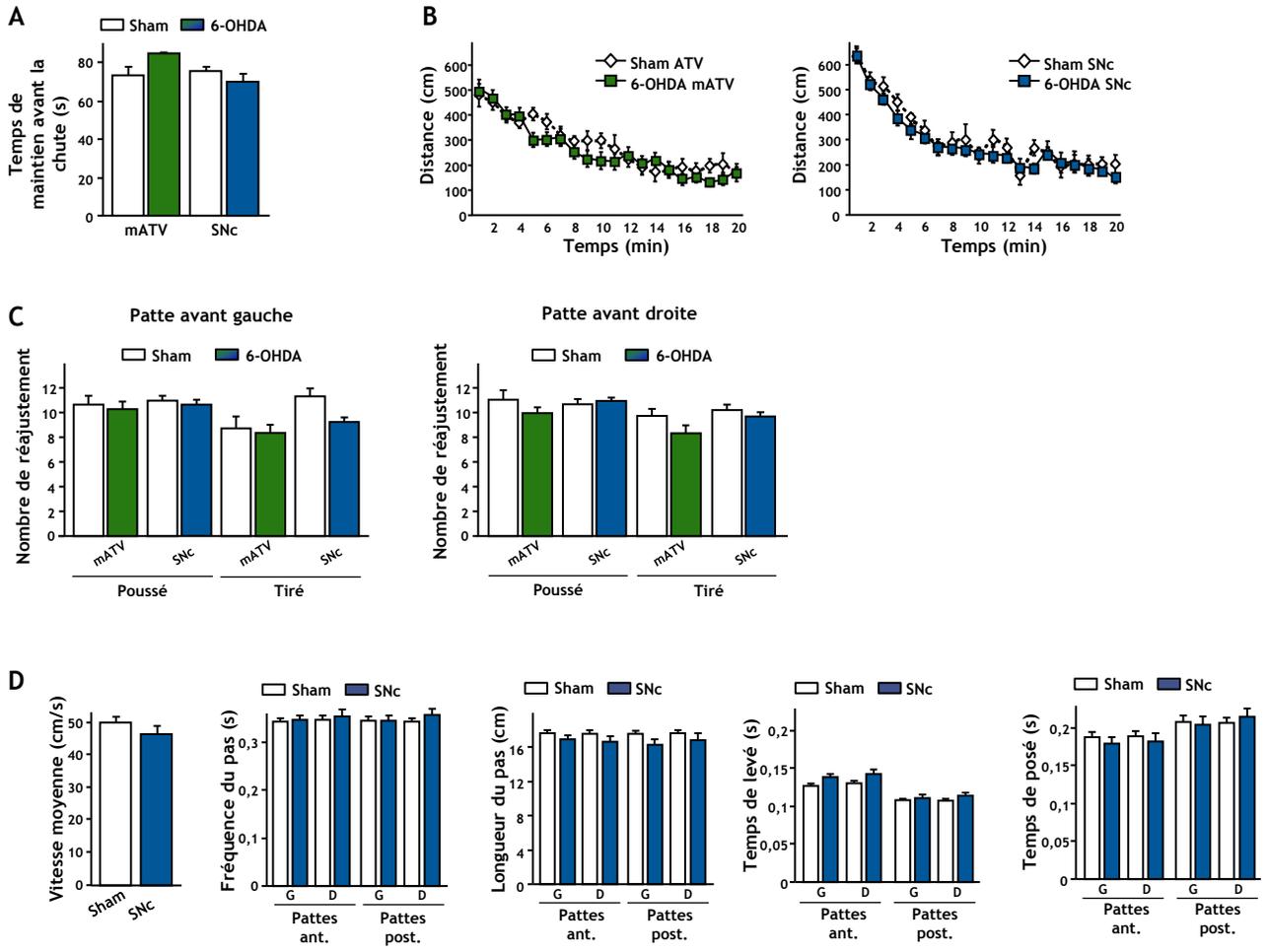
Le test du Rotarod nous a permis d'évaluer les fonctions sensorimotrices des animaux suite aux différents types de lésions réalisées. En effet, le temps de maintien des animaux sur un cylindre en rotation reflète indirectement les capacités de l'animal à adapter son allure, et à coordonner ses mouvements en fonction de la vitesse de rotation du cylindre pour éviter de chuter.

Les résultats obtenus lors de ce test ont été représentés sur la figure 81. Quel que soit le groupe d'animaux considéré, les temps durant lesquels les animaux ont pu se maintenir sur le cylindre sont comparables (en moyenne : Sham ATV =  $73 \pm 4$ ; 6-OHDA mATV =  $85 \pm 6$ ; Sham SNc =  $75 \pm 2$ ; 6-OHDA SNc =  $70 \pm 4$ ;  $P_s > 0,42$ ; Fig. 81A).

**Les différentes lésions 6-OHDA réalisées au cours de ce travail n'affectent donc pas la coordination sensorimotrice des animaux.**

### **b. Activité locomotrice dans une aire ouverte**

L'activité locomotrice spontanée est classiquement utilisée pour détecter une altération des performances motrices (Fig. 81B). Les courbes d'activité mesurées au cours de ce test conduisent à des résultats comparables entre chaque groupe d'animaux. Ainsi, en présence d'un nouvel environnement, les animaux vont avoir une activité locomotrice plus soutenue, ce qui se traduit par une distance parcourue plus grande durant les premières minutes de test (Fig. 81B). Progressivement, avec l'habituation à ce nouvel environnement, le comportement exploratoire va diminuer, ce qui se reflète par une réduction progressive de la distance parcourue, jusqu'à atteindre un plancher (Fig. 81B). Des analyses de variance (ANOVA) à deux facteurs (lésion x temps) n'ont montré aucun effet des lésions ( $F_s < 0,91$ ,  $P_s > 0,35$ ;  $n = 11-18$ ) et aucune interaction entre les facteurs lésions et temps ( $F_s < 0,64$ ,  $P_s > 0,88$ ).



**Figure 81.** Les lésions 6-OHDA bilatérales et partielles n'induisent aucune modification des aptitudes motrices. **A**, Temps de maintien sur le cylindre lors du test du Rotarod (n=22-28). **B**, Activité ambulatoire horizontale dans un champ ouvert pendant une période de 20 min (n=11-18). **C**, Test du réajustement postural. Nombre de réajustements de la patte gauche et droite lorsque l'animal est poussé ou tiré (n= 22-28). **D**, Analyse fine du comportement ambulatoire à l'aide du système *Gaitlab* des animaux du groupe SNc. L'ensemble des paramètres mesurés ne montre aucun effet de la lésion dopaminergique (n= 12-14). G= patte gauche ; D= patte droite. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM.

**L'ensemble des lésions 6-OHDA ne conduit donc pas à une modification du profil d'activité locomoteur spontané dans une aire ouverte. Il est également intéressant de noter que l'activité exploratoire dans cette tâche n'est pas altérée par ces lésions.**

### ***c. Test du réajustement postural***

Le test du réajustement postural nous a permis d'étudier le contrôle moteur fin des animaux. Ce test est classiquement utilisé chez le rat pour mesurer une akinésie dans les membres supérieurs. Ainsi, l'incapacité d'un animal à réajuster son pas lorsqu'il est tiré ou poussé latéralement sur une surface lisse, reflète un trouble akinétique (Olsson *et al.*, 1995). Une ANOVA à deux facteurs (lésion x pattes) révèle un effet marginal de la lésion SNc ( $F_{1,144} = 4,04$  ;  $P = 0,05$ ) et de l'interaction entre les facteurs lésion et pattes ( $F_{3,144} = 2,54$  ;  $P = 0,06$ ) suggérant ainsi un léger effet de la lésion SNc sur les aptitudes motrices nécessaires à l'exécution de ce test. En revanche aucun effet n'est trouvé pour les lésions mATV ( $F_s < 1,91$ ,  $P_s > 0,18$  ; Fig. 81C).

**L'effet marginal induit par la lésion SNc sur le réajustement du pas, nous a poussés à réaliser d'autres analyses du comportement moteur sur les animaux de ce groupe. Ainsi, un ensemble de paramètres locomoteurs a été évalué à l'aide d'un système automatisé d'analyse du mouvement ambulateur sur les animaux du groupe 6-OHDA SNc.**

### ***d. Analyse fine du pas et du comportement ambulateur***

Le dispositif *GaitLab* (Viewpoint S.A., Champagne au Mont d'Or, France) nous a permis d'analyser la vitesse moyenne de déplacement, la fréquence du pas, la longueur du pas, le temps durant lequel chaque patte est levée ou posée lors du déplacement de l'animal dans une allée droite. Des ANOVA à deux facteurs (lésion x pattes) n'ont révélé aucun effet de la lésion ( $F_s < 2,37$  ;  $P_s > 0,14$ ) ni d'interaction entre les facteurs lésion et pattes sur l'ensemble de ces paramètres d'analyse ( $F_s < 0,92$  ;  $P_s > 0,43$  ; Fig. 81D).

**Globalement, les lésions mATV et SNc n'induisent aucun déficit de la coordination sensorimotrice ou de l'activité locomotrice spontanée. De plus, malgré une légère modification de la fréquence d'ajustement du pas chez les rats du groupe SNc, aucune altération majeure des performances de ces animaux n'a été observée lors d'une évaluation automatisée de la motricité fine, de la vitesse de déplacement et de la coordination ambulateur. Comme le suggèrent ces résultats, les capacités motrices des animaux lésés semblent avoir été préservées. Nous avons ainsi pu réaliser nos évaluations comportementales, tout en nous affranchissant de potentiels biais moteurs.**



## **2. Sensibilité olfactive**

---

Afin de mesurer la sensibilité olfactive des animaux 6-OHDA, nous avons utilisé deux paradigmes reposant sur le pouvoir naturellement attractif du lait de coco, et répulsif d'une forte concentration d'acide acétique.

### **a. Odeur attractive**

L'ensemble des groupes d'animaux a exprimé une préférence comparable et significative pour le papier imprégné de lait de coco (*t-test* :  $P < 0,05$  ; Fig. 82A). Ainsi les différentes lésions n'affectent pas la sensibilité des animaux au pouvoir attractif de l'odeur du lait de noix de coco.

### **b. Odeur répulsive**

Nous avons voulu également tester la sensibilité des animaux lésés pour une odeur repoussante. Ainsi, l'odeur d'une solution d'acide acétique (40%) a été utilisée pour induire, à l'inverse du test d'attraction, un évitement d'un compartiment contenant les papiers filtres imbibés d'acide. Là encore, les animaux de chaque groupe sont sensibles à cette odeur, puisqu'ils évitent de façon similaire le compartiment où l'acide est présent (70% du temps total dans le compartiment neutre ; Fig. 82B) et les différentes lésions ne modifient pas le comportement des animaux dans ce test (*t-test* :  $P > 0,05$ ).

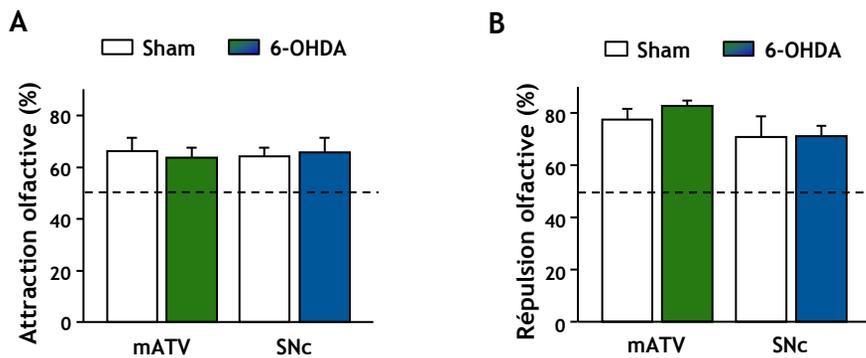
**En résumé, les deux types de lésion DAergiques réalisés au cours de ce travail ne conduisent à aucune altération de la sensibilité olfactive, que ce soit pour des solutions attractives ou répulsives. Ainsi, une dégradation des performances dans des tests pouvant faire intervenir les fonctions olfactives ne pourra être imputée à une altération de cette fonction.**

## **3. Discussion**

---

### **a. Les fonctions motrices**

Les lésions 6-OHDA de la SNc réalisées au cours de ce travail ont induit une diminution partielle, de l'ordre de 60-80% de l'immunomarquage de la TH de l'ensemble de cette structure, s'accompagnant d'une réduction de 50 à 70% du marquage TH au sein des projections striatales dorsolatérales. D'un point de vue neurochimique, cette lésion permet de préserver 25% de la concentration de DA tissulaire striatale. Nous avons pu montrer qu'avec de telles modifications, ces lésions DAergiques n'induisent pas



**Figure 82. Les lésions 6-OHDA n'induisent aucune modification de la sensibilité olfactive. A,** Les capacités attractives de l'odeur du lait de noix de coco ne sont pas altérées par les lésions dopaminergiques. **B,** Les capacités répulsives d'une solution d'acide acétique à 40% sont préservées suite aux différentes lésions dopaminergiques. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, n= 12-19.

d'altération significative des fonctions motrices, comme cela a pu être montré auparavant dans d'autres études.

En effet, Kirik et coll. (1998) ont étudié l'impact graduel d'une lésion 6-OHDA intrastriatiale sur la motricité des animaux dans le test du *Skilled Paw Reaching*. Ce test moteur repose sur la capacité d'un rat, contraint à utiliser l'une ou l'autre de ses pattes antérieures, à avoir une dextérité suffisante pour saisir une nourriture placée en contrebas de chaque côté droit et gauche (pour plus de détail, voir Abrous & Dunnett, 1994). Ces auteurs montrent de façon intéressante, que la dextérité de la patte controlatérale à la lésion est préservée pour une diminution de l'immunomarquage TH inférieure à 80% dans le striatum dorsal.

Par ailleurs, une étude de microdialyse dans un modèle primate de la MP induit par des injections systémiques de MPTP, révèle une préservation des aptitudes motrices chez ces animaux alors qu'une concentration de 11% seulement de DA extracellulaire est maintenue suite à la lésion dans le striatum sensorimoteur (Boulet *et al.*, 2008).

Globalement, l'analyse neuroanatomique de la dénervation induite au niveau striatal dans notre modèle montre que le niveau de dénervation n'est pas suffisant pour provoquer des troubles significatifs des fonctions motrices. Ceci est conforté par la préservation relative des contenus en DA tissulaire au niveau striatal. De plus, comme nous avons pu le suggérer précédemment, des mécanismes de compensation semblent être mis en place par une augmentation du *turnover* de la DA, et vraisemblablement un niveau extracellulaire de DA plus important encore. Des études de microdialyse sont en cours au laboratoire dans différents territoires du striatum pour vérifier cette hypothèse. Ces études nous permettront ainsi de mieux appréhender les modifications neurochimiques induites par les différents types de lésions ainsi que les phénomènes de compensation mis en jeu.

### ***b. La sensibilité olfactive***

Quelles que soient les lésions réalisées au cours de cette étude, nous n'avons pas mis en évidence de modifications de la sensibilité olfactive, que ce soit pour des stimuli odorants attractifs ou répulsifs.

Le fait que les lésions au niveau de la SNc préservent la densité de marquage de la TH dans les tubercules olfactifs confirme l'absence de modification de la sensibilité olfactive chez les animaux lésés. Il n'y avait ainsi aucune raison pour que ce type de lésion conduise à une désensibilisation olfactive quelconque.



En revanche, les lésions mATV conduisent à une diminution de l'immunomarquage de la TH dans les tubercules olfactifs, structure qui participe à l'intégration des processus limbiques notamment pour l'attribution de la valence des stimuli odorants (Su *et al.*, 2009). Il était donc important de tester la sensibilité des animaux du groupe 6-OHDA mATV pour des stimuli odorants de valence opposée. Toutefois, le fait que ces lésions ne touchent que de façon partielle cette structure ( $\approx 15-40\%$ ), suggère que celles-ci ne soient pas suffisantes pour altérer les capacités olfactives.

Ainsi, les troubles pouvant être révélés dans les tests utilisés lors de la caractérisation comportementale ne pourront être imputés à des déficits olfactifs.

#### **4. Conclusion**

---

Globalement, l'ensemble des lésions 6-OHDA réalisées au cours de ce travail n'induit pas d'altération des fonctions motrices et olfactives. Ce modèle lésionnel représente ainsi un bon outil d'investigation pour les troubles motivationnels et de l'humeur, composantes qu'il est difficile, voire impossible d'extraire et de quantifier sur des animaux présentant des troubles moteurs sévères. D'ailleurs, les modèles animaux actuels de la MP s'affranchissent rarement d'une altération des fonctions motrices, celle-ci induisant pourtant un facteur confondant dans l'interprétation des résultats des tests comportementaux (Lindgren & Dunnett, 2012). Grâce à ce modèle, nous avons pu caractériser les phénotypes comportementaux induits par les lésions DAergiques mATV et SNc, en nous affranchissant des paramètres moteurs et olfactifs.

## **IV. ANALYSE COMPORTEMENTALE**

L'objectif de ce travail de thèse a été d'établir un lien causal entre une lésion spécifique d'une partie du système DAergique et l'émergence de troubles comportementaux pouvant s'apparenter aux troubles neuropsychiatriques rencontrés dans la MP.

Dans ce but, nous avons eu une approche nosographique qui a consisté à évaluer l'impact de notre stratégie lésionnelle sur les comportements motivationnels et les troubles de l'humeur pouvant s'apparenter aux troubles neuropsychiatriques observés dans la MP.

### **1. Analyse du comportement motivationnel**

---

L'apathie est l'une des principales affections neuropsychiatriques rencontrées dans la MP (Chaudhuri & Martinez-Martin, 2008). Ce trouble se caractérise globalement par un déficit des comportements motivés, se traduisant par une diminution des activités, des



initiatives et de l'effort, une perte d'intérêt et d'interaction sociale (Marin, 1996; Levy & Dubois, 2006; Starkstein & Leentjens, 2008). Dans le but d'évaluer une telle atteinte chez le rat, nous avons eu une approche heuristique qui nous a permis grâce à une batterie de tests comportementaux d'en extraire la composante motivationnelle.

### **a. Comportement consommatoire général**

#### **Evolution pondérale**

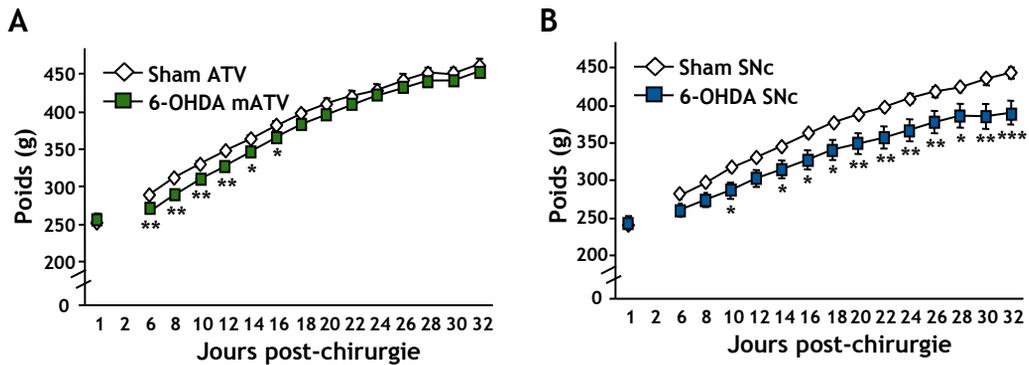
Nous avons tout d'abord évalué l'impact des différentes lésions sur le comportement consommatoire général, en mesurant l'évolution pondérale des animaux en pré- et post-chirurgie ainsi que la consommation journalière de nourriture et d'eau, fournies *ad libitum* et en libre accès dans la cage d'hébergement (Fig. 83 et 84).

L'injection de la neurotoxine entraîne une diminution significative de la prise de poids de l'ensemble des animaux par rapport à leurs Sham respectifs. Quinze jours après la chirurgie, les animaux du groupe 6-OHDA mATV ont récupéré un poids comparable à celui des Sham ATV (Fig. 83A). En revanche, les déficits induits par la lésion de la SNc ne sont pas améliorés avec le temps, et sont même accentués par rapport aux animaux Sham SNc (Fig. 83B). Des ANOVA à deux facteurs (lésion x jour post-chirurgie) montrent des effets des lésions ( $F_s > 4,48$ ,  $P_s < 0,05$ ) et des interactions entre les facteurs "lésion" et "jour post-chirurgie" ( $F_s > 5,16$ ,  $P_s < 0,001$ ).

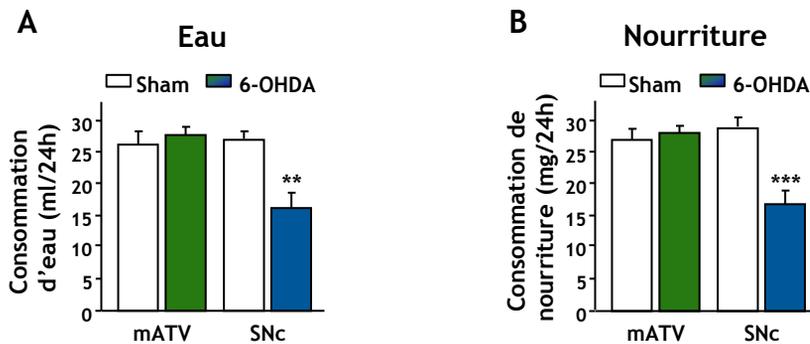
#### **Consommation journalière d'eau et de nourriture**

Alors que la lésion mATV n'induit aucune modification des deux paramètres étudiés (*t-test* :  $P_s > 0,05$  ; Fig.84A-B), la perte de poids des animaux du groupe 6-OHDA SNc est également liée à une diminution significative de la consommation journalière d'eau (*t-test* :  $P < 0,01$  ; Fig. 84A) et de nourriture (*t-test* :  $P < 0,001$  ; Fig. 84B).

**Globalement, la procédure chirurgicale et l'infusion de 6-OHDA entraînent une diminution de la prise de poids de la majorité des animaux. Alors que cet effet immédiat de la neurotoxine disparaît progressivement pour le groupe 6-OHDA mATV, il persiste pour le groupe 6-OHDA SNc. Cette diminution de la prise de poids peut en partie s'expliquer par une diminution de la prise alimentaire journalière des animaux. Ces altérations peuvent être le reflet d'un trouble motivationnel dans des aspects préparatoires et/ou consommatoires de l'action, puisqu'aucun trouble moteur et olfactif n'a pu être détecté. Nous avons donc mis en place différents tests comportementaux nous permettant de vérifier cette hypothèse.**



**Figure 83. Courbe d'évolution pondérale.** A-B, Le poids de l'ensemble des animaux a été mesuré le jour de la chirurgie puis tous les deux jours. L'injection intracérébrale de 6-OHDA entraîne une diminution du poids des animaux lésés en post-opératoire. **A**, La lésion 6-OHDA mATV induit une diminution de perte de poids, qui est compensée 15 jours post-chirurgie. **B**, La lésion 6-OHDA SNc entraîne une diminution du poids des animaux quel que soit le jour post-chirurgie. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, et les comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA (\* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$  ; \*\*\* $P < 0,001$ ),  $n = 12-18$ .



**Figure 84. Consommation journalière d'eau (A) et de nourriture (B) dans la cage d'hébergement.** Seules les lésions SNc conduisent à une diminution de la consommation hydrique et de la prise alimentaire. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, et les comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA (\*\* $P < 0,01$  ; \*\*\* $P < 0,001$ ),  $n = 12-18$ .

## ***b. Evaluation des comportements motivationnels préparatoires et consommatoires de l'action***

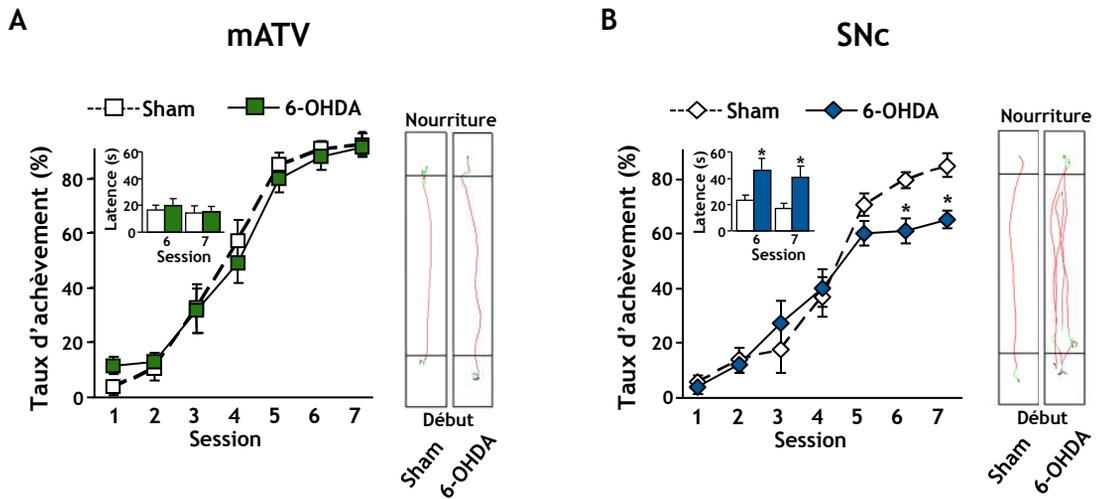
### ***Paradigme de l'allée droite***

Ce test permet d'évaluer le délai nécessaire à un animal pour parcourir une allée droite et commencer à consommer une nourriture appétante (Monaco, Belin<sup>©</sup>) se trouvant à son extrémité. Il permet ainsi d'apprécier le comportement motivationnel des animaux pour réaliser cette action. Comme on peut le voir sur les graphiques de la figure 85, les courbes d'acquisition obtenues pour les différents groupes d'animaux ont un profil comparable. En revanche, alors que les performances du groupe 6-OHDA mATV continuent d'évoluer à des niveaux comparables à ceux des Sham ATV quelle que soit la session (Fig. 85A), la lésion SNC conduit à partir de la cinquième session, à une stabilisation des performances à des niveaux inférieurs de ceux des animaux Sham SNC (Fig. 85B). Les profils ambulatoires des différents groupes d'animaux présentés à droite de chaque graphique de la figure 85, montrent que les performances asymptotiques plus faibles des animaux lésés SNC résultent d'une augmentation du nombre d'interruptions et de demi-tours avant d'aller chercher la nourriture. Une ANOVA à deux facteurs répétés (lésion x session) pour le groupe 6-OHDA mATV, ne montre pas d'effet de la lésion ( $F_{1,66} = 0,251$  ;  $P = 0,63$ ), mais un effet de la session ( $F_{6,66} = 96$  ;  $P < 0,001$ ), et pas d'interaction entre ces facteurs ( $F_{6,66} = 0,84$  ;  $P = 0,55$ ), tandis que la même analyse statistique pour le groupe 6-OHDA SNC ne montre pas d'effet de la lésion ( $F_{1,108} = 0,213$  ;  $P = 0,63$ ), mais un effet session ( $F_{6,108} = 106$  ;  $P < 0,001$ ), ainsi qu'une interaction entre ces facteurs ( $F_{6,108} = 2,65$  ;  $P < 0,02$ ). Une analyse *post-hoc* par la méthode de contraste montre une différence significative entre les groupes Sham SNC et 6-OHDA SNC au cours des deux dernières sessions ( $p < 0,05$ ).

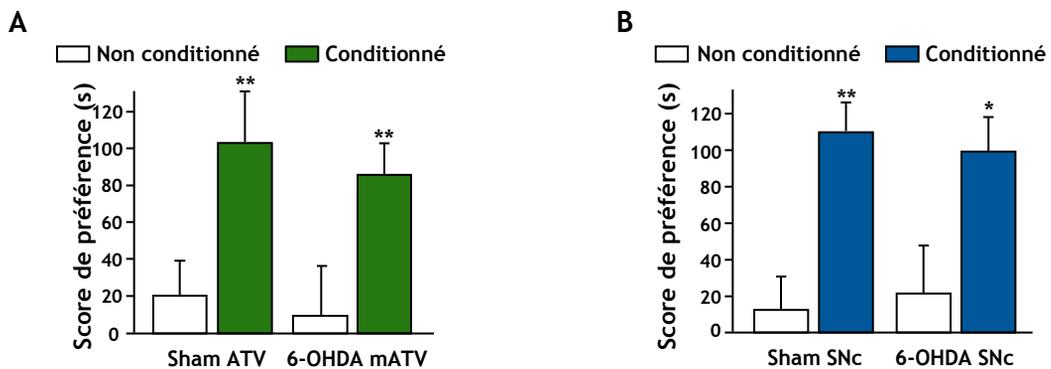
**Selon ces résultats, l'ensemble des lésions 6-OHDA ne semble pas altérer les processus d'apprentissage puisque les acquisitions des comportements opérants vis-à-vis de cette tâche sont identiques. En revanche, seules les lésions SNC révèlent une altération des performances qui pourrait notamment être liée à un dysfonctionnement des processus motivationnels préparatoires permettant d'obtenir la récompense ou simplement à une altération des processus consommatoires liée à la perte de sensibilité vis-à-vis des propriétés récompensantes de la nourriture utilisée. Un test de préférence de place conditionné nous a ainsi permis de tester ces deux hypothèses.**

### ***Test de préférence de place conditionnée***

Le CPP repose sur la capacité d'un animal à pouvoir associer à un compartiment une récompense en fonction de sa valeur hédonique (Tzschentke, 2007). Nous avons ainsi pu



**Figure 85. Paradigme de l'allée droite.** Effet des lésions bilatérales et partielles mATV (A) et SNc (B) pour l'obtention d'une nourriture appétante (Crackers), représenté par le taux d'achèvement. A droite de chaque graphique ont été représentées des images du pattern de déplacement des animaux. En insert sont indiquées les valeurs brutes moyennes des sessions 6 et 7. Alors que la lésion mATV n'induit aucune modification par rapport aux Sham ATV, la lésion SNc conduit à une diminution de la latence à parcourir une allée et obtenir la récompense. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, les comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA ( $*P < 0,05$ ),  $n = 19-22$ .



**Figure 86. Test de préférence de place conditionnée par la nourriture.** La sensibilité des animaux pour une nourriture appétante (Crackers) suite à une lésion 6-OHDA mATV (A) ou SNc (B) a pu être appréciée par le score de préférence entre des animaux non-conditionnés et conditionnés. Les lésions n'entraînent pas de modification de sensibilité de la valeur récompensante de la nourriture appétante. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, et les comparaisons ont été faites entre les groupes non-conditionné vs. conditionné respectivement pour les conditions Sham et 6-OHDA ( $*P < 0,05$  ;  $**P < 0,01$ ),  $n = 10-17$ .

tester la valeur appétitive de la nourriture utilisée pour le paradigme de l'allée droite (Monaco, Belin<sup>©</sup>).

Sur l'ensemble des groupes expérimentaux, des ANOVA à deux facteurs (lésion x conditionnement) révèlent un effet des conditionnements (mATV : [ $F_{1,56} = 16,233$  ;  $P < 0,001$ ] ; SNc : [ $F_{1,48} = 11,615$  ;  $P = 0,001$ ]), aucun effet des lésions (mATV : [ $F_{1,56} = 0,498$  ;  $P = 0,483$ ] ; SNc : [ $F_{1,48} < 0,001$  ;  $P = 0,977$ ]) et aucune interaction entre ces facteurs (mATV : [ $F_{1,56} < 0,03$  ;  $P = 0,876$ ] ; SNc : [ $F_{1,48} = 11,615$  ;  $P = 0,001$ ]). Ainsi, les lésions n'ont eu aucun effet sur le conditionnement des animaux, qui ont tous passé significativement plus de temps dans le compartiment associé à la nourriture, après le conditionnement (*t-test* :  $P_s < 0,05$  ; Fig. 86).

**Ces résultats suggèrent que les lésions 6-OHDA n'altèrent pas la sensibilité des animaux à la valeur récompensante de la nourriture appétante et confirme également la préservation de certains apprentissages associatifs. L'altération des performances induite par la lésion SNc dans le test de l'allée droite, semble ainsi refléter une altération spécifique des processus motivationnels et notamment pendant les phases préparatoires d'une action. Pour confirmer ces résultats, nous avons réalisé d'autres tests comportementaux.**

#### ***Auto-administration de sucrose***

Dans ce test, la tâche instrumentale permet l'obtention d'une solution de sucrose à 2%, substance classiquement utilisée dans la littérature pour ses propriétés renforçantes. Nous avons ainsi pu apprécier le travail que sont susceptibles de fournir les animaux pour obtenir cette solution (Fig. 87). Ce test s'est déroulé selon deux phases ; durant la première phase, les animaux ont été soumis à un ratio fixe (FR), où chaque appui sur le levier actif était récompensé par la libération de 0,2 ml d'une solution de sucrose 2%. Dans une deuxième phase, les animaux ont été soumis à un ratio progressif, où le nombre d'appuis sur le levier actif nécessaire pour obtenir la récompense augmente progressivement lorsque celui-ci est complété et permet classiquement de mesurer l'effort ou la motivation à fournir pour obtenir une récompense (Hodos & Kalman, 1963).

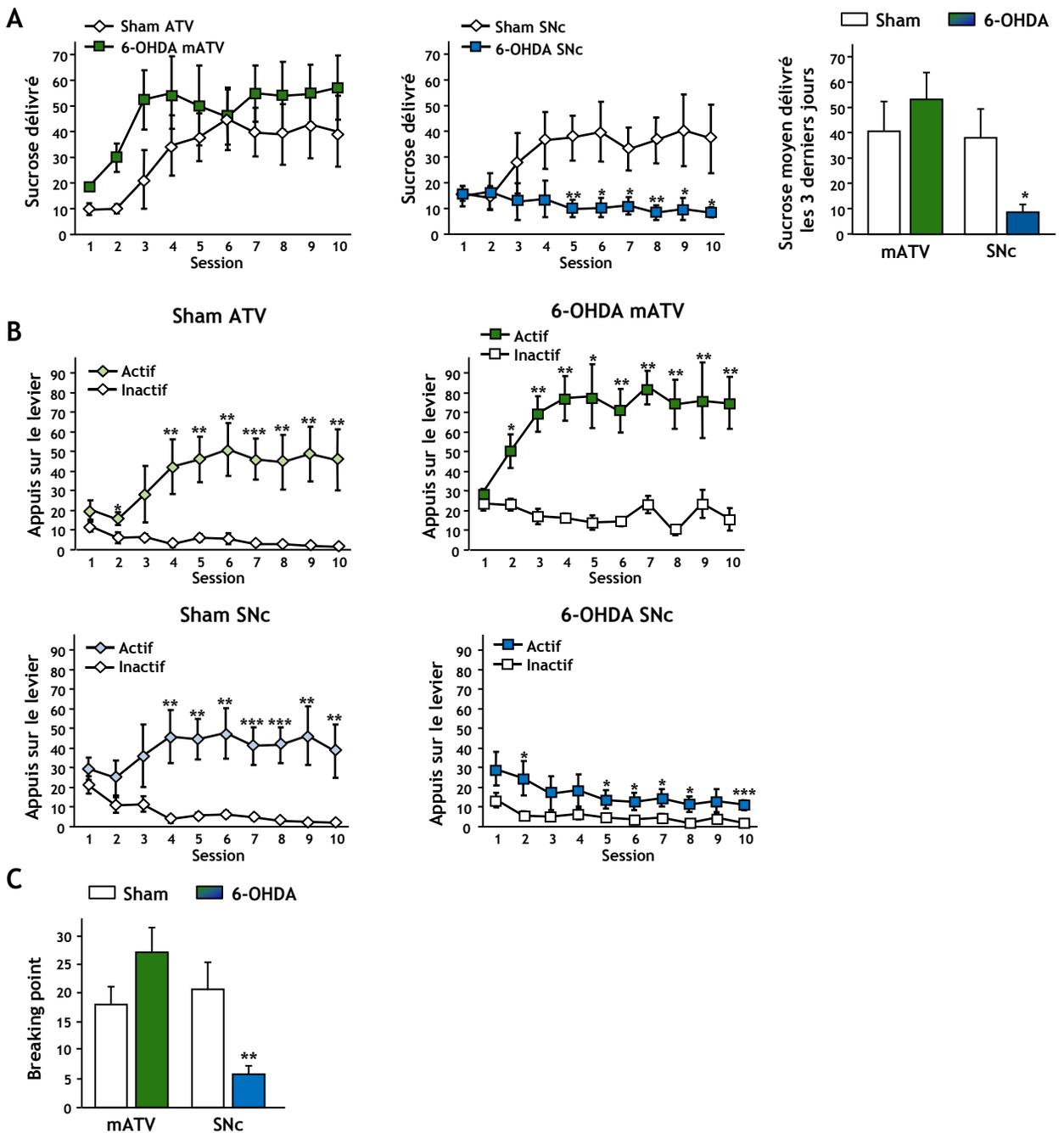
Les performances des différents groupes d'animaux lors de la période d'acquisition de la tâche instrumentale en FR1, sont représentées sur la figure 87A. Les groupes mATV et Sham ATV ont des courbes d'acquisition équivalentes. Ainsi le nombre de récompenses perçues augmente progressivement lors de chaque session, pour finalement atteindre un plateau correspondant aux performances maximales des animaux (moyenne des trois dernières sessions : Sham ATV  $\approx 40 \pm 12$  ; 6-OHDA mATV  $\approx 55 \pm 11$ ). Une ANOVA à deux facteurs (lésion x session), révèle un effet de la session ( $F_{9,108} = 5,329$  ;  $P < 0,001$ ) mais



pas d'effet de la lésion ( $F_{1,108} = 1,162$  ;  $P = 0,222$ ) et aucune interaction entre ces deux facteurs ( $F_{9,108} = 0,544$  ;  $P = 0,840$  ; Fig. 87B). Comme on peut le voir, bien que les performances des animaux 6-OHDA mATV soient légèrement supérieures à celles des Sham ATV, cette différence n'est pas significative. Par ailleurs, l'ensemble des animaux des groupes Sham ATV et 6-OHDA mATV a appris à discriminer les leviers actifs et inactifs (Fig. 87B). En effet, l'acquisition s'accompagne d'un renforcement du nombre d'appuis sur le levier actif et d'une dépression du nombre d'appuis sur le levier inactif (Fig. 87B). Des ANOVA à deux facteurs (levier x session) ne révèlent pas d'effet des sessions ( $F_s > 0,919$  ;  $P_s > 0,108$ ), mais des effets des leviers ( $F_s > 6,390$  ;  $P_s < 0,035$ ) et des interactions entre ces deux facteurs ( $F_s > 2,604$  ;  $P_s < 0,016$ ).

En revanche, la lésion SNc conduit quant à elle à une diminution importante du nombre de récompenses délivrées ainsi que du nombre d'appuis sur le levier actif par rapport au groupe Sham SNc (Fig. 87A,B). Ceci est confirmé par une ANOVA à deux facteurs (lésion x session) qui ne montre aucun effet de la session ( $F_{9,135} = 0,907$  ;  $P = 0,521$ ), mais révèle un effet de la lésion ( $F_{1,135} = 6,682$  ;  $P = 0,021$ ) et une interaction entre ces deux facteurs ( $F_{9,135} = 2,391$  ;  $P = 0,015$ ). Ainsi, alors que le nombre moyen de récompenses délivrées lors des trois dernières sessions se stabilise à  $37 \pm 11$  pour les animaux du groupe Sham SNc, les animaux du groupe SNc n'ont pas de réelle évolution de ce nombre au cours des différentes sessions et atteignent une valeur moyenne d'environ  $8 \pm 3$  récompenses sur les trois dernières sessions ( $t$ -test :  $P = 0,021$  ; Fig. 87A). En revanche, comme pour les Sham SNc, les ANOVA des résultats pour le groupe 6-OHDA SNc montrent un effet des leviers (Sham SNc = session [ $F_{9,63} = 0,316$  ;  $P = 0,967$ ], levier [ $F_{1,63} = 18,981$  ;  $P = 0,003$ ] et interaction session x levier [ $F_{9,63} = 2,2$  ;  $P = 0,034$ ] ; 6-OHDA SNc = session : [ $F_{9,72} = 4,269$  ;  $P < 0,001$ ], levier : [ $F_{1,72} = 6,39$  ;  $P = 0,035$ ], interaction session x levier : [ $F_{9,72} = 1,003$  ;  $P = 0,445$ ] ; Fig. 87B). Ainsi, bien que le nombre de leurs appuis sur le levier actif soit très faible sur l'ensemble des sessions (12 appuis en moyenne par session ; Fig. 87B), il est significativement plus important que sur le levier inactif. Ces résultats montrent que ces animaux discriminent bien les effets produits par le levier actif par rapport au levier inactif, ce qui suggère donc un maintien des processus d'apprentissage et une bonne compréhension de la tâche.

Afin de déterminer si la lésion DAergique mATV peut induire un déficit motivationnel lorsqu'un effort plus important est demandé, nous avons soumis les animaux à une tâche de *ratio progressif*, lorsque leurs performances en FR1 étaient stables (Fig. 87C). Ainsi, à chaque fois qu'un ratio était complété par l'animal et que la solution de sucre était délivrée, le nombre d'appuis nécessaire pour obtenir la même récompense était augmenté. Le nombre de ratios complétés par l'animal ou *breaking point*, permet ainsi de mesurer indirectement l'effort consenti par les animaux pour obtenir la récompense (Fig.



**Figure 87. Tâche opérante d'auto-administration d'une solution de sucrose 2%.** Le travail que les animaux sont capables de fournir pour obtenir une solution appétante (sucrose 2%) a été apprécié par le nombre de récompenses délivrées au cours des différentes sessions en FR1 (A,B), ainsi que par le breaking point obtenu lors d'une séance de ratio progressif (C). Le breaking point représente le dernier ratio complété par les animaux pour obtenir une récompense. Le nombre d'appuis sur le levier actif (récompensant) et inactif (neutre) a été comptabilisé pour chaque animal (B). Alors que les performances des animaux 6-OHDA mATV sont identiques à celle des Sham ATV (A,B), la lésion SNc entraîne une diminution du nombre de récompenses délivrées sur l'ensemble des sessions en FR1 (A) ainsi que dans la tâche de ratio progressif (C). En revanche, la discrimination entre le levier actif vs. inactif a bien été apprise au cours des différentes sessions de FR1 (B), indiquant ainsi une bonne compréhension de la tâche instrumentale. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM et les comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA (A,C) ou entre le nombre de récompenses vs. le nombre d'appuis sur le levier actif vs. inactif (B) (\* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$  ; \*\*\* $P < 0,001$ ),  $n = 6-9$ .

87C). Ainsi, alors que les animaux du groupe Sham ATV ont appuyé jusqu'à près de  $18 \pm 3$  fois en moyenne sur le levier pour obtenir un volume de sucrose, la lésion mATV n'induit pas de diminution du nombre de ratios complétés et celui-ci semble même augmenter avec près de  $27 \pm 4$  appuis pour une récompense, bien que ces différences ne soient pas significatives (*t-test*,  $P = 0,12$  ; Fig. 87C). En revanche, la lésion SNc conduit bien à une diminution significative du nombre de ratios complétés ( $m = 5,78 \pm 1$ ) par rapport au groupe Sham SNc ( $m = 21 \pm 5$ , *t-test* :  $p < 0,01$  ; Fig.87C).

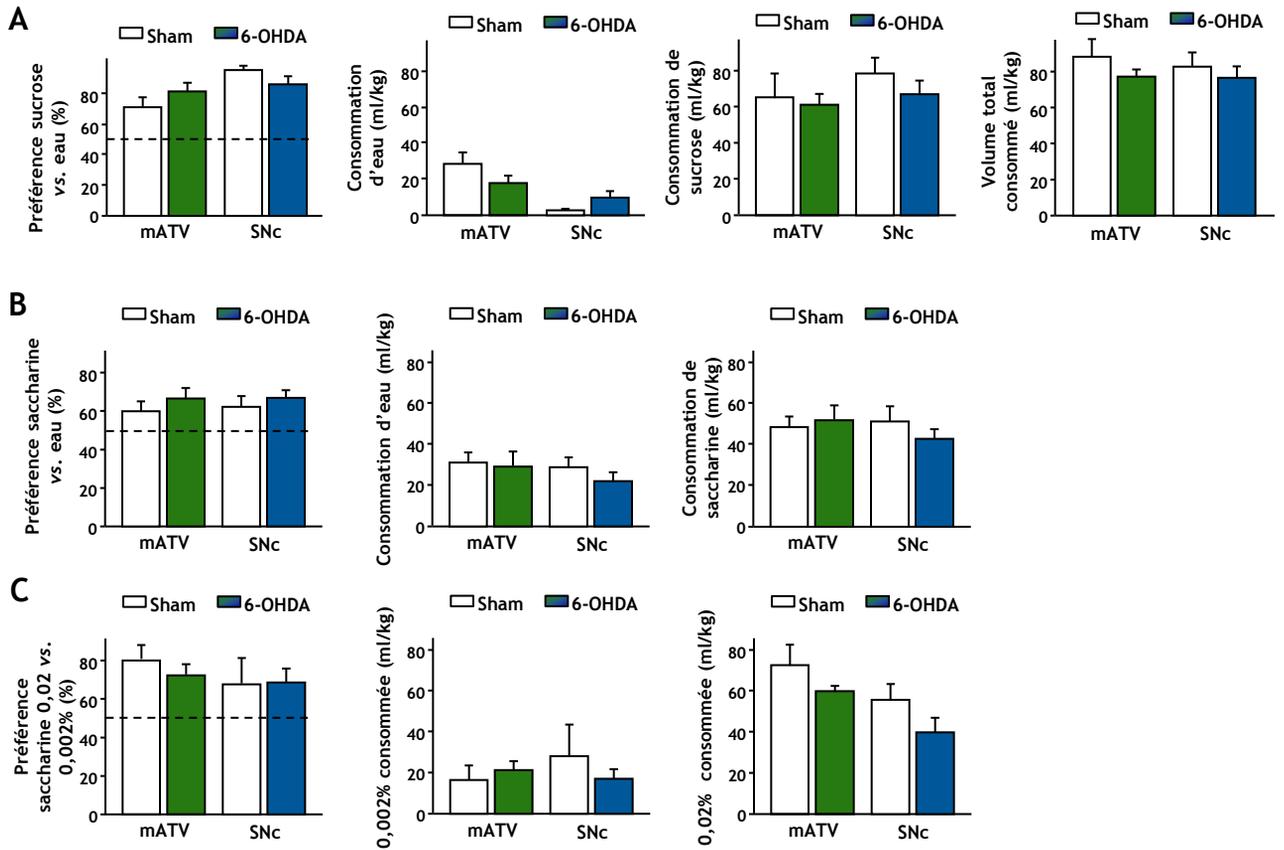
**Au total, nos résultats révèlent que seule la lésion 6-OHDA SNc conduit à un déficit des performances dans la tâche instrumentale. Ces résultats peuvent donc être interprétés comme une altération précoce des processus motivationnels préparatoires de l'action, les performances de ces animaux étant altérées même en FR1. Pour conforter cette hypothèse, nous avons dû ici encore, nous assurer de l'intégrité de la valeur appétitive de la solution sucrée utilisée dans cette tâche de conditionnement opérant. Pour ce faire, nous avons utilisé le paradigme du choix entre deux bouteilles.**

#### ***Paradigme du choix entre deux bouteilles***

Lors de ce paradigme, l'accès à une solution de sucrose 2% et à de l'eau est facilité puisqu'une bouteille contenant chaque solution est placée en libre accès dans la cage d'hébergement. La préférence pour la solution de sucrose a été exprimée en pourcentage de volume de sucrose consommé par rapport au volume total consommé ramené à la masse corporelle (ml/kg).

Les résultats obtenus lors de ce test révèlent que l'ensemble des animaux a une préférence proche de  $\approx 80 \pm 3\%$  pour la solution de sucrose par rapport à l'eau (Fig. 88A). L'analyse statistique ne révèle pas d'effet des lésions mATV (*t-test* :  $P = 0,28$ ) ou SNc (*t-test* :  $P = 0,38$ ) par rapport aux groupes Sham respectifs. Par ailleurs, aucune différence n'est retrouvée pour les consommations totales d'eau (*t-test* :  $P = 0,13$ ), de sucrose (*t-test* :  $P = 0,87$ ) et de fluides (*t-test* :  $P = 0,3$ ) exprimées en fonction du poids, entre les animaux Sham ATV et 6-OHDA mATV (Fig. 88A). Il en est de même pour le groupe 6-OHDA SNc, où les analyses statistiques des données ne révèlent pas de différence par rapport aux Sham SNc, que ce soit pour la consommation totale d'eau ( $P = 0,052$ ), de sucrose ( $P = 0,26$ ) ou de volume global ( $P = 0,53$  ; Fig. 88A).

**Ainsi, les lésions DAergiques que nous avons réalisées (mATV ou SNc) ne semblent pas altérer la sensibilité des animaux aux effets récompensants d'une solution de sucrose. Pourtant, compte tenu de la modification de l'état physiologique induite par la perte de poids observée après une lésion SNc, les**



**Figure 88. Test du choix entre deux bouteilles.** **A**, La préférence des animaux pour une solution de sucrose 2% par rapport à de l'eau a été mesurée lors d'un libre accès à ces solutions, dans la cage d'hébergement. Les lésions 6-OHDA ne conduisent à aucune modification de la préférence pour une solution de sucrose (2%) et du volume d'eau et de sucrose consommé par rapport aux Sham (n= 12-19). **B**, La préférence de l'ensemble des animaux pour une solution non-calorique, la saccharine (0,002%), est également préservée par rapport à de l'eau. Le volume total consommé de chaque solution est également inchangé (n= 4-6). **C**, La préférence entre deux concentrations de saccharine (0,02 vs. 0,002%) ainsi que le volume consommé de chaque solution n'est pas modifié par les différentes lésions 6-OHDA par rapport aux Sham (n= 4-6). Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM.

**animaux auraient pu consommer davantage cette solution de sucrose non pas pour ses propriétés appétitives, mais plutôt pour ses propriétés métaboliques et caloriques. Pour nous en assurer, nous avons réalisé le même paradigme en remplaçant le sucrose par de la saccharine, un édulcorant possédant un fort pouvoir sucrant, mais sans en avoir les propriétés caloriques.**

Lorsque les animaux avaient le choix entre une bouteille contenant de l'eau et une seconde contenant une solution de saccharine 0,002%, dans leurs cages d'hébergement, l'ensemble des animaux a montré une préférence pour la solution de saccharine (en moyenne de 60 à 67% ; Fig. 88B). Des analyses statistiques ne révèlent aucune différence significative entre les deux groupes d'animaux lésés et leurs groupes Sham respectifs ( $t$ -test :  $P_s > 0,32$ ). Par ailleurs, les lésions n'induisent pas non plus de modification significative des consommations d'eau ( $t$ -test :  $P_s > 0,15$ ) ou de saccharine ( $t$ -test :  $P_s > 0,2$  ; Fig. 88B).

Afin de confirmer et d'affiner ces résultats, nous avons mis en compétition deux concentrations de saccharine en remplaçant l'eau par une solution de saccharine 0,02%. Là encore, l'ensemble des animaux oriente sa préférence vers la solution de saccharine la plus concentrée, avec des scores de préférence allant de 69 à 80% (Fig. 88C). De plus, les animaux lésés ne présentent pas de différence significative avec leurs groupes Sham respectifs, que ce soit pour la préférence de la solution de saccharine la plus concentrée ( $t$ -test :  $P_s > 0,47$ ), la consommation de la solution de saccharine 0,002% ( $t$ -test :  $P_s > 0,15$ ) ou encore de la solution de saccharine 0,02% ( $t$ -test :  $P_s > 0,51$  ; Fig. 88C).

**Enfin, les lésions DAergiques préservent la sensibilité des animaux vis-à-vis des effets récompensants des solutions de sucrose et de saccharine indépendamment de l'aspect métabolique. Ces résultats montrent également que les animaux lésés sont toujours capables de comparer et d'évaluer la valence de deux récompenses.**

### ***c. Intérêt motivationnel pour la nouveauté***

Avec cette tâche, nous avons voulu voir si le déficit de motivation dans le processus préparatoire de l'action se généralise également pour la recherche de la nouveauté. Ainsi, nous avons réalisé deux tests permettant d'évaluer les aspects motivationnels préparatoires et consommatoires pour la recherche d'une nouveauté. L'aspect préparatoire a été opérationnalisé grâce à l'acquisition d'un conditionnement instrumental renforcé uniquement par la présentation contingente d'un stimulus lumineux, non alimentaire. L'aspect consommatoire a quant à lui été évalué par un test



de préférence de place pour un compartiment nouveau ne nécessitant pas de réponse instrumentale.

### ***Conditionnement instrumental par l'administration d'un stimulus lumineux***

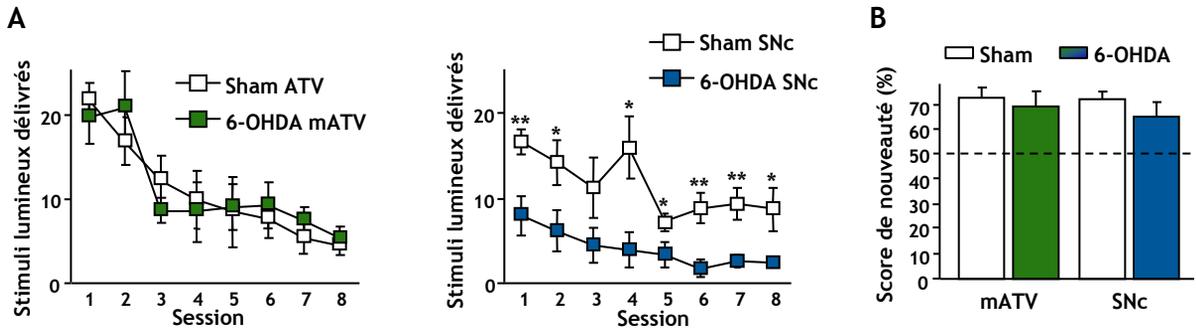
Lors de cette tâche instrumentale, le nombre d'appuis sur le levier n'est renforcé que par la motivation d'obtenir un stimulus renforçant non alimentaire, un stimulus lumineux (Fig. 89A).

Les groupes 6-OHDA ATV et Sham ATV expriment le même profil (Fig. 89A). Lors des deux premières sessions, le stimulus lumineux produit un renforcement positif pour ces animaux et conduit à une libération moyenne de vingt stimuli lumineux. En revanche, avec l'habituation, ce stimulus perd son caractère nouveau, et la réponse instrumentale diminue progressivement jusqu'à la dernière session (Fig. 89A). Une ANOVA à deux facteurs (lésion x session) ne révèle pas d'effet de la lésion ( $F_{1,91} = 0,01$  ;  $P = 0,94$ ), mais un effet de la session est observé ( $F_{7,91} = 17,4$  ;  $P < 0,001$ ) alors qu'aucune interaction entre ces deux facteurs n'est révélée ( $F_{7,91} = 0,84$  ;  $P = 0,557$ ). En revanche, alors que les animaux Sham SNc ont des performances comparables à celles des animaux des groupes 6-OHDA mATV et Sham ATV, la lésion SNc induit une diminution importante des performances (Fig. 90A). Ainsi chez ces animaux, la nouveauté semble induire une réactivité comportementale moins forte et la mise en jeu de ressources motivationnelles moins importantes. Une ANOVA à deux facteurs (lésion x session) révèle un effet de la lésion ( $F_{1,98} = 14,1$  ;  $P = 0,002$ ), ainsi qu'un effet de la session ( $F_{7,98} = 4,891$  ;  $P < 0,001$ ), mais ne révèle pas d'interaction entre ces facteurs ( $F_{7,98} = 0,935$  ;  $P = 0,483$ ).

### ***Préférence de place pour la nouveauté***

Lors de ce paradigme, nous voulions mesurer la préférence exploratoire des animaux pour un nouveau compartiment. Pour ce faire, nous avons utilisé une cage constituée de deux compartiments délimités par une séparation. Dans une première étape, les animaux sont placés dans l'un des compartiments qu'ils peuvent explorer librement sans pouvoir accéder au second compartiment, occulté par la séparation. Ce compartiment est alors considéré comme "familier". Par la suite, la séparation a été retirée permettant ainsi aux animaux de pouvoir explorer le nouveau compartiment. Nous avons pu observer que l'ensemble des animaux présente une préférence pour le nouveau compartiment (Fig. 89B). L'analyse statistique ne révèle aucune différence significative que ce soit pour le groupe 6-OHDA mATV ou SNc en comparaison avec leurs groupes Sham respectifs (t-test :  $P_s > 0,73$ ).

**Il semble donc que seule la lésion SNc induit une altération de la motivation pour l'obtention d'une nouveauté, alors que l'intérêt des animaux lésés pour un**



**Figure 89. A, Tâche de conditionnement opérant pour auto-administration d'un stimulus lumineux. B, Test de préférence de place pour la nouveauté. A, Nombre de stimulations lumineuses délivrées au cours des différentes sessions. La lésion 6-OHDA mATV n'entraîne aucune modification comportementale dans ce type de tâche, alors que la lésion 6-OHDA SNC entraîne une diminution de la réponse opérante pour obtenir ce stimulus quelle que soit la session. B, En revanche, l'ensemble des lésions 6-OHDA n'induit aucune modification de la réponse comportementale pour l'exploration d'un nouvel environnement. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, et les comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA (\* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$ ),  $n = 6-8$ .**

**stimulus nouveau est préservé. Là encore, un déficit motivationnel n'est observé que chez les animaux du groupe 6-OHDA SNc pour une réponse instrumentale.**

## ***2. Evaluation des troubles affectifs et de l'humeur***

---

L'apathie dans la MP s'accompagne fréquemment de troubles affectifs et de l'humeur, le plus souvent de la dépression et de l'anxiété. A l'aide de différents outils comportementaux classiquement utilisés dans la littérature, nous avons évalué l'impact de ces différentes lésions du système DAergique sur les comportements associés à ces troubles.

### ***a. Evaluation de l'anxiété***

#### ***Evitement clair/obscur***

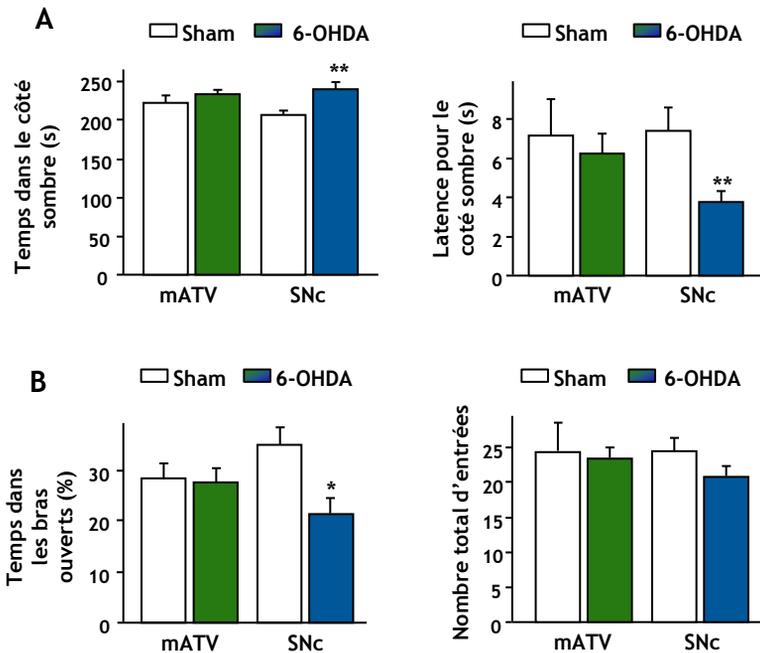
Le principe du test d'évitement repose sur deux composantes. La première s'appuie sur les propriétés anxiogènes pour les rats d'un environnement ouvert et éclairé, par rapport à un environnement fermé et obscur. La seconde s'appuie quant à elle, sur le comportement exploratoire des rats pour un nouvel environnement. Dans ce test d'évitement clair/obscur, ces deux composantes rentrent en conflit. Les animaux sont placés dans une cage comprenant un compartiment éclairé et un compartiment sombre. Un animal anxieux placé dans le compartiment clair au début du test se rendra donc plus rapidement dans le compartiment obscur et y passera la majorité de son temps.

La lésion mATV n'induit pas de modification par rapport aux animaux Sham ATV, que ce soit pour la latence avant la première entrée dans le compartiment sombre, ou le temps total dans le côté sombre (*t-test*:  $P_s > 0,35$ ; Fig. 90A). En revanche, la lésion DAergique SNc induit une diminution significative de la latence avant l'entrée dans le côté obscur, ainsi qu'une augmentation du temps passé dans ce même compartiment par rapport au groupe contrôle (*t-test*:  $P_s < 0,009$ ; Fig. 90A).

**Afin de confirmer ce phénotype anxieux, nous avons réalisé un second test comportemental permettant d'évaluer ce type de comportement, le labyrinthe en croix surélevé.**

#### ***Le labyrinthe en croix surélevé***

Ce test, classiquement utilisé dans la littérature pour évaluer l'efficacité pharmacologique de substances anxiolytiques, nous a permis d'évaluer l'anxiété des animaux suite aux différentes lésions DAergiques. Pour ce faire, les animaux sont placés au centre d'une croix d'où partent deux bras ouverts sur l'environnement considérés



**Figure 90. Evaluation comportementale des troubles anxieux suite aux différentes lésions 6-OHDA.** A, Test d'évitement clair/obscur (n= 12-19). La lésion 6-OHDA SNC induit une augmentation du temps passé dans le côté sombre ainsi qu'une diminution de la latence avant de rejoindre le côté obscur. B, Test du labyrinthe en croix surélevé (n= 15-22). Encore une fois, seule la lésion SNC conduit à une augmentation de l'état anxieux, puisqu'elle induit une diminution du temps passé dans les bras ouverts, en revanche le nombre total d'entrées dans les bras n'est pas modifié. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM et les comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA (\* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$ ).

comme anxiogènes et deux bras fermés ; le temps passé dans les bras ouverts reflètera alors l'état d'anxiété des animaux.

La lésion mATV n'induit aucune modification de l'état d'anxiété par rapport aux animaux Sham ATV, que ce soit pour le pourcentage de temps passé dans les bras ouverts ou le nombre d'entrées dans les bras ouverts (*t-test* :  $P_s > 0,74$  ; Fig. 90B). En revanche, la lésion DAergique SNc induit une diminution du pourcentage de temps passé dans les bras ouverts ainsi qu'une diminution du nombre d'entrées dans ces bras (*t-test* :  $P_s < 0,042$ ). Par contre quelle que soit la lésion, le nombre total d'entrées dans les bras n'est pas modifié (*t-test* :  $P_s < 0,14$  ; Fig. 90B). Ainsi, la diminution du temps passé dans les bras ouverts induit par la lésion de la SNc ne reflète pas une diminution de l'exploration, mais plutôt l'expression d'un état anxieux.

**Ces deux évaluations comportementales ont ainsi pu mettre en évidence que seule la lésion DAergique de la SNc conduit à l'émergence d'un phénotype anxieux.**

### ***b. Evaluation du comportement de type dépressif***

Le test de la nage forcée, classiquement décrit pour évaluer le phénotype dépressif chez le rongeur, nous a donc permis d'évaluer ce type de comportement (Porsolt *et al.*, 1979; Castagne *et al.*, 2011).

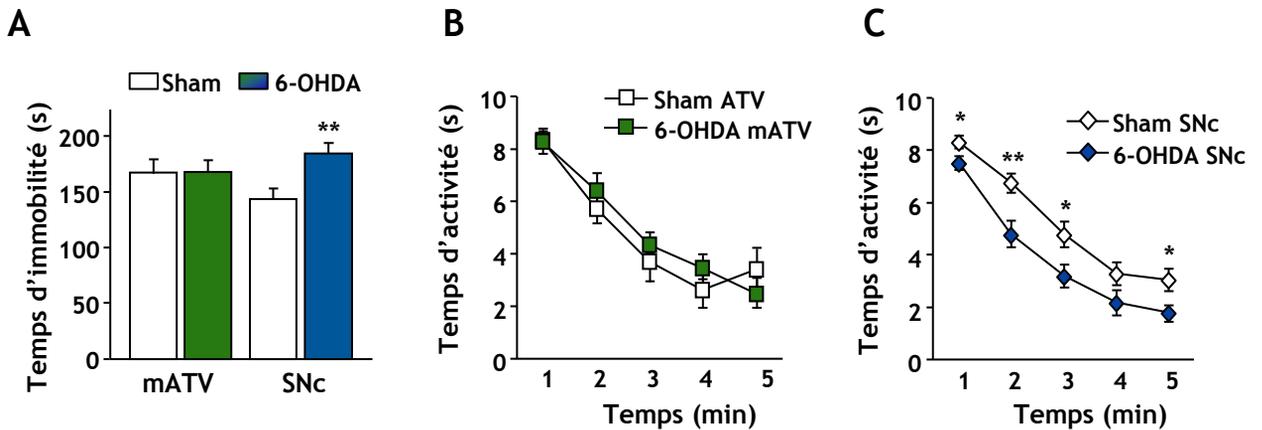
La lésion mATV n'induit pas de modification du temps d'immobilité des animaux par rapport au groupe Sham ATV sur l'analyse globale pour une période de 5 min (*t-test* :  $P = 0,699$  ; Fig. 91A) ou lors d'une analyse des résultats minute par minute (pas d'effet lésion :  $[F_{1,725} = 1,478 ; P = 0,235]$ , mais un effet du temps :  $[F_{29,725} = 19,683 ; P < 0,001]$  et pas d'interaction entre ces facteurs :  $[F_{29,725} = 0,872 ; P = 0,661]$  ; Fig. 91B).

Pour la lésion SNc, les résultats obtenus montrent une augmentation significative du temps d'immobilité par rapport au groupe Sham SNc lors de l'analyse globale (*t-test* :  $P = 0,006$  ; Fig. 91A) et pour une analyse minute par minute (effet lésion :  $[F_{1,957} = 8,664 ; P = 0,006]$ , un effet du temps  $[F_{29,957} = 32,477 ; P < 0,001]$  mais pas d'interaction entre ces deux facteurs  $[F_{29,957} = 1,12 ; P = 0,303]$  ; Fig. 91C).

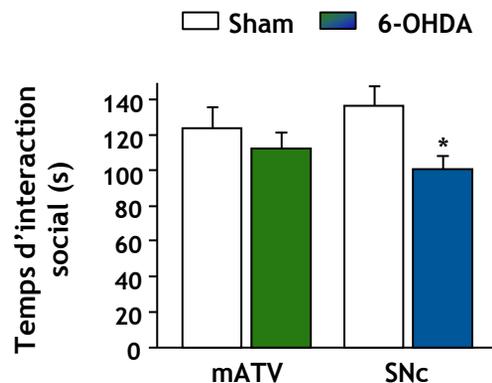
**Cette analyse comportementale nous a permis de montrer que seule la lésion DAergique SNc conduit à l'émergence d'un phénotype dépressif.**

### ***c. Comportement social***

Au sein de la MP, l'apathie est associée à une diminution des interactions sociales. La lésion DAergique SNc induisant une altération des processus motivationnels ainsi que l'émergence d'un phénotype de type anxieux et dépressif, il était probable que cette



**Figure 91.** Evaluation comportementale par le test de la nage forcée des troubles dépressifs induits par les différentes lésions 6-OHDA. **A**, Temps total d'immobilité sur une période donnée : seule la lésion dopaminergique SNc induit un phénotype dépressif. **B-C**, Le temps d'activité minute par minute au cours de ce test montre que la lésion mATV n'induit pas de modification du pattern d'activité (**B**), alors que la lésion SNc (**C**) induit une diminution du temps d'activité révélant ainsi un phénotype dépressif quel que soit le moment du test. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, et les comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA (\* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$ ),  $n=12-19$ .



**Figure 92.** Evaluation des modifications du comportement social induit par les différentes lésions dopaminergiques par le test d'interaction sociale. Seules les lésions SNc induisent une diminution du temps d'interaction sociale. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM, les comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA (\* $P < 0,05$ ),  $n= 12-20$ .

altération puisse également révéler un trouble des comportements sociaux. Pour nous en assurer, nous avons mesuré le temps d'interaction des animaux des différents groupes envers d'autres animaux, inconnus d'eux.

La lésion mATV n'entraîne pas de modification du temps d'interaction par rapport au groupe Sham ATV (*t-test* :  $P = 0,431$  ; Fig. 92). En revanche, la lésion SNc induit une diminution significative du temps d'interaction sociale en comparaison du groupe Sham SNc (*t-test* :  $P = 0,018$  ; Fig. 92).

**On peut donc conclure que seule la lésion SNc conduit à un déficit d'interaction sociale.**

### **3. Discussion**

---

L'ensemble de ces résultats montre que les lésions 6-OHDA pratiquées ici induisent des effets comportementaux différents en fonction de la zone lésée et des territoires déafférentés. Les rats présentant des lésions DAergiques bilatérales et partielles de la partie médiale de l'ATV ne présentent aucune modification des performances dans les tests comportementaux que nous avons réalisés au cours de ce travail. A l'inverse, les lésions DAergiques bilatérales et partielles de la SNc conduisent à une altération des comportements motivationnels associée à des états dépressifs et anxieux.

#### **a. Effet comportemental de la lésion mATV**

A l'origine de ce travail, nous avons favorisé l'implication d'une dégénérescence du système DAergique mésocorticolimbique dans l'émergence des troubles neuropsychiatriques de la MP de part son rôle dans les processus motivationnels, récompensants ou émotionnels. En effet, grâce à l'utilisation des outils d'imagerie, différentes études cliniques ont suggéré une implication de ce système dans ces processus en conditions normale (D'Ardenne *et al.*, 2008; Schmidt *et al.*, 2012) et pathologique notamment dans la MP (Remy *et al.*, 2005; Thobois *et al.*, 2010). Or, comme nous venons de le voir, la lésion DAergique bilatérale des parties médiales de l'ATV qui impacte sélectivement le système DAergique mésocorticolimbique à des degrés similaires à ceux rencontrés dans la MP à des stades avancés (Kish *et al.*, 1988), n'induit pas d'altération des processus motivationnels, ni de phénotype de type anxieux et dépressif. Les lésions mATV semblent même au contraire augmenter les performances dans les tâches de conditionnement instrumental.

Si l'on regarde de plus près les données de la littérature, les premières études qui se sont intéressées au rôle du groupe DAergique A10 d'un point de vue comportemental par des approches lésionnelles, ont pu montrer que des lésions très focales et/ou partielles



des neurones DAergiques de l'ATV conduisaient à une hyperactivité comportementale générale associée à un état persévératif dans différentes tâches comportementales et à une hyperlocomotion, et non à des déficits motivationnels (Koob *et al.*, 1981; Oades *et al.*, 1986; Papp & Bal, 1987; Le Moal & Simon, 1991). De plus, il a pu être montré que l'hyperactivité induite par la lésion était liée au degré de dénervation de cette structure. Plus cette lésion était partielle et plus l'hyperactivité était importante (Koob *et al.*, 1981). Des lésions partielles des principales structures de projection de l'ATV peuvent également conduire au même type de comportement. Ainsi des lésions 6-OHDA partielles du NAcc induisent un comportement de persévération dans un test d'exploration de nouveaux objets, une réduction de la distractibilité induite par des informations non pertinentes, et une désinhibition locomotrice paradoxale dans un nouveau contexte émotionnel (Taghzouti *et al.*, 1985a; Taghzouti *et al.*, 1985b; Jones & Robbins, 1992). Ce type d'altération comportementale a pu également être mis en évidence suite à une lésion des afférences DAergiques du cortex préfrontal conduisant à l'apparition d'un état de persévération et d'une hyperactivité locomotrice (Tassin *et al.*, 1978). Nieoullon et coll. (2002; 2003) suggèrent que l'innervation DAergique corticale permet de réguler l'activité du NAcc *via* un rétrocontrôle inhibiteur permettant ainsi d'adapter le comportement. Or, en son absence, ce rétrocontrôle inhibiteur ne pourrait plus s'exercer et conduirait à une perte de flexibilité cognitive et à de la persévération. Il a d'ailleurs été montré très récemment par des études électrophysiologiques du NAcc, que cette structure déchargeait uniquement au début et à la fin d'une action (Krause *et al.*, 2010). Ces signaux semblent ainsi permettre la sélection des programmes moteurs ainsi que leurs engagements et leurs arrêts (Nicola, 2007; 2010).

Dans notre modèle lésionnel, la lésion partielle des parties médiales de l'ATV semble permettre une acquisition de la tâche en FR1 plus rapidement. Les performances maximales étant acquises dès la troisième session, là où les Sham ont besoin de cinq sessions. Cette tendance est également retrouvée dans la tâche de ratio-progressif, avec une différence entre les deux groupes encore plus importante. Par analogie avec l'hypothèse de Nieoullon et coll. (2002; 2003) et les travaux de Tassin (1978), nous formulons l'hypothèse que l'élévation de la réponse instrumentale dans notre modèle de lésion mATV serait sous-tendue par une perturbation de l'homéostasie DAergique dans les territoires préfrontaux et qui serait à l'origine d'une désinhibition comportementale. Ceci semble par ailleurs être confirmé chez nos animaux du groupe 6-OHDA ATV puisque nous avons pu observer une diminution de l'immunomarquage de la TH dans le cortex préfrontal médian. D'autres investigations, permettant d'analyser les contenus extracellulaires des différents neurotransmetteurs au sein du cortex préfrontal et du NAcc, seront également nécessaires pour confirmer cette hypothèse. De même, d'autres



analyses comportementales permettront d'évaluer plus finement le trait hyperactif induit par la lésion mATV et de voir si l'augmentation de la réponse instrumentale est liée à une augmentation adaptée de la réponse ou à un comportement de type persévératif, voire impulsif ou compulsif.

A l'inverse, certaines études ont pu mettre en évidence une hypoactivité comportementale et un déficit motivationnel suite à des lésions DAergiques de l'ATV ou du NAcc (Koob *et al.*, 1981; Jones & Robbins, 1992; Salamone, 2002; 2007). Néanmoins, les lésions totales pratiquées dans ces études touchent plus largement ces structures, et ne correspondent donc pas tout à fait aux atteintes rencontrées dans la MP. De manière intéressante, il faut noter que ces lésions conduisent à une altération plus légère du comportement motivationnel que celles rencontrées dans notre étude, puisque dans une tâche de conditionnement opérant pour un FR1, les performances des animaux ne sont pas ou très peu altérées. En effet, les altérations ne sont révélées en général que pour des ratios de travail et d'effort plus importants (Salamone *et al.*, 1995; Aberman & Salamone, 1999; Ishiwari *et al.*, 2004; Salamone, 2007).

Globalement, ce modèle lésionnel mATV qui reproduit uniquement l'atteinte des voies mésolimbiques à des stades avancés de la MP, ne semble pas permettre d'engendrer une altération des comportements motivationnels ainsi que des troubles dépressifs et anxieux. Nos données permettent ainsi de suggérer que la dégénérescence partielle de la voie DAergique mésocorticolimbique rencontré dans la MP, ne pourrait pas être à elle seule directement responsable de l'émergence des troubles motivationnels, dépressifs et anxieux observés dans cette pathologie.

### ***b. Effet comportemental de la lésion de la SNC***

A l'inverse, le modèle de lésion partielle et bilatérale de la SNC réalisé dans ce travail, induit une altération des processus motivationnels préparatoires de l'action et l'émergence d'un phénotype de type dépressif et anxieux.

#### ***Altération des fonctions motivationnelles***

Cette lésion partielle de la SNC associée à la partie latérale de l'ATV génère chez la majorité des animaux une altération importante des processus consommatoires qui se caractérise par une forte adipsie et aphagie des animaux. Cette inanition se traduit par une perte de poids importante. Afin de limiter au maximum cette perte de poids, les animaux ont dû être supplémentés avec des compléments alimentaires pendant les deux premières semaines après la chirurgie. Par la suite, bien que ces animaux aient retrouvé un comportement consommatoire autonome, les prises de nourriture et d'eau se sont néanmoins maintenues à un niveau moindre que celui observé chez les Sham. Ce type



d'altération du comportement alimentaire pourrait s'apparenter au "syndrome hypothalamique latéral". Ce syndrome, décrit suite à des lésions électrolytiques de l'hypothalamus latéral, se caractérise par une profonde adipsie et aphagie, mais également une hypoactivité et une importante akinésie, voire une catalepsie (Teitelbaum & Epstein, 1962; Levitt & Teitelbaum, 1975). Il est intéressant de noter que des lésions neurotoxiques bilatérales massives des voies DAergiques ascendantes (Ungerstedt, 1971a; Olds, 1977; Stricker & Zigmond, 1984; Le Moal & Simon, 1991), mais également des manipulations génétiques invalidant l'expression de TH spécifiquement dans les neurones DAergiques rendant ainsi les animaux déficients en DA (Palmiter, 2008), ont pu conduire à un syndrome comparable. Ces travaux pourraient suggérer un lien étroit entre l'émergence de ce syndrome et une altération de la transmission DAergique. En revanche, et contrairement aux résultats obtenus dans notre modèle lésionnel, l'ensemble de ces études révèle également une profonde altération des fonctions motrices, et cette distinction trouve ici toute son importance. En effet, alors que ces études n'ont pu déterminer précisément si l'émergence de ce syndrome était liée à des altérations des fonctions motrices et/ou motivationnelles, notre modèle lésionnel, qui n'induit pas d'altération des fonctions motrices, permet de faire ressortir davantage la part importante de la composante motivationnelle dans les activités consommatoires.

Nous avons ainsi pu montrer que la lésion DAergique SNc conduit à une diminution des performances dans des tâches opérantes comme dans le test de l'allée droite ou de l'auto-administration. Or, ces tâches nécessitent la mise en place d'une phase préparatoire, qui permet l'élaboration d'une réponse adaptée et l'obtention de la récompense et d'une phase consommatoire où l'animal évalue entre autres choses la valeur hédonique de la récompense perçue. Pour dissocier ces deux composantes, nous avons réalisé les tests de préférence de place conditionnée ou du choix entre deux bouteilles où l'obtention de récompenses alimentaires ne nécessite pas de réponse opérante et donc une composante motivationnelle préparatoire moins importante. Nous avons ainsi pu montrer que ces altérations comportementales se faisaient en dehors d'une perte de sensibilité de la valeur hédonique des récompenses alimentaires utilisées et de la phase consommatoire. Par ailleurs, le même type d'altération a également été retrouvé pour des récompenses non alimentaires, comme un stimulus environnemental nouveau. En effet, nous avons pu montrer que lorsque l'obtention de la nouveauté ne nécessitait pas de composante instrumentale, l'intérêt pour la nouveauté était préservé. Ces résultats suggèrent ainsi que la lésion bilatérale et partielle de la SNc induit un dysfonctionnement spécifique au sein des processus motivationnels préparatoires d'une action.



Par ailleurs, il est important de noter ici que ces altérations ne peuvent être imputées à une diminution des capacités d'apprentissages associatifs ou instrumentaux. En effet, nous avons montré dans les deux tâches opérantes utilisées que l'acquisition des tâches à réaliser et les associations réponses/récompenses étaient préservées, de même que les apprentissages associatifs dans le test de préférence de place conditionnée. Il a d'ailleurs été montré par d'autres études que la DA ne semblait pas indispensable pour les apprentissages associatifs et instrumentaux, puisque malgré des perturbations importantes de la transmission DAergique induites par des lésions ou des manipulations génétiques, la sensibilité à la récompense et les apprentissages associatifs sont préservés (Cannon & Palmiter, 2003; Palmiter, 2008; Berridge, 2012).

Globalement, ces résultats suggèrent une implication spécifique des neurones DAergiques de la SNc dans l'énergisation des actions ou encore selon les auteurs dans "*l'incentive motivation*" (Berridge & Robinson, 1998; Berridge, 2007), le "*work to obtain*" (Salamone *et al.*, 2003), et que leur lésion conduit finalement à une diminution des comportements nécessitant un effort. D'un point de vue fonctionnel, si on considère l'organisation en spirale des voies DAergiques énoncée par Haber et Knutson (2009) (Fig. 30) et le modèle d'organisation d'une action de Brown et Pluck (2000) (Fig.58), la lésion DAergique de la SNc semble induire une rupture dans le transfert des informations durant la préparation d'une action. Ainsi dans notre modèle, bien que les capacités d'apprentissage et la sensibilité à la valeur hédonique de la récompense soient maintenues, le transfert d'une envie ou d'une intention vers une action semble spécifiquement altéré et induit ainsi un déficit très primaire des comportements motivés.

Toutefois les lésions de la SNc affectant également la partie latérale de l'ATV, on ne peut donc écarter son implication dans les phénomènes décrits ci-dessus. En effet, au sein du continuum ATV/SNc, les zones d'interface entre ces deux structures pourraient jouer un rôle tout particulier. Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe précédent, les études lésionnelles qui ont permis d'impliquer la voie DAergique mésoaccumbale dans le contrôle motivationnel, reposaient sur des lésions totales et étendues des voies DAergiques mésocorticolimbiques qui touchaient également les zones de recoupement entre ATV et SNc (Koob *et al.*, 1981; Koob *et al.*, 1984). De plus, des lésions rétrogrades du NAcc conduisent à des altérations moins importantes de la motivation en comparaison de celles rencontrées dans notre étude, puisqu'elles induisent une altération du comportement instrumental que pour des ratios fixes inférieurs à quatre (Aberman & Salamone, 1999; Ishiwari *et al.*, 2004). Les travaux de l'équipe de Michel Le Moal avaient d'ailleurs suggéré l'implication des neurones DAergiques des territoires intermédiaires entre ATV/SNc et striatum ventral/dorsal, dans l'émergence de troubles motivationnels, comportements qualifiés à cette époque de "neuroleptique-like" et avaient



permis de montrer que la zone où la lésion 6-OHDA était la plus susceptible de provoquer une aphagie chez le rat se trouvait justement dans cette zone intermédiaire entre ATV et SNc (Koob *et al.*, 1981; Koob *et al.*, 1984; Nadaud *et al.*, 1984). Il est ainsi possible que les troubles motivationnels rencontrés dans notre étude soient liés aux lésions très partielles de ces zones intermédiaires entre ATV et SNc. Une étude plus récente d'optogénétique qui a permis de montrer par des infections virales une implication spécifique des neurones DAergiques du mésencéphale dans le processus de renforcement ne permet pas non plus de distinguer le rôle des neurones de l'ATV et/ou de la SNc dans ce processus, les deux parties étant touchées par l'infection (Witten *et al.*, 2011). Par ailleurs, il a été évoqué que pour faciliter les enregistrements électrophysiologiques *in vivo* des neurones DAergiques de l'ATV, pour des raisons techniques, l'électrode d'enregistrement est communément implantée dans les parties plus latérales de cette structure où la population neuronale est beaucoup moins hétérogène et plus riche en neurones DAergiques (Ungless & Grace, 2012). Ces observations permettent de suggérer une implication de cette zone intermédiaire dans les processus motivés. D'ailleurs, Bromberg-Martin (2010b) formule l'hypothèse que cette zone pourrait jouer un rôle tout particulier dans le codage de la valeur et de la saillance motivationnelle de stimuli à l'origine de l'action. Ainsi, la destruction des neurones DAergiques de cette partie du mésencéphale supprimerait ces signaux DAergiques de la saillance et de la valeur motivationnelle vis-à-vis d'une récompense ou d'une action, ne permettant pas ainsi le transfert d'une intention vers l'action.

Au final, notre approche lésionnelle ne nous permet malheureusement pas d'établir de lien causal direct et très précis entre la lésion de cette partie précise du mésencéphale et les processus motivationnels. En effet, la nature des produits utilisés et la technique elle-même ne permettent pas de léser uniquement cette zone du mésencéphale.

### ***Les troubles thymiques***

Nous avons voulu également tester deux autres composantes des troubles neuropsychiatriques fréquemment rencontrés dans la MP, l'anxiété et la dépression (Chaudhuri *et al.*, 2006; Aarsland *et al.*, 2009b).

La dépression se définit classiquement par une tristesse, une anhédonie et une fatigue psychomotrice. Nous avons pu montrer que les lésions pratiquées ici n'induisent aucune altération des processus hédoniques dans la procédure de choix entre deux bouteilles, alors que ce type d'altération est communément observé dans des modèles de dépression chez le rat (Overstreet, 2012). En revanche, nous avons pu montrer que les lésions SNc conduisent à une augmentation du temps d'immobilité dans le test de la nage forcée, profil similaire à celui exprimé par des modèles animaux de dépression chez



le rat (Castagne *et al.*, 2011; Overstreet, 2012). Ces résultats sont en accord avec d'autres études qui ont pu montrer que des lésions du système DAergique nigrostrié pouvaient conduire à l'expression d'un phénotype dépressif dans le même type de test (Winter *et al.*, 2007; Branchi *et al.*, 2008; Tadaiesky *et al.*, 2008). Notre modèle lésionnel de la SNc semble donc induire un phénotype dépressif plus particulièrement sous-tendu par un trouble motivationnel qui pourrait induire une fatigue psychomotrice. De manière intéressante, ces résultats sont en adéquation avec le trouble dépressif atypique qui peut être rencontré chez les patients parkinsoniens, avec moins d'anhédonie, plus d'irritabilité et de fatigue (voir Chapitre 2.II.b, p.68) (Schiffer *et al.*, 1988; Cummings, 1992).

De plus, des études cliniques et fondamentales récentes se basant sur des concepts de neuroscience fondamentale ont redéfini le terme d'anhédonie (Treadway & Zald, 2011; Der-Avakian & Markou, 2012; Loas *et al.*, *Accepted*). Ces études distinguent deux composantes, une anhédonie consommatoire qui s'appuie sur le concept de "*liking*" énoncé par Berridge (2007) et qui reflète le plaisir ressenti par le sujet au moment de l'expérience et se distingue de l'anhédonie anticipatoire qui correspond à l'envie que les sujets ressentent avant d'engager l'action et qui dérive directement du concept "*d'incentive saillance*" et de "*wanting*" (Berridge, 2007). Selon certains auteurs, cette deuxième composante serait plus particulièrement sous le contrôle DAergique (Treadway & Zald, 2011). Il est ainsi fort probable que l'anhédonie rencontrée dans la MP soit une anhédonie anticipatoire, liée à un déficit motivationnel, comme on peut le voir dans notre modèle et comme cela a pu être suggéré par certains auteurs (Loas *et al.*, *Accepted*). Une nouvelle échelle d'évaluation de l'anhédonie se basant sur ce récent concept, est en cours de validation (Gard *et al.*, 2006; Loas *et al.*, 2009; Loas & Krystkowiak, 2010) et permettra de caractériser l'anhédonie parkinsonienne en fonction de ses composantes consommatoire et anticipatoire.

D'autre part, la lésion SNc conduit également à l'émergence d'un phénotype anxieux qui a pu être révélé aussi bien dans le test d'évitement clair/obscur que dans le test du labyrinthe en croix surélevé. L'ensemble de ces résultats suggère ainsi une implication des neurones DAergiques de la SNc dans la régulation du comportement anxieux. Nos résultats corroborent avec l'étude de Tadaiesky et coll. (2008) qui révèle une augmentation des troubles anxieux suite à des lésions rétrogrades bilatérales de la SNc suite à l'injection de 6-OHDA dans le striatum. Cependant, l'étude de Branchi et coll. (2008), montre au contraire un effet anxiolytique du même type de lésion rétrograde. Cependant, dans ces deux études les territoires dans lesquels la neurotoxine a été injectée ne sont pas tout à fait identiques. En effet, alors que cette toxine est injectée dans les parties très postérieures et ventrales du striatum dorsolatéral pour l'étude de Tadaiesky (2008), dans l'étude de Branchi (2008) la neurotoxine est injectée



dans des parties plus antérieures et dorsales du striatum dorsolatéral. Il semble ainsi qu'en fonction des territoires atteints par la dégénérescence et l'étendue lésionnelle induite, le système DAergique puisse moduler de façon bidirectionnelle le comportement de type anxieux.

Les projections DAergiques issues de la SNc sont nombreuses et l'émergence de telles modifications comportementales pourrait notamment être liée à des modifications de la transmission DAergique au sein de l'amygdale. En effet, l'amygdale reçoit de nombreuses afférences DAergiques en provenance des parties médiales et latérales de la SNc et latérales de l'ATV (Fallon & Moore, 1978; de la Mora *et al.*, 2010) et différentes études ont suggéré une importance majeure de ces circuits méso-amygdaliens dans la régulation de l'anxiété (pour revue voir de la Mora *et al.*, 2010). De plus, des études de microdialyse chez le rat dans différentes structures du système mésocorticolimbique, ont montré qu'un stress provoquait une libération de DA au sein de l'amygdale à des périodes de temps plus courtes que dans les autres structures, suggérant ainsi le rôle initiateur de cette structure dans l'émergence d'un comportement anxieux (Inglis & Moghaddam, 1999).

Un des acteurs qui semble impliqué dans la modulation de l'anxiété par cette structure pourrait notamment être la corticotropine, un neuropeptide ayant été mis en évidence lors d'un stress. Ainsi, il a été montré que des lésions 6-OHDA du mésencéphale conduisent à une augmentation de la libération de corticotropine au sein de l'amygdale (Smialowska *et al.*, 1999). Plus directement, une étude a pu montrer son implication dans la régulation de l'anxiété *via* le système DAergique (Refojo *et al.*, 2011). En effet, chez des souris, la délétion génétique au sein des neurones DAergiques du mésencéphale du récepteur liant la corticotropine, le CRHR1 (corticotropin-releasing hormone receptor-1), induit une hypoactivité DAergique et l'émergence d'un phénotype de type anxieux chez ces animaux (Refojo *et al.*, 2011). Dans notre modèle, une altération de la transmission DAergique pourrait mimer les effets de la libération de corticotropine et induire un comportement de type anxieux.

#### **4. Conclusion**

---

L'ensemble de cette caractérisation comportementale nous a permis de révéler un rôle central de la voie DAergique nigrostriatale dans la modulation des comportements motivationnels, mais également des comportements dépressifs et anxieux. Si l'on replace notre étude dans le contexte de la MP, ces données suggèrent par analogie que les troubles neuropsychiatriques rencontrés dans cette pathologie, et plus particulièrement le syndrome d'apathie, pourraient être sous-tendus par un hypofonctionnement DAergique de la SNc. Notre étude est ainsi en accord avec l'hypothèse de Levy et Dubois



(2006) pour qui les troubles apathiques seraient liés à des lésions dorsales du noyau caudé, conduisant à des difficultés pour la planification et l'exécution d'une action. Nous avons en effet pu montrer que ce modèle lésionnel permet de préserver la sensibilité aux valeurs hédoniques des récompenses, mais affecte sélectivement la composante motivationnelle préparatoire. Notre modèle lésionnel rend ainsi compte clairement des observations de l'étude de Schmidt et coll. (2008), où les patients parkinsoniens sont capables de ressentir la valeur d'une récompense, mais incapables de traduire la valeur de cette récompense en action.

Pour résumer cette partie expérimentale, l'approche nosographique utilisée qui a consisté à tester nos animaux dans une batterie de tests comportementaux ayant une forte pertinence vis-à-vis du syndrome d'apathie, nous a permis de montrer que seule la lésion 6-OHDA SNc, peut induire un déficit des comportements motivationnels préparatoires de l'action et des troubles de l'humeur (anxiété, dépression). Ces résultats semblent d'autant plus frappants que la dégénérescence des parties adjacentes de la SNc n'induit aucune de ces manifestations comportementales.

En conclusion, cette caractérisation comportementale met en évidence un rôle essentiel de la voie DAergique nigrostriée dans le contrôle de la motivation, une partie jusqu'à présent largement négligée dans ce domaine (Palmiter, 2008; Wise, 2009). Ces observations sont d'autant plus importantes que les lésions des voies DAergiques mésolimbiques semblent à l'inverse conduire à une augmentation des performances dans une tâche de conditionnement instrumental. Ainsi, notre modèle lésionnel de la SNc, nous a permis d'établir un lien causal entre une hypodopaminergie des voies de projection de la SNc et l'émergence des troubles motivationnels et des phénotypes anxieux et dépressif.



**PARTIE 2 : ÉTUDE DE LA CAPACITÉ DE  
CERTAINS AGENTS DOPAMINÉRIQUES À  
CORRIGER LES DÉFICITS  
COMPORTEMENTAUX INDUITS PAR LA  
LÉSION 6-OHDA DE LA SNC**

---



La seconde partie de ce travail expérimental se décompose en deux sous parties :

- Dans la première, nous avons voulu vérifier que les agents DAergiques comme la L-DOPA ou le Ropinirole (agoniste D2/D3) qui permettent de traiter les troubles neuropsychiatriques chez les patients parkinsoniens, sont capables de corriger le phénotype comportemental hypodopaminergique observé chez nos rats suite à la lésion SNc. De plus, nous avons voulu vérifier si le Citalopram, un inhibiteur des sites de recapture de la sérotonine, avait des effets comparables sur le phénotype dépressif induit dans notre modèle à ceux observés en clinique sur l'état dépressif parkinsonien. En effet, bien que classiquement utilisé en clinique pour traiter les dépressions majeures, cet ISRS ne semble pas efficace dans le traitement de la dépression parkinsonienne (Wermuth, 1998; Devos *et al.*, 2008; Seppi *et al.*, 2011). Cette étude pharmacologique nous a ainsi permis de 1) tester la valeur prédictive de notre modèle lésionnel en utilisant des traitements qui se sont révélés efficaces ou inefficaces en clinique (ces derniers nous ont servi de contrôle négatif dans nos expériences) ; 2) nous assurer de la sélectivité de notre approche lésionnelle en confirmant que les troubles comportementaux induits étaient bien sous-tendus par un dysfonctionnement DAergique.
- Dans la deuxième sous-partie, et compte tenu des résultats obtenus, nous avons voulu identifier quel sous-type de récepteur DAergique pouvait être plus spécifiquement impliqué dans les réversions observées avec la L-DOPA ou encore le Ropinirole. Dès lors, nous avons réalisé une nouvelle étude pharmacologique en utilisant cette fois-ci, des agonistes sélectifs des RD de type D1, D2 et D3.

## **I. IMPACT DES TRAITEMENTS A LA L-DOPA OU AU ROPINIROLE SUR LES TROUBLES COMPORTEMENTAUX INDUITS PAR LA LÉSION SNC**

### **1. Procédure expérimentale**

---

#### **a. Les traitements pharmacologiques**

Comme signalé précédemment, cette partie du travail expérimental a été conduite uniquement sur des animaux porteurs d'une lésion de la SNc, c'est-à-dire ceux présentant le phénotype de déficit motivationnel. L'ensemble des traitements a été administré par voie intra-péritonéale, 3 semaines après la lésion. Les drogues ont été administrées 30 minutes avant le début de chaque test comportemental. Ce traitement a été réalisé sur une période de 17 jours, sachant que l'évaluation comportementale a



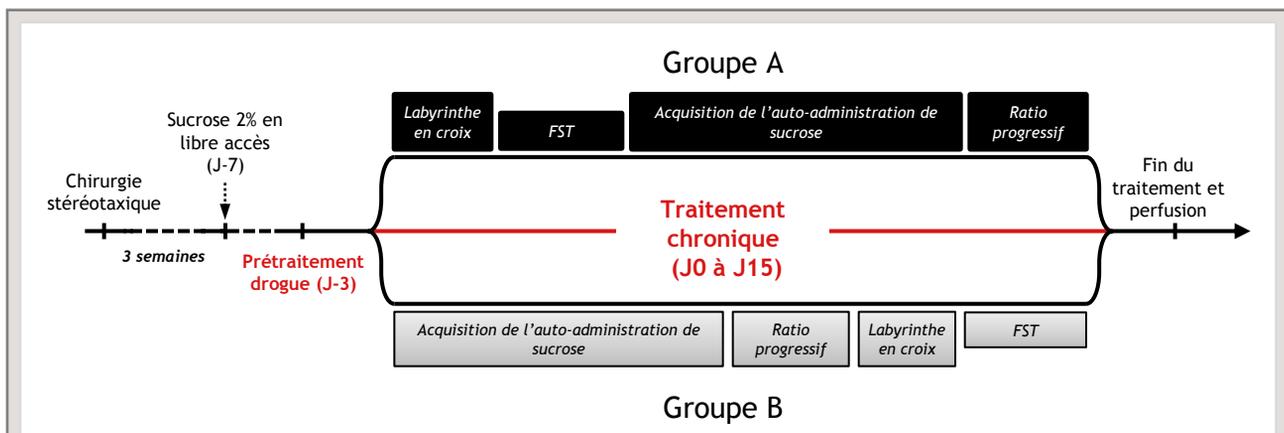
débuté le 3<sup>ème</sup> jour après la mise en place de ce traitement (Fig. 93). Une seule injection par jour a été pratiquée avec un volume de 1ml/kg de NaCl 0,9% dans lequel ont été dissoutes les drogues. Les différents groupes expérimentaux ont été constitués en fonction de la drogue utilisée :

- **Groupe Véhicule (Sham : n= 11 ; 6-OHDA SNc : n= 8)**: les animaux ont reçu une injection quotidienne de NaCl 0,9% au cours des différentes procédures expérimentales.
- **Groupe L-DOPA (Sham : n = 10 ; 6-OHDA SNc : n = 8)**: les animaux ont reçu une injection quotidienne de L-DOPA à la concentration de 12,5 mg/kg/ml (Sigma, St Quentin Fallavier, France) associée à de la benzéraside à la concentration de 15 mg/kg/ml (Sigma, St Quentin Fallavier, France).
- **Groupe Ropinirole (Sham : n = 10 ; 6-OHDA SNc : n = 7)**: les animaux ont reçu une injection quotidienne de Ropinirole hydrochloride à la concentration de 1 mg/kg/ml (Sigma, St Quentin Fallavier, France).
- **Groupe Citalopram (Sham : n = 11 ; 6-OHDA SNc : n = 6)**: les animaux ont reçu une injection quotidienne d'un ISRS, le Citalopram à une concentration de 10 mg/kg/ml (Seropram®, Lundbeck, Danemark).

### ***b. Tests comportementaux***

Trois tests comportementaux pertinents vis-à-vis des troubles observés dans notre modèle lésionnel ont été choisis pour ces expériences. Ils ont ainsi permis d'évaluer les fonctions motivationnelles, les comportements de type dépressif et anxieux en réponse aux différents traitements administrés. Les atteintes du comportement motivationnel ont été évaluées par le test d'auto-administration de sucrose 2%, les troubles de type dépressif ont été détectés par le test de la nage forcée et enfin les comportements de type anxieux ont pu être appréciés par le test du labyrinthe en croix surélevé. Il faut noter qu'avant de débiter les tests d'auto-administration, les animaux ont eu un accès libre à une solution de sucrose 2% pendant sept jours consécutifs dans leurs cages. Cette procédure a permis de nous affranchir d'une néophobie des animaux vis-à-vis de cette solution lors de la mise en place de la tâche instrumentale.

Pour éviter toute mauvaise interprétation liée à un potentiel effet différentiel des drogues en début et à la fin des expériences de comportement, nous avons séparé les groupes d'animaux en deux cohortes, chacune ayant été testée dans une chronologie inversée par rapport à chaque test comportemental (cf. protocole expérimental Fig. 93). Ainsi, la moitié des animaux a d'abord été évaluée par le test du labyrinthe en croix



**Figure 93. Chronologie de la procédure expérimentale menée lors des traitements pharmacologiques.** Après trois jours de prétraitement, une moitié des animaux (*groupe A*) a respectivement subi le test du labyrinthe en croix, le test de la nage forcée et enfin le test d'auto-administration de sucrose. Dans le même temps, l'autre moitié des animaux (*groupe B*) a été évalué par le test d'autoadministration de sucrose, puis par celui du labyrinthe en croix et enfin par la nage forcée. Les animaux ont ensuite été perfusés et les cerveaux prélevés.

surélevé (J1), puis par le test de la nage forcée (J2 et J3). Elle a ensuite été soumise à la tâche opérante d'auto-administration de sucrose (de J4 à J13) suivie par un test de ratio progressif (J14). Parallèlement, l'autre moitié des animaux a été respectivement soumise à la tâche d'auto-administration (J1 à J10), au test de ratio progressif (J11) puis au test du labyrinthe en croix surélevé (J12) suivi du test de la nage forcée (J13 et J14).

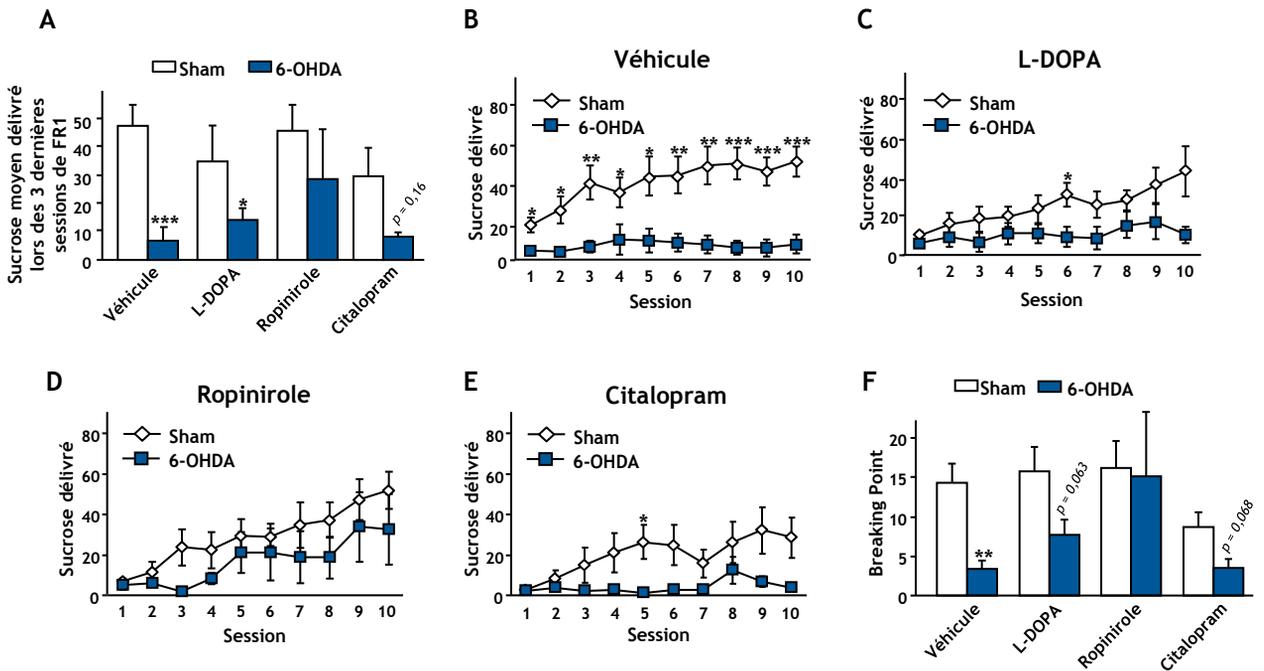
## **2. Analyse comportementale**

---

### **a. Impact des traitements pharmacologiques sur le comportement motivationnel**

Les tests d'auto-administration ont été menés dans les mêmes conditions expérimentales et selon la même procédure que celle présentée dans la 1<sup>ère</sup> partie expérimentale (p.121). Ainsi une période de 12 jours a été nécessaire pour tester chaque groupe expérimental. Chaque animal a été soumis à 10 sessions de FR1 et une session de ratio-progressif. Cette procédure nous a permis d'apprécier les effets potentiels des traitements lorsque les performances étaient stabilisées.

Une ANOVA à deux facteurs (lésion x traitement) des valeurs moyennes obtenues par les animaux sur les trois derniers jours de FR1 (Fig. 94A), révèle un effet de la lésion ( $F_{1,63} = 16,532$  ;  $p < 0,001$ ), mais pas d'effet global des traitements ( $F_{3,63} = 1,462$  ;  $P = 0,233$ ). De même, une absence d'interaction entre ces facteurs ( $F_{3,63} = 0,781$  ;  $P = 0,509$ ) a été notée. L'analyse des contrastes comparant les groupes d'animaux Sham et 6-OHDA SNc pour chaque traitement confirme la diminution significative des performances des animaux lésés ayant reçu des injections de solution saline (*t-test* :  $p < 0,001$ ), et révèle un effet marginal du traitement L-DOPA (*t-test* :  $P = 0,049$ ), ainsi qu'une amélioration des performances des animaux lésés traités au Ropinirole (*t-test* :  $P = 0,293$ ). Pour le Citalopram, aucune différence significative n'est détectée entre les animaux Sham et les animaux lésés ( $P = 0,122$  ; Fig. 94A). Par ailleurs, les effets induits par le Ropinirole et le Citalopram ne sont pas identiques. En effet, alors que le Ropinirole ne semble pas modifier les performances des animaux Sham, celles-ci sont augmentées chez les animaux lésés. A l'inverse le Citalopram entraîne une diminution de ces performances chez les animaux Sham sans améliorer celles des animaux lésés (Fig. 94A). Ces résultats sont également confirmés par l'analyse du nombre de récompenses délivrées par session (Fig. 94B-E), où l'on constate un effet significatif des lésions pour tous les traitements ( $F_s > 5,49$  ;  $P_s < 0,05$ ), excepté pour les animaux traités au Ropinirole (pas d'effet lésion :  $F_{1,144} = 2,23$  ;  $P = 0,16$  et ni d'interaction entre les facteurs lésion et session :  $F_{9,144} = 0,62$  ;  $P = 0,78$ ). Ainsi, il semble que le Ropinirole, et lui seul, permette de corriger l'atteinte des performances induites par la lésion dans cette tâche de FR1.



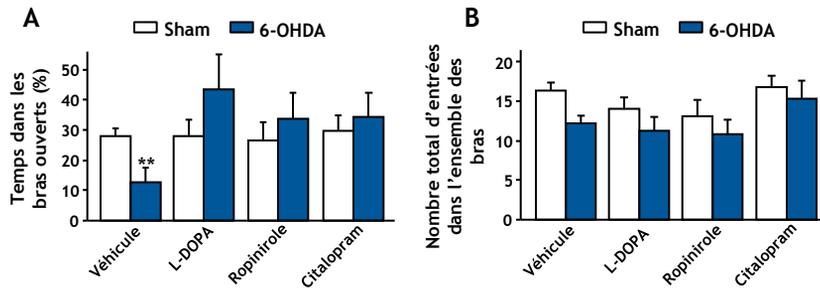
**Figure 94.** Effets de traitements chroniques à la L-DOPA (12,5mg/kg), au Ropinirole (1mg/kg) ou au Citalopram sur le phénotype apathique induit par la lésion 6-OHDA de la SNC. Le comportement opérant pour l'obtention d'une solution de sucrose 2%, a été évalué selon une procédure de ratio fixe (A-E) et en ratio progressif (F). A, Nombre moyen de récompenses délivrées au cours des trois dernières sessions de FR1. B-E, Acquisition de la tâche d'autoadministration lors d'un traitement placebo (B), L-DOPA (C), Ropinirole (D) et Citalopram (E). F, Effets des traitements lors de la tâche de ratio progressif. Le breaking point représente le dernier ratio complété par les animaux pour obtenir la récompense. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. Les comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA pour le même traitement (\* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$  ; \*\*\* $P < 0,001$ ),  $n = 6-11$ .

Ce profil de réponse aux différents traitements est également retrouvé dans la tâche de ratio progressif (Fig. 94F). Une ANOVA à deux facteurs (lésion x traitement) des résultats obtenus révèle un effet de la lésion ( $F_{1,72} = 5,105$  ;  $P = 0,027$ ), mais pas d'effet global des traitements ( $F_{3,72} = 2,142$  ;  $P = 0,102$ ), ni d'interaction entre ces facteurs ( $F_{3,72} = 0,422$  ;  $P = 0,738$ ). Alors que la L-DOPA semble ne restaurer que partiellement les performances des animaux lésés, le Ropinirole s'est révélé encore plus efficace pour améliorer ces performances par rapport aux animaux Sham pour chaque traitement. L'analyse des contrastes comparant les groupes Sham et 6-OHDA SNc pour ces deux traitements confirme d'ailleurs ces observations (L-DOPA *t-test* :  $P = 0,063$  ; Ropinirole *t-test* :  $P = 0,149$  ; Fig. 94). D'autre part, bien que l'analyse des contrastes ne révèle pas de différence significative entre les groupes Sham et 6-OHDA SNc traités avec le Citalopram (*t-test* :  $P = 0,068$ ), nous pouvons voir sur la figure 94 que seules les performances des animaux Sham semblent être modifiées par ce traitement. En effet, alors que les performances des animaux du groupe 6-OHDA SNc ne sont pas modifiées (breaking point groupes 6-OHDA SNc Véhicule :  $3,38 \pm 1,12$  ; Citalopram :  $3,5 \pm 1,15$  ; Fig. 94F), celles-ci semblent diminuées chez les animaux du groupe Sham (breaking point groupes Sham Véhicule :  $14,27 \pm 2,44$  ; Citalopram :  $8,73 \pm 1,84$  ; Fig. 94F).

**Au total, seule l'administration de Ropinirole permet une amélioration claire des performances des animaux 6-OHDA SNc, que ce soit dans une tâche d'auto-administration en FR1 ou de ratio progressif. Par ailleurs, la L-DOPA semble améliorer de manière plus nuancée le déficit motivationnel, puisqu'une légère amélioration des performances est retrouvée uniquement en ratio progressif. En revanche, le Citalopram ne semble pas améliorer les troubles motivationnels et semblerait même induire une diminution des scores d'auto-administration des animaux Sham.**

### ***b. Impact des traitements sur les troubles de type anxieux***

L'effet anxiolytique des différents traitements a été évalué grâce au test du labyrinthe en croix surélevé. Une analyse des pourcentages de temps passé dans le bras ouvert par une ANOVA à deux facteurs (lésion x traitement) ne révèle pas d'effet de la lésion ( $F_{1,61} = 1,065$  ;  $P = 0,306$ ). Un effet du traitement ( $F_{3,61} = 2,772$  ;  $P = 0,049$ ) et une interaction marginale entre ces facteurs ( $F_{3,61} = 2,65$  ;  $P = 0,057$ ) sont détectés. Alors que l'analyse des contrastes confirme l'effet anxiogénique de la lésion SNc (Véhicule :  $P = 0,007$  ; Fig. 95A), aucune différence n'est révélée pour l'ensemble des traitements entre les animaux Sham et lésés 6-OHDA SNc ( $P_s > 0,19$ ).



**Figure 95. Effets des traitements sur le phénotype anxieux induit par lésion 6-OHDA de la SNC.** Lors d'un test de labyrinthe en croix surélevé, nous avons évalué pour chaque groupe d'animaux le pourcentage de temps dans les bras ouverts (A), ainsi que le nombre total d'entrées dans les bras (B). L'ensemble des traitements utilisés permet de réduire le phénotype anxieux induit par la lésion dopaminergique de la SNC. Les résultats ont été exprimés en moyenne  $\pm$  SEM, ces comparaisons ont été faites entre les groupes Sham vs. 6-OHDA pour le même traitement ( $*P < 0,05$  ;  $**P < 0,01$ ),  $n = 6-11$ .

Par ailleurs, l'ANOVA pour le nombre total d'entrées révèle un effet de la lésion ( $F_{3,60} = 5,884$  ;  $P = 0,018$ ) et un effet des traitements ( $F_{3,60} = 2,87$  ;  $P = 0,045$ ), mais aucune interaction n'est révélée entre ces deux facteurs ( $F_{3,60} = 0,12$  ;  $P = 0,948$ ). Cette analyse suggère que, bien que la lésion entraîne une légère diminution d'exploration des bras (voir Fig. 95B), celle-ci apparaît indépendante du traitement (pas d'interaction) et ne permet donc pas d'expliquer les effets des traitements sur le temps d'exploration des bras ouverts.

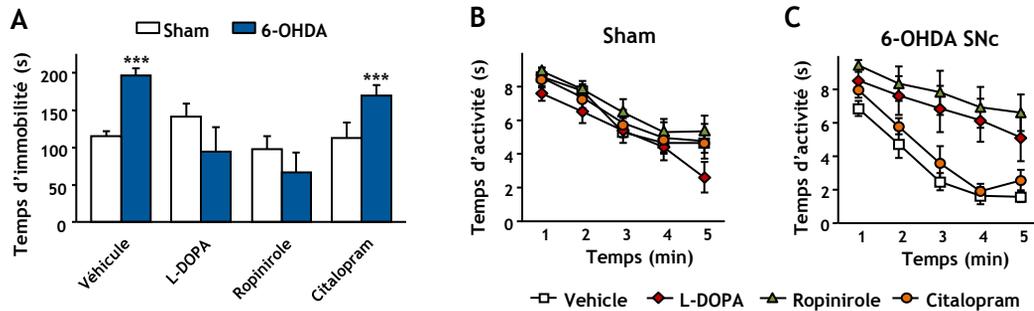
**Le phénotype anxieux induit par la lésion DAergique nigrostriée semble donc amélioré par l'ensemble des drogues utilisées lors de ces expériences.**

### ***c. Evaluation de l'impact des traitements sur le phénotype dépressif***

Le test de la nage forcée, classiquement utilisé pour tester l'efficacité d'un agent antidépresseur chez des modèles rongeurs de la dépression (Castagne *et al.*, 2011), nous a permis de tester l'effet des différents traitements sur le phénotype dépressif révélé dans notre modèle animal.

Une ANOVA à deux facteurs (lésion x traitement) des temps d'immobilité mesurés dans ce test ne révèle pas d'effet de la lésion ( $F_{1,62} = 1,205$  ;  $P = 0,277$ ), mais montre un effet du traitement ( $F_{3,62} = 5,656$  ;  $P = 0,002$ ) ainsi qu'une interaction entre ces facteurs ( $F_{3,62} = 5,517$  ;  $P = 0,002$ ). L'analyse des contrastes a permis de montrer une différence significative entre les animaux Sham et 6-OHDA SNc pour la condition contrôle permettant ainsi de confirmer le phénotype dépressif induit par la lésion et le manque d'efficacité du Citalopram pour corriger ce trouble (*t-test* :  $P_s < 0,037$  ; Fig. 96A). A l'inverse, les traitements à la L-DOPA (*t-test* :  $P = 0,24$ ) ou au Ropinirole (*t-test* :  $P = 0,35$  ; Fig. 96A) corrigent l'état dépressif observé chez les animaux lésés 6-OHDA SNc.

Ces résultats sont confirmés par l'analyse des temps d'activité minute par minute (Fig. 96B,C). Puisque des ANOVA à deux facteurs répétés (traitement x temps) ne révèlent pas d'effet du traitement ( $F_{3,152} = 1,186$  ;  $P = 0,328$ ), un effet du temps ( $F_{4,152} = 56,036$  ;  $P < 0,001$ ) et une absence d'interaction entre ces facteurs ( $F_{12,152} = 0,774$  ;  $P = 0,676$  ; Fig. 96B) chez les animaux Sham, alors que ces analyses révèlent un effet du traitement ( $F_{3,96} = 7,37$  ;  $P = 0,001$ ), un effet du temps ( $F_{4,96} = 40,29$  ;  $P < 0,001$ ), et une interaction marginale entre ces facteurs ( $F_{12,96} = 1,827$  ;  $P = 0,054$ ) pour les animaux lésés. L'analyse des contrastes montre une différence significative entre les animaux lésés traités avec le Véhicule et ceux traités à la L-DOPA ou avec le Ropinirole, et ce, quels que soient les temps considérés (*t-test* :  $P_s < 0,05$  ; Fig. 96C). Toutefois, aucune différence n'est observée avec le traitement Citalopram (*t-test* :  $P_s > 0,06$  ; Fig. 96C).



**Figure 96.** Evaluation de l'effet des traitements sur le phénotype dépressif induit par lésion 6-OHDA de la SNc par le test de la nage forcée. **A**, Temps total d'immobilité des différents groupes d'animaux. Notez que les traitements L-DOPA et Ropinirole permettent de corriger le phénotype dépressif chez les animaux lésés et de ramener leurs scores à des valeurs comparables aux animaux Sham. **B-C**, Temps d'activité minute par minute des groupes Sham (**B**) ou 6-OHDA (**C**). Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. Les comparaisons ont concerné les groupes Sham et 6-OHDA pour un même traitement (\*\*\*)  $P < 0,001$ ,  $n = 6-11$ .

**Au total, seuls les agents DAergiques utilisés au cours de ces expériences semblent corriger les troubles dépressifs induits par la lésion 6-OHDA SNC. De manière intéressante, le Citalopram, ne semble pas améliorer le phénotype de type dépressif induit par cette lésion 6-OHDA suggérant un profil atypique du phénotype dépressif révélé par notre lésion DAergique.**

## **II. IMPACT DE DIFFÉRENTS AGONISTES DOPAMINERGIQUES SUR LES TROUBLES COMPORTEMENTAUX INDUITS PAR LA LÉSION SNC**

### ***1. Traitements et procédure expérimentale***

---

La procédure utilisée dans cette partie expérimentale a été la même que celle utilisée dans l'étude précédente (voir Partie 2.I.1, p.141 et Fig. 93). Brièvement, l'ensemble des traitements a débuté trois semaines après l'injection de 6-OHDA, par des injections intra-péritonéales quotidiennes à un volume de 1ml/kg de NaCl 0,9% dans lequel ont été dissoutes les drogues. Au 3<sup>ème</sup> jour de ce traitement ont débuté les évaluations comportementales pendant une période de 13 jours où les injections étaient pratiquées 30 minutes avant chaque test. Ici encore, nous avons utilisé 1) la tâche d'auto-administration pour l'obtention d'une solution de sucrose pour un ratio fixe de 1 et un ratio progressif, 2) le test de la nage forcée et 3) le labyrinthe en croix surélevé pour évaluer respectivement les fonctions motivationnelles et les troubles de types dépressif et anxieux.

Les trois agents sélectionnés ont été choisis en fonction de leurs affinités préférentielles envers chaque sous-type de RD (voir tableau 1 p.16) et ceux-ci ont été testés dans différents groupes expérimentaux :

- **Groupe Véhicule (Sham : n = 11 ; 6-OHDA SNC : n = 8)** : les animaux ont reçu une injection quotidienne de NaCl 0,9% au cours des différentes procédures expérimentales.
- **Groupe SKF-38393 (Sham : n = 11 ; 6-OHDA SNC : n = 9)** : les animaux ont reçu une injection quotidienne de (±) SKF-38393 hydrochloride à une concentration de 2,5 mg/kg/ml (Sigma, St Quentin Fallavier, France), un agoniste partiel des récepteurs DAergiques de type "D1-like".
- **Groupe Sumanriole (Sham : n = 9 ; 6-OHDA SNC : n = 11)** : les animaux ont reçu une injection quotidienne de Sumanriole (Pfizer, France) un agoniste total des RD2, à une concentration de 0,1 mg/kg/ml.



- **Groupe PD-128907 (Sham : n = 11 ; 6-OHDA SNc : n = 9)** : les animaux ont reçu une injection quotidienne de (+) PD-128907 (Sigma, St Quentin Fallavier, France), un agoniste total des RD3 à une concentration de 0,1 mg/kg.

## **2. Analyse comportementale**

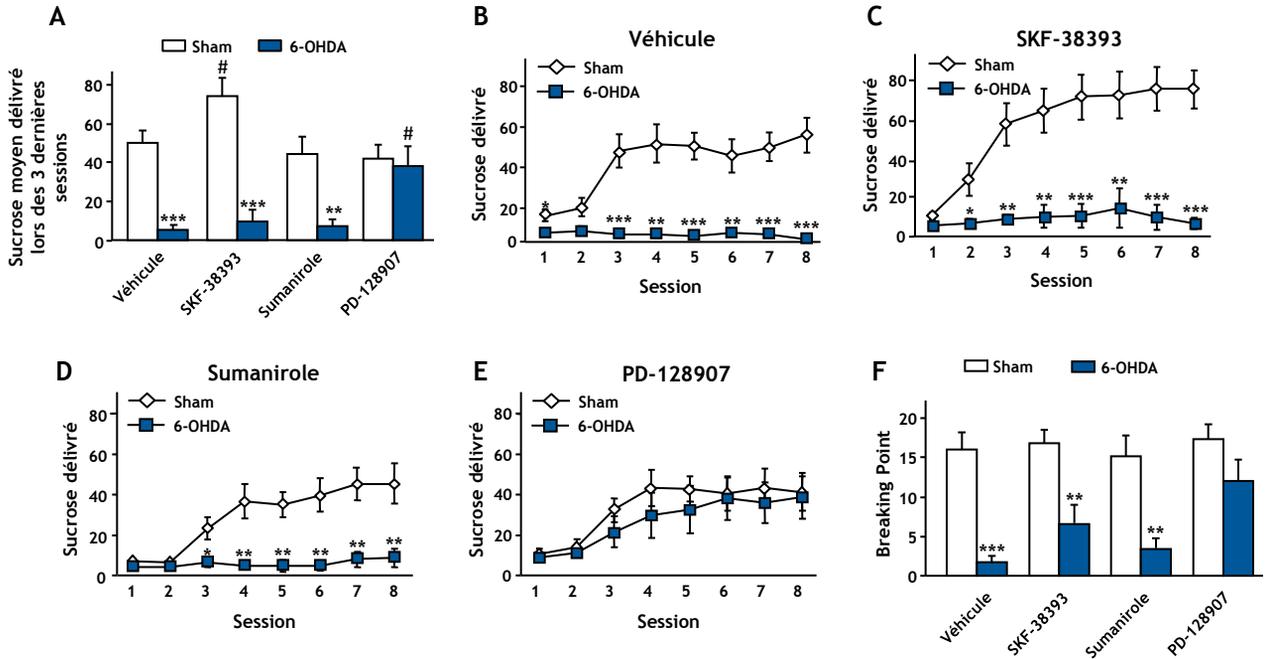
---

### **a. Impact des agonistes dopaminergiques sur le comportement motivationnel**

Les résultats obtenus pour les animaux Sham et 6-OHDA SNc pour l'ensemble des traitements lors des trois dernières sessions d'auto-administration en FR1 ont été moyennés et représentés sur la figure 97A. L'ANOVA sur ces résultats indique un effet de la lésion ( $F_{1,71} = 46,34$  ;  $p < 0,001$ ), un effet marginal du traitement ( $F_{3,71} = 2,525$  ;  $P = 0,064$ ) et la présence d'une interaction entre ces deux facteurs ( $F_{3,71} = 5,3$  ;  $P = 0,002$ ). L'analyse *post-hoc* selon la méthode de Student-Newman Keuls comparant les groupes Sham et 6-OHDA pour le même traitement révèle que seul le PD-128907 permet aux animaux lésés de recouvrer des scores comparables à ceux des Sham ( $P = 0,714$ ). Une analyse comparant les traitements pour les groupes d'animaux Sham et 6-OHDA SNc révèle que le SKF-38393 et le PD-128907 induisent une augmentation significative des performances respectivement pour les groupes d'animaux Sham ( $P_s < 0,019$ ) et 6-OHDA SNc ( $P_s < 0,023$ ) par rapport aux autres traitements (Fig. 97A).

L'effet bénéfique du PD-128907 chez les animaux 6-OHDA SNc est confirmé par l'analyse des résultats obtenus session par session lors de cette tâche (Fig. 98B-E), puisque l'ANOVA des résultats obtenus pour ce traitement ne révèle pas d'effet de la lésion ( $F_{1,126} = 0,602$  ;  $P = 0,448$ ), mais un effet session ( $F_{7,126} = 8,463$  ;  $p < 0,001$ ) et pas d'interaction entre ces deux facteurs ( $F_{7,126} = 0,292$  ;  $P = 0,956$ ) contrairement aux autres traitements dont les ANOVA des résultats révèlent des effets lésions ( $F_s > 22,969$  ;  $P_s < 0,001$ ), sessions ( $F_s > 8,378$  ;  $P_s < 0,001$ ) et des interactions entre ces deux facteurs ( $F_s > 6,286$  ;  $P_s < 0,001$ ). Ainsi, le PD128-907 permet une réversion complète des troubles motivationnels induits par la lésion SNc, et restaure un niveau de performances comparable à celui des Sham, quelle que soit la session considérée.

Les performances obtenues lors de la tâche de ratio progressif révèlent des résultats similaires (Fig. 97F). En effet, une ANOVA à deux facteurs (lésion x traitement) fait ressortir un effet lésion ( $F_{1,71} = 49,181$  ;  $p < 0,001$ ), ainsi qu'un effet traitement ( $F_{3,71} = 3,28$  ;  $P = 0,026$ ). Toutefois, cette analyse ne révèle pas d'interaction entre ces facteurs ( $F_{3,71} = 1,624$  ;  $P = 0,191$ ). Les analyses des contrastes comparant les animaux Sham et 6-OHDA SNc pour le même traitement permettent de déduire que seul le PD-128907



**Figure 97.** Effets de traitements chroniques par des agonistes D1 (SKF-38393: 2,5mg/kg), D2 (Sumanriole: 0,1mg/kg) ou D3 (PD-128907: 0,1mg/kg) sur les troubles motivationnels induits par la lésion 6-OHDA de la SNc. Le comportement opérant pour l'obtention d'une solution de sucrose 2%, a été évalué selon une procédure de ratio fixe (A-E) et de ratio progressif (F). A, Nombre moyen de récompenses délivrées au cours des trois dernières sessions de FR1. B-E, Acquisition de la tâche d'auto-administration lors d'un traitement placebo (B), par le SKF-38393 (C), le Sumanriole (D) et le PD-128907 (E). F, Comportement opérant lors d'un ratio progressif. Le breaking point représente le dernier ratio complété par les animaux pour obtenir la récompense. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. Les comparaisons ont été faites entre les groupes 6-OHDA vs. Sham pour le même traitement ( $*P < 0,05$  ;  $**P < 0,01$  ;  $***P < 0,001$ ) et entre les traitements respectivement pour les conditions Sham et 6-OHDA ( $\#P < 0,05$ ),  $n = 8-11$ .

conduit à une amélioration significative des performances des rats lésés à un niveau équivalent à celui du groupe Sham (*t-test* :  $P = 0,108$ ).

**En conclusion, seule l'administration chronique de PD-128907, permet d'améliorer les troubles motivationnels induits par la lésion 6-OHDA de la SNc, on peut donc supposer que l'effet du Ropinirole décrit dans l'étude précédente soit lié à la composante D3.**

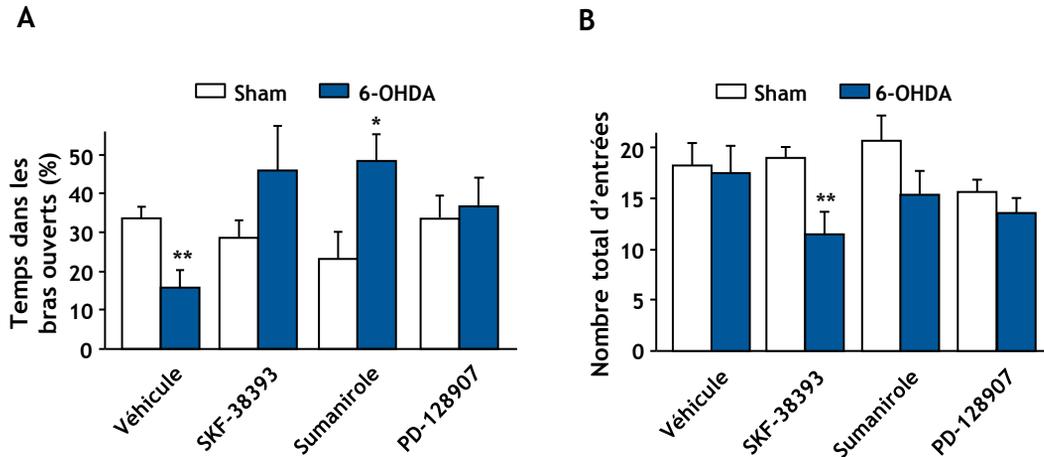
### ***b. Impact des agonistes dopaminergiques sur le phénotype anxieux***

Comme précédemment, le test du labyrinthe en croix surélevé nous a permis d'évaluer l'effet des différents AD sur le phénotype anxieux des animaux (Fig. 98A,B).

Une ANOVA des temps d'exploration des bras ouverts pour les facteurs temps et lésion n'a pas révélée d'effet de la lésion ( $F_{1,69} = 2,13$  ;  $P = 0,149$ ), et des traitements ( $F_{3,69} = 1,104$  ;  $P = 0,353$ ), mais la présence d'une interaction entre ces deux facteurs ( $F_{3,69} = 3,306$  ;  $P = 0,025$ ). L'analyse des contrastes comparant les groupes Sham et 6-OHDA SNc pour chaque traitement révèle une réversion du phénotype anxieux pour l'ensemble des traitements (Fig. 98A). Le profil de réversion induit par ces traitements n'est toutefois pas identique. Alors que le traitement PD128-907 chez les animaux lésés induit un comportement sensiblement comparable à celui observé chez les Sham pour le même traitement (*t-test* :  $P = 0,79$ ), le SKF-38393 (*t-test* :  $P = 0,18$ ) et le Sumanirole (*t-test* :  $P = 0,03$ ) semblent induire chez les animaux lésés un léger effet anxiolytique par comparaison aux scores mesurés chez leurs Sham respectifs (Fig. 98A).

De façon surprenante, l'ANOVA à deux facteurs (lésion x traitement) des résultats obtenus pour le nombre total d'entrées dans les bras, révèle un effet de la lésion ( $F_{1,70} = 7,871$  ;  $P = 0,007$ ), mais pas d'effet des traitements ( $F_{3,70} = 1,419$  ;  $P = 0,245$ ) et une absence d'interaction entre ces facteurs ( $F_{3,70} = 0,990$  ;  $P = 0,403$  ; Fig. 98B). L'analyse des contrastes comparant les conditions Sham et 6-OHDA ne révèle pas de différence pour les traitements Véhicule et PD-128907 (*t-test* :  $P_s > 0,465$ ), mais indique une diminution significative du nombre total d'entrées dans les bras des animaux lésés pour les traitements SKF-38393 (*t-test* :  $P = 0,013$ ) et un effet marginal du Sumanirole (*t-test* :  $P = 0,065$ ).

**Au total, les agonistes D1, D2 et D3 semblent donc améliorer les troubles de types anxieux induits par la lésion 6-OHDA SNc dans notre modèle animal.**



**Figure 98. Effets des agonistes dopaminergiques sur le phénotype anxieux induit par la lésion 6-OHDA de la SNc.** A, Lors d'un test de labyrinthe en croix surélevé, nous avons évalué pour chaque groupe d'animaux le pourcentage de temps dans les bras ouverts, ainsi que le nombre total d'entrées dans les bras (B). L'ensemble des traitements utilisés permet de réduire le phénotype anxieux induit par la lésion dopaminergique de la SNc. Les comparaisons ont été faites entre les groupes 6-OHDA vs. Sham pour le même traitement ( $*P < 0,05$  ;  $**P < 0,01$ ),  $n = 7-11$ .

### ***c. Impact des agonistes dopaminergiques sur le phénotype dépressif***

Le test de la nage forcée nous a permis une nouvelle fois d'évaluer le phénotype dépressif des animaux.

Les résultats représentent le temps moyen d'immobilité sur un test de dix minutes. Une ANOVA à deux facteurs (lésion x traitement) n'a pas révélé d'effet lésion ( $F_{1,71} = 0,189$  ;  $P = 0,665$ ) mais un effet des traitements ( $F_{3,71} = 4,675$  ;  $P = 0,005$ ) et une interaction marginale entre ces deux facteurs ( $F_{3,71} = 2,494$  ;  $P = 0,067$  ; Fig 99). L'analyse des contrastes comparant les animaux Sham et 6-OHDA SNc pour chaque traitement révèle que contrairement à la condition contrôle (*t-test* :  $P=0,04$ ), l'ensemble des AD utilisés permet aux animaux lésés de recouvrir un comportement identique à celui des groupes Sham (*t-test* :  $P_s > 0,3$  ; Fig 99). Toutefois, bien que cet effet ne soit pas significatif, il semble que l'administration de Sumanirole chez les animaux Sham induise une légère augmentation du temps d'immobilité par rapport aux autres traitements. Ainsi, les comparaisons entre les groupes Sham et 6-OHDA SNc pour ce traitement sont difficilement interprétables (Fig 99).

**En conclusion, les agonistes D1 et D3 semblent corriger les troubles de type dépressif induits par la lésion 6-OHDA de la SNc. Les données obtenues avec le Sumanirole sont plus difficilement interprétables du fait d'une modification comportementale observée chez les Sham.**

## **III. DISCUSSION**

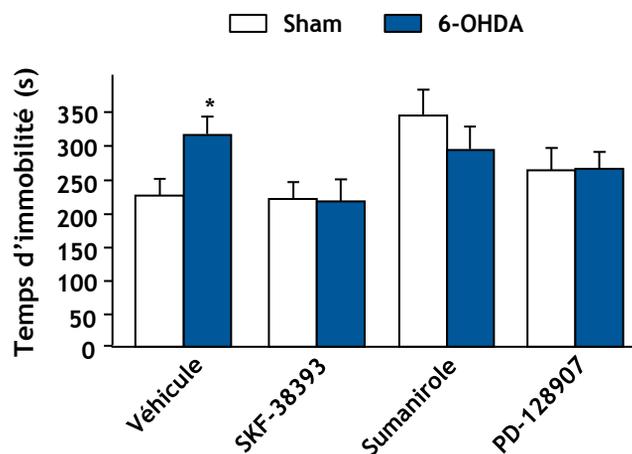
Nous discuterons ici l'impact des différents traitements administrés respectivement sur chaque trouble comportemental observé suite à notre lésion DAergique.

### **1. Les troubles motivationnels**

---

#### ***a. Effets des traitements à la L-DOPA, au Ropinirole et Citalopram***

La L-DOPA et le Ropinirole sont deux traitements de référence utilisés classiquement en clinique pour traiter la symptomatologie motrice parkinsonienne (Olanow *et al.*, 2009). Ces traitements améliorent également de façon intéressante les troubles neuropsychiatriques de la MP tels que l'apathie ou les syndromes dépressifs et anxieux associés. Les études cliniques de Czernecki et coll. (2002; 2008) suggèrent une efficacité thérapeutique plus importante du Ropinirole par rapport à la L-DOPA, notamment sur le syndrome d'apathie chez des patients parkinsoniens stimulés.



**Figure 99.** Effets des agonistes dopaminergiques sur le phénotype dépressif induit par la lésion 6-OHDA de la SNc. Temps total d'immobilité des différents groupes lors d'un test de nage forcée de 10 minutes. Le phénotype de type dépressif est réduit par le SKF-38393 et le PD-128907, mais pas par le Sumanriole, qui tend même à augmenter le temps d'immobilité chez les animaux Sham. Les comparaisons ont été faites entre les groupes 6-OHDA vs. Sham pour le même traitement (\* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$ ),  $n = 7-11$ .

De la même manière, nos résultats montrent que la L-DOPA permet d'améliorer de façon modérée les performances des animaux lésés dans la tâche de ratio-progressif. En revanche, l'administration de Ropinirole semble avoir un impact bénéfique plus important dans les performances instrumentales, aussi bien dans la tâche de FR1 que pour un ratio-progressif. Des effets comparables ont été rapportés dans la littérature sur un autre modèle animal d'hypodopaminergie induit par un sevrage d'un traitement à la méthamphétamine suite à une administration répétée, conduisant à une diminution du taux basal extracellulaire de DA (Broom & Yamamoto, 2005; Segal *et al.*, 2005). Il a été montré que cette hypodopaminergie ainsi induite, s'accompagne d'une perte de motivation lors d'une tâche de ratio-progressif pour l'obtention d'une solution de sucre (Hofer *et al.*, 2006). De même et de façon similaire à notre étude, l'administration de Ropinirole permet d'améliorer les performances de ces animaux hypodopaminergiques (Hofer *et al.*, 2006). Dès lors, la stimulation des RD de type "D2-like" semble bien améliorer les performances motivationnelles lors d'une diminution de la transmission DAergique.

Les différences des effets bénéfiques de ces deux types de traitement peuvent reposer sur les mécanismes d'action de la L-DOPA et des AD. En effet, alors que la L-DOPA doit nécessairement être métabolisée en DA pour avoir un effet thérapeutique, mécanisme ayant principalement lieu dans les fibres DAergiques restantes, le Ropinirole peut agir directement au niveau des terminaisons post-synaptiques et ainsi avoir une action plus directe sur la neurotransmission DAergique. Il a été montré chez le rat hémiparkinsonien que les lésions 6-OHDA conduisaient notamment à une augmentation de l'expression des RD2 post-synaptique (Savasta *et al.*, 1986b; Savasta *et al.*, 1987; Bezard & Gross, 1998), mais également à un bourgeonnement des fibres DAergiques restantes (Blanchard *et al.*, 1996; Finkelstein *et al.*, 2000) et une augmentation de la synthèse de DA au sein de ces fibres (Zigmond *et al.*, 1984; Snyder *et al.*, 1990) du côté ipsilatéral à la lésion. Comme cela a pu être suggéré dans d'autres études (Dentresangle *et al.*, 2001), la DA néosynthétisée semble être issue de la métabolisation de la L-DOPA dans les parties du striatum où l'innervation DAergique est préservée, pour être ensuite transportée dans les territoires dénervés (transmission volumique). Ce mécanisme indirect de compensation implique une cinétique certainement plus longue et probablement moins efficace en terme d'accessibilité, au niveau des territoires dénervés suggérant une restauration fonctionnelle moins opérationnelle de la L-DOPA comparativement à une action directe et donc plus rapide des agonistes.

Une autre explication possible repose sur le fait que le profil de réversion obtenu suggère une implication plus importante des RD2/RD3 dans l'amélioration des troubles



motivationnels, observation qui semble être confirmée par l'étude citée précédemment (Hoefler *et al.*, 2006). Ainsi, si l'on considère le profil d'affinité de ces deux agents DAergiques (L-DOPA et Ropinirole), la DA néo-synthétisée à partir de la L-DOPA a une action ubiquitaire sur l'ensemble du système DAergique, stimulant l'ensemble des RD selon une affinité  $RD3 > RD2 > RD1$  (voir tableau 1, p.16 et Perachon *et al.*, 1999). En revanche, le Ropinirole est un agoniste sélectif des RD2/RD3, dont l'affinité et la constante à l'équilibre sur ces récepteurs est environ une fois et demi à deux fois supérieure à la DA (voir tableau 1, p.16 et Perachon *et al.*, 1999). Ainsi, non seulement le Ropinirole se fixe de façon plus importante à ces récepteurs mais induit également une activation plus importante des voies de signalisation cellulaire qui leurs sont associées par rapport à son ligand naturel ce qui pourrait finalement expliquer son efficacité plus importante au regard de ces troubles.

Enfin, il ne faut pas écarter aussi la possibilité d'un effet dose de ces agents DAergiques notamment pour la L-DOPA. Néanmoins, les doses de L-DOPA et de Ropinirole utilisées dans nos études, choisies en fonction d'un grand nombre de données issues de la littérature (Reavill *et al.*, 2000; Rogers *et al.*, 2000; Jenner, 2003; Eskow Jaunarajs *et al.*, 2012 ), se sont révélées être efficaces chez le rat et sur les autres troubles comportementaux étudiés ici.

Ces résultats suggèrent globalement une implication préférentielle des récepteurs de la famille des récepteurs "D2-like" dans l'amélioration du comportement motivationnel. Toutefois, ils ne nous permettent pas de déterminer s'il existe au sein de cette famille un récepteur plus particulièrement impliqué puisque l'affinité de l'AD utilisé est similaire pour les RD2 et RD3. En revanche, cette distinction a pu être faite par l'administration de différents AD sélectifs de chaque sous-type de RD que nous discuterons plus loin.

Par ailleurs, pour nous assurer d'une action sélective du traitement DAergique sur la réversion pharmacologique des troubles comportementaux induits par notre lésion, nous avons également utilisé un ISRS, le Citalopram, qui a l'avantage d'avoir une très faible affinité pour les RD (Popik, 1999). Cela nous a ainsi permis d'évaluer également une composante sérotoninergique dans les déficits comportementaux détectés.

Nous avons pu montrer que l'administration du Citalopram induit une diminution de la réponse instrumentale pour l'obtention de la solution de sucrose 2%. Cette diminution des scores des animaux Sham a également pu être observée dans d'autres études. En effet, il a été montré que l'administration intracérébrale dans le noyau du raphé de sérotonine ou d'un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> entraînait une diminution de la réponse opérante pour une solution de sucrose (Wogar *et al.*, 1991; Cunningham *et al.*,



2011). Il a été suggéré que cet effet pourrait être sous-tendu par une modulation du niveau de satiété *via* l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> au sein des différents noyaux amygdaliens (Somerville *et al.*, 2007). De même, il a été montré que l'activation sélective de ce récepteur 5-HT<sub>2C</sub> entraîne une diminution de la consommation alimentaire et du poids aussi bien chez l'animal (Clifton *et al.*, 2000; Hewitt *et al.*, 2002; Fletcher *et al.*, 2009) que chez l'homme (Smith *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2010). Dans le même sens, il a été rapporté que la délétion constitutive de ce récepteur chez la souris, conduit à une hyperphagie et à une obésité chez l'adulte (Tecott *et al.*, 1995).

En conclusion, même si la stimulation du système sérotoninergique par le Citalopram semble pouvoir diminuer indirectement le comportement motivationnel des animaux Sham, il est toutefois difficile de déterminer si ce traitement peut conduire au même type d'altération chez les animaux lésés. En effet, les scores obtenus par ces animaux sont trop faibles en dehors de tout traitement, pour mettre en évidence un effet délétère du Citalopram. En revanche, il est clair que ce traitement n'améliore pas leurs performances dans la tâche motivationnelle, ce qui suggère une implication préférentielle du système DAergique dans l'émergence de ce trouble.

### ***b. Les agonistes dopaminergiques***

Nous avons pu montrer de façon très intéressante lors de cette étude, une implication sélective des RD3 dans la réversion du phénotype des troubles motivationnels. En effet, alors que les agonistes D1 et D2 se sont révélés totalement inefficaces pour corriger les altérations comportementales des animaux lésés, le PD-128907 a permis au contraire une restauration quasi complète des fonctions motivationnels.

#### ***Implication des RD1***

Nous avons pu montrer que l'administration de l'agoniste des RD1, le SKF-38393, permettait d'améliorer les performances asymptotiques d'auto-administration pour un paradigme le FR1 chez les animaux Sham. L'implication des RD1 dans une tâche instrumentale a déjà pu être mise en évidence. En effet, il a été montré que les performances d'auto-administration pour l'obtention de sucrose de souris transgéniques dont l'expression des RD1 a été invalidée, sont diminuées, alors que la sensibilité hédonique des animaux pour cette solution est préservée (El-Ghundi *et al.*, 2003). De plus, l'administration systémique ou intra-accumbale d'un antagoniste des RD1 chez des animaux sains entraîne également une diminution de la réponse instrumentale pour une récompense alimentaire (Ball *et al.*, 2011; Grimm *et al.*, 2011). Dans notre étude, l'amélioration des performances opérantes pourrait ainsi être liée à une augmentation de



la stimulation de ces récepteurs dans les parties ventrales du striatum, et associée à une amélioration du niveau de vigilance. Pourtant, d'autres études ont pu montrer que l'administration d'un agoniste des RD1 à des doses plus importantes pouvait induire à l'inverse une altération des performances de rats sains dans une tâche opérante (Beninger, 1992; Beninger & Ranaldi, 1992). Il semble donc qu'en fonction du tonus DAergique, la stimulation des RD1 entraîne indirectement des effets opposés sur les réponses instrumentales. Cette hypothèse a été formulée notamment par Williams et Castner (2006) qui proposent un modèle en "U inversé" selon lequel une même dose d'agoniste peut aussi bien améliorer, qu'altérer les performances motivationnelles en fonction de l'état basal de stimulation des RD1. Ainsi, dans notre étude selon ce modèle en U inversé, chez les animaux Sham, la faible dose de SKF-38393 utilisée se situerait dans la bonne partie de cette courbe en cloche et permettrait d'améliorer les fonctions motivationnelles, aboutissant alors à l'amélioration des performances instrumentales observée.

Compte tenu de ces considérations, l'hypodopaminergie induite dans notre modèle animal, notamment au sein du striatum, pourrait diminuer l'activation des RD1 largement exprimés dans cette structure, et être à l'origine des troubles observés dans la tâche instrumentale. D'autre part, bien que la majorité des études concernant les modifications d'expression de ces récepteurs D1 en situation hémiparkinsonienne chez le rat n'ait pas révélé de modification au sein du striatum (Savasta *et al.*, 1987; Savasta *et al.*, 1988; Fornaretto *et al.*, 1993; Ishida *et al.*, 2004), il a été montré aussi bien chez des modèles animaux et que chez des patients parkinsoniens que les voies de signalisation dépendantes de ce récepteur étaient hypersensibles (Cai *et al.*, 2002; Corvol *et al.*, 2004; Tong *et al.*, 2004), comme cela pourrait être le cas dans notre modèle. Dès lors, il est possible que les doses que nous avons utilisées puissent conduire à une stimulation excessive des voies de signalisation dépendantes des RD1 et ne permettent pas ainsi d'améliorer les performances des animaux lésés. Pour tester cette hypothèse, nous pourrions utiliser des doses moins importantes de cet agoniste et voir si celles-ci permettent d'améliorer les troubles motivationnels induits dans ce modèle lésionnel.

Toutefois, on ne peut pas exclure non plus la possibilité que la stimulation des RD1 puisse intervenir de façon indirecte dans les processus motivationnels, et que celle-ci améliore une fonction plus tardive dans le traitement des informations nécessaires à la réalisation d'une action d'un point de vue chronologique que celle que nous avons pu affecter dans notre modèle. Ainsi, la stimulation de ces récepteurs serait ici inefficace pour améliorer les troubles motivationnels induits (Nicola *et al.*, 2000; Cools & D'Esposito, 2011).



### **Implication des RD3**

Chez le rat sain, les RD3 sont principalement exprimés dans des territoires limbiques comme le NAcc, les îlots de Calleja, les tubercules olfactifs, le cortex cingulaire, l'amygdale basolatérale, l'ATV, la ISNc, l'hippocampe et le pallidum ventral (Sokoloff *et al.*, 1992; Missale *et al.*, 1998; Diaz *et al.*, 2000; Stanwood *et al.*, 2000; Bentivoglio & Morelli, 2005). Cette localisation a contribué à considérer que ces récepteurs pouvaient être impliqués dans des fonctions limbiques (Sokoloff *et al.*, 2006). Toutefois, ceux-ci sont également exprimés en plus faible quantité dans les parties dorsales du striatum (Stanwood *et al.*, 2000). Comme nous avons pu le voir, la lésion de la SNc dans notre modèle conduit à une diminution du marquage TH dans les parties dorsales du striatum, ainsi il est possible que cette dénervation conduise à une diminution de l'activité des RD3 dans ce territoire et à l'émergence des troubles motivationnels. Ainsi, l'administration du PD-128907 pourrait permettre de rétablir une activité fonctionnelle de ce territoire et corriger les troubles motivationnels. De plus, il a été montré que l'administration de L-DOPA chez des modèles animaux de la maladie chez le rat (Guillin *et al.*, 2001) et chez le singe (Bezard *et al.*, 2003) conduisait à une augmentation de l'expression des RD3 dans les parties dorsales du striatum. Cette modification d'expression des récepteurs pourrait également avoir lieu dans notre modèle lors de l'administration du PD-128907 et permettre de potentialiser l'effet de l'agoniste D3 dans ce territoire. De plus, celle-ci pourrait également augmenter la sensibilité des RD1 en favorisant la formation d'hétérodimère D1/D3. En effet, il a été montré que l'expression de ces hétérodimères entraînait une augmentation de l'activité des voies de signalisation dépendantes des RD1 en réponse à l'administration de L-DOPA ou d'agoniste D1 (Schwartz *et al.*, 1998; Fiorentini *et al.*, 2008; Marcellino *et al.*, 2008). L'expression des RD3 dans les parties dorsales du striatum favoriserait le recrutement des RD1 à la membrane et ainsi leur activité fonctionnelle.

Une autre explication repose sur un ensemble de mécanismes de compensation induit par la mise en place de la lésion. En effet, il a notamment été montré chez le rat qu'une lésion 6-OHDA bilatérale partielle de la SNc conduisait à une augmentation de la libération de DA extracellulaire dans le NAcc (van Oosten *et al.*, 2005). Cette DA pourrait alors diffuser dans les parties dorsales du striatum pour tenter de compenser l'hypodopaminergie induite dans ces structures (Dentresangle *et al.*, 2001). Toutefois, au sein du NAcc, il a été montré que l'expression d'ARNm codant pour les RD3 pouvait être diminuée suite à une lésion hémiparkinsonienne chez le rat (Guillin *et al.*, 2001). Cette modification d'expression des RD3 dans le NAcc dans notre modèle pourrait ainsi conduire à une stimulation plus importante des RD3 pré-synaptique et à une hypoactivité de ces circuits et ainsi à l'hypoactivité comportementale rencontrée, sans



pour autant permettre dans les territoires dorsaux du striatum de compenser la diminution de DA. En faveur de cette explication, il a été montré que des souris dont le RD3 a été invalidé développent un comportement hyperactif, suggérant une implication des RD3 pré-synaptique à l'état basal dans l'inhibition comportementale (Accili *et al.*, 1996). Des études de microdialyse et de localisation des récepteurs par autoradiographie et hybridation *in situ* sont en cours au laboratoire et permettront de vérifier ces différentes hypothèses (travail de thèse en cours de Mathieu FAVIER).

Toutefois, la lésion 6-OHDA SNc pourrait également toucher d'autres territoires de projection de cette structure, comme l'amygdale ou encore certaines parties du cortex préfrontal, structures qui sont associées à des fonctions limbiques et qui pourraient ainsi être impliquées dans la mise en place des troubles motivationnels. Globalement, bien que les mécanismes précis qui sous-tendent l'émergence de ces troubles motivationnels restent à élucider, les RD3 semblent clairement impliqués. Pour déterminer plus spécifiquement les régions cérébrales qui pourraient être le support de cet effet thérapeutique, nous pourrions éventuellement envisager d'administrer *in situ* cet agoniste dans les différentes structures citées précédemment et voir si l'une d'entre elles permettrait de corriger plus spécifiquement les atteintes du comportement motivationnel.

### **Implication des RD2**

Nous avons pu montrer aussi bien chez les animaux Sham que dans le groupe d'animaux lésés que l'administration du Sumanirole ne modifiait pas les scores d'auto-administration. Ce résultat semble ainsi renforcer l'implication des RD3 dans l'amélioration des troubles motivationnels induite par la L-DOPA et le Ropinirole. Les RD2 sont fortement exprimés dans les parties dorsales du striatum chez un animal sain et cette expression est augmentée dans ces mêmes territoires après une dénervation DAergique nigrostriatale (Savasta *et al.*, 1987; Savasta *et al.*, 1988; Fornaretto *et al.*, 1993). Il est possible que ces modifications de densité des RD2 interviennent aussi dans notre modèle. Toutefois, les résultats obtenus avec le Sumanirole ne nous permettent pas d'impliquer la mise en jeu de ces RD2 dans l'émergence du trouble motivationnel.

En conclusion, ces résultats suggèrent une implication préférentielle des RD3 dans les effets thérapeutiques de la L-DOPA et du Ropinirole, le PD128-907 étant le seul AD qui a montré une capacité à réverser complètement les troubles motivationnels mis en évidence chez les animaux lésés.



## **2. Les troubles de type anxieux**

---

### **a. Les traitements L-DOPA et Ropinirole**

Nous avons pu montrer que l'ensemble des traitements utilisés, aussi bien DAergiques que sérotoninergiques, a permis d'améliorer les troubles anxieux induits par la lésion de la SNc. Cela suggère une implication double et/ou synergique de ces systèmes dans l'effet thérapeutique de ces traitements, mais également dans l'émergence du phénotype anxieux.

Certains éléments sont en faveur d'une implication directe du système sérotoninergique. Il a été montré que les systèmes DAergiques du mésencéphale et sérotoninergiques du raphé dorsal entretiennent des relations anatomiques et fonctionnelles étroites. En effet, les neurones sérotoninergiques du raphé envoient des projections sur les neurones DAergiques de l'ATV et de la SNc mais également au niveau du striatum et du NAcc (Dahlstrom & Fuxe, 1964; Van Bockstaele *et al.*, 1994; Moukhles *et al.*, 1997). A l'opposé, les neurones DAergiques de la SNc et de l'ATV innervent le raphé dorsal (Peyron *et al.*, 1995; Kitahama *et al.*, 2000). Des mesures électrophysiologiques ont permis de montrer qu'une lésion 6-OHDA hémiparkinsonienne entraîne une diminution de la décharge des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal, et qu'à l'inverse une lésion du système sérotoninergique pouvait conduire à une augmentation du pattern de décharge des neurones DAergiques de l'ATV (Guiard *et al.*, 2008). Ainsi dans notre modèle, la lésion SNc pourrait conduire à une diminution de la transmission sérotoninergique pouvant permettre d'expliquer en partie l'émergence d'un comportement de type anxieux. De même, l'augmentation du tonus sérotoninergique par l'administration d'un ISRS permettrait d'améliorer les troubles de type anxieux. Par ailleurs, l'administration d'agents DAergiques pourrait également restaurer une interaction fonctionnelle entre ces systèmes et ainsi améliorer directement ou indirectement les troubles anxieux. De plus, les travaux de Delaville et coll. (2012a) montrent que chez un rat hémiparkinsonien, l'émergence d'un phénotype anxieux n'est révélée que lorsque le système sérotoninergique est également déplété, suggérant ainsi un effet synergique de la lésion de ces deux systèmes dans les troubles de type anxieux.

Enfin, l'administration de L-DOPA dans nos expériences a également permis d'améliorer le phénotype anxieux induit par la lésion SNc. Là encore, il est possible que le système sérotoninergique soit impliqué dans l'effet bénéfique de ce traitement. En effet, il a été montré que les neurones sérotoninergiques sont capables au sein des territoires dénervés de métaboliser la L-DOPA en DA (Arai *et al.*, 1995; Tanaka *et al.*, 1999). D'autres études ont pu montrer que la libération de DA au niveau striatal induite par



l'administration d'une dose de L-DOPA, était réduite par une lésion massive du système sérotoninergique (Tanaka *et al.*, 1999; Navailles *et al.*, 2010). Ainsi, l'effet thérapeutique de ces traitements dans notre modèle animal semble souligner les relations qu'entretiennent ces systèmes et ne permet donc pas de préjuger d'un rôle unique de la dénervation DAergique striatale dans l'émergence des troubles de type anxieux chez nos animaux, ni d'un impact direct de la L-DOPA dans l'amélioration de ces troubles. Toutefois, l'action ubiquitaire de la L-DOPA sur l'ensemble des RD pourrait ainsi également permettre de restaurer une concentration de DA suffisante dans les territoires dénervés, aussi bien au niveau du striatum que dans d'autres territoires qui pourraient être potentiellement impactés par la lésion, comme l'amygdale ou certaines régions du cortex préfrontal. L'administration de Ropinirole nous a apporté des éléments supplémentaires quant au potentiel effet bénéfique du traitement L-DOPA. En effet, cet agoniste D2/D3 s'est montré également capable d'améliorer le phénotype anxieux. Ces résultats suggèrent ainsi une implication plus importante des RD2/RD3 dans l'effet correcteur des traitements DAergiques. L'expression des RD2 dans l'ensemble du striatum et notamment dans les parties dorsales (là où la dénervation DAergique dans notre modèle lésionnel est la plus importante) pourrait expliquer l'efficacité de cet agoniste. En effet, et comme rappelé précédemment, l'expression de ces RD2 chez des rats hémiparkinsoniens est augmentée dans les parties dorsolatérales du striatum (Savasta *et al.*, 1987; Savasta *et al.*, 1988; Fornaretto *et al.*, 1993; Newman-Tancredi *et al.*, 2001). Ces observations suggèrent donc que les RD2 pourraient être de bons acteurs dans l'amélioration d'un état anxieux impliquant les territoires dorsolatéraux dénervés du striatum. Les RD3 pourraient être, quant à eux, davantage impliqués dans les troubles motivationnels soit par une stimulation des RD3 situés dans les parties ventrales du striatum, soit *via* une modification post-lésionnelle de leur expression dans les parties dorsales du striatum.

D'autres structures pourraient également être impliquées dans la mise en place du phénotype anxieux. Comme suggéré dans la 1<sup>ère</sup> partie expérimentale, il semble que le système DAergique puisse moduler le comportement anxieux notamment *via* les projections DAergiques méso-amygdaliennes (Inglis & Moghaddam, 1999; de Oliveira *et al.*, 2006; de la Mora *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2011). La lésion de la SNc pourrait induire une dégénérescence de ces projections induisant une hypodopaminergie au sein des noyaux amygdaliens et être à l'origine des troubles de type anxieux observés chez nos animaux lésés. Bien que nous ne puissions rester que très spéculatifs, il est possible que la restauration d'une activité fonctionnelle des voies de signalisation suffisamment importante au sein de l'amygdale, par l'administration de ces différents agents DAergiques, puisse être à l'origine d'une amélioration des troubles anxieux.



Globalement, ces résultats montrent que notre modèle animal répond de façon similaire aux traitements DAergiques utilisés en clinique, puisque les troubles anxieux observés principalement en période "off" traitement chez les patients parkinsoniens peuvent être rapidement améliorés par l'administration de L-DOPA ou d'AD (Vazquez *et al.*, 1993; Maricle *et al.*, 1995; Lhomme *et al.*, 2012). D'autre part, une seule étude à notre connaissance s'est intéressée à l'effet d'un antidépresseur sur les troubles anxieux de patients parkinsoniens (Menza *et al.*, 2004) et celle-ci révèle également une amélioration de ce trouble, toutefois couplée à une amélioration des troubles dépressifs.

### ***b. Les agonistes dopaminergiques***

Nous avons pu montrer que l'ensemble des différents agonistes administrés de façon chronique permet de corriger le comportement de type anxieux révélé chez nos animaux lésés, révélant ainsi une implication de l'ensemble de ces récepteurs dans l'effet thérapeutique de la L-DOPA et du Ropinirole.

#### ***Implication des RD1***

Nous avons pu montrer que l'administration du SKF-38393 chez les animaux Sham ne modifiait pas le comportement exploratoire dans le test du labyrinthe en croix surélevé. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans d'autres études ayant également utilisé ce type d'agoniste en injection systémique chez des rats sains et dans différents types de tâche permettant d'évaluer un comportement de type anxieux (Puglisi-Allegra & Cabib, 1988; Rodgers *et al.*, 1994; de Oliveira *et al.*, 2006). Par ailleurs, l'implication des RD1 a pu être montrée dans l'expression d'un comportement de type anxieux, notamment *via* les projections DAergiques méso-amygdaliennes. En effet, il a été rapporté qu'au niveau de l'amygdale sur une tranche de cerveau de rat, l'administration d'un agoniste des RD1 mimait l'effet de l'application de DA, en induisant une augmentation de l'excitabilité des neurones de cette structure (Kroner *et al.*, 2005). De plus, l'administration *in situ* chez le rat d'un agoniste RD1 au sein de l'amygdale avait un effet anxiogénique (Guarraci *et al.*, 1999a; Guarraci *et al.*, 1999b; de la Mora *et al.*, 2010), alors qu'à l'inverse, un antagoniste D1 avait un effet anxiolytique (Nader & LeDoux, 1999; de la Mora *et al.*, 2005; Zarrindast *et al.*, 2011). Ces effets comportementaux chez le rat sain pourraient notamment être sous-tendus par l'activation des RD1 localisés dans le noyau basolatéral de l'amygdale (Dawson *et al.*, 1986; Scibilia *et al.*, 1992). Afin d'expliquer les effets distincts obtenus lors des injections systémiques et locales de ces agonistes des RD1, il est tout à fait possible que l'administration systémique des AD ne conduise pas à une activation suffisamment puissante des RD1 au niveau de l'amygdale pour moduler le phénotype comportemental



par rapport aux infusions locales. Toutefois, ces effets distincts pourraient rendre compte également de phénomènes plus complexes mettant en jeu des boucles de rétrocontrôle en provenance d'autres structures comme le cortex préfrontal, *via* l'activation non-spécifique des RD1 dans l'ensemble du cerveau, ceux-ci ayant une expression relativement ubiquitaire.

Nous avons pu montrer en revanche que chez les animaux lésés, l'administration de SKF-38393 permettait de corriger le phénotype anxieux observé. Il semble donc que l'amélioration du phénotype anxieux par la L-DOPA, puisse être en partie médiée par la stimulation de ce sous-type de récepteur. Les RD1 sont exprimés par de nombreuses structures au sein du cerveau, et il a été montré que ceux-ci sont fortement exprimés dans l'ensemble du striatum (Savasta *et al.*, 1986b; Ishida *et al.*, 2004). Ainsi, compte tenu de l'impact lésionnel dans les parties dorsolatérales du striatum, il est possible que l'application de l'agoniste des RD1 restaure une activité fonctionnelle de ces territoires déplétés vis-à-vis du trouble anxieux. Par ailleurs, la plupart des travaux qui ont consisté à évaluer les modifications d'expression de ces récepteurs au sein du striatum suite à des lésions hémiparkinsoniennes ne révèlent pas de modification (Savasta *et al.*, 1988; Fornaretto *et al.*, 1993; Ishida *et al.*, 2004). On ne peut toutefois pas exclure que dans notre modèle lésionnel, l'atteinte différentielle du système DAergique puisse conduire à la mise en place de phénomènes de compensation, telle que l'hypersensibilité des voies de signalisation intracellulaire décrite précédemment (Cai *et al.*, 2002; Tong *et al.*, 2004). Ceux-ci permettraient également d'expliquer l'effet anxiolytique important de cet agoniste sur les animaux lésés en comparaison des animaux Sham.

D'autre part, comme nous avons déjà pu le mentionner, d'autres structures pourraient également être impliquées. L'amygdale pourrait jouer un rôle clé *via* les RD1 dans l'amélioration de ce trouble affectif. Il est en effet possible que suite à la lésion SNc, une altération de la transmission DAergique au sein de cette structure conduise à une diminution de l'activation des RD1 et puisse générer un comportement de type anxieux. Dès lors, l'injection systémique du SKF-38393 pourrait permettre de restaurer un niveau d'activité fonctionnel de ces récepteurs et ainsi corriger le phénotype anxieux. Il est également possible que cette lésion nigrostriatale conduise à la mise en place de phénomènes de plasticité réactionnelle marquée notamment par une augmentation de l'expression et une hypersensibilité des RD1 au sein de l'amygdale. Bien que spéculatifs, ces phénomènes de compensation rendraient ainsi cette structure plus sensible aux doses d'agoniste utilisées et pourraient permettre d'expliquer que dans cette situation, l'administration systémique de SKF-38393 puisse améliorer les troubles de type anxieux induits par la lésion SNc.



### **Implication des RD2**

Nos résultats montrent que le Sumanirole (l'agoniste spécifique des RD2) conduit également à une amélioration du phénotype anxieux induit par la lésion, et qu'il n'induit aucune modification comportementale chez les animaux Sham dans le paradigme utilisé.

Dans notre modèle de lésion SNc, les effets anxiogéniques de la lésion et anxiolytiques du Sumanirole pourraient être sous-tendus en partie par la stimulation des RD2 au niveau striatale. En effet, comme discuté précédemment, ce récepteur est fortement exprimé au sein de l'ensemble du striatum. Les effets bénéfiques du Sumanirole pourraient donc être directement sous-tendus par l'augmentation de l'activité des RD2. Toutefois, ces récepteurs sont localisés aussi bien au niveau pré- que post-synaptique, ainsi, les effets liés à leur stimulation sont complexes. L'augmentation post-lésionnelle de la sensibilité et de l'expression des RD2 observée au sein du striatum après dénervation totale unilatérale (Savasta *et al.*, 1987; Savasta *et al.*, 1988; Narang & Wamsley, 1995; Araki *et al.*, 2000; Ishida *et al.*, 2004) pourrait intervenir dans notre modèle lésionnel. D'autre part, la diminution d'expression de ces récepteurs pré-synaptiques en situation lésionnelle pourrait ralentir le rétrocontrôle inhibiteur exercé en situation physiologique par ces récepteurs sur la libération de DA. Toutefois, nous suggérons ici que malgré la mise en place de ces phénomènes de compensation, la faible stimulation des récepteurs post-synaptiques au sein du striatum dorsal pourrait être à l'origine des troubles de type anxieux chez les animaux lésés. A l'inverse, lors de la mise en place du traitement, l'absence de récepteurs pré-synaptiques pourrait ainsi permettre une augmentation de la stimulation des récepteurs post-synaptiques et ainsi corriger les troubles induits.

Par ailleurs, d'autres structures pourraient également être impliquées dans l'émergence de ce trouble anxieux. Il a été montré notamment que les RD2 pourraient jouer un rôle dans la régulation des comportements de type anxieux, notamment *via* la stimulation des récepteurs localisés dans le noyau basolatéral et central de l'amygdale (Guarraci *et al.*, 2000; Pezze & Feldon, 2004; Engin & Treit, 2008; de la Mora *et al.*, 2010). En effet, dans le test du labyrinthe en croix surélevé, des études ont pu montrer que l'application de Sulpiride ou du Raclopride (deux antagonistes des RD2) dans la partie basolatérale de l'amygdale avait un effet anxiolytique chez le rat sain (Greba *et al.*, 2001; Zarrindast *et al.*, 2011). Il a été suggéré que ces effets comportementaux étaient liés à une action plus importante de ces antagonistes sur les autorécepteurs D2 au sein de l'amygdale, ceux-ci ayant une sensibilité plus importante que les récepteurs post-synaptiques et peuvent ainsi s'activer pour de plus faibles concentrations de ligand (Skirboll *et al.*, 1979; Elsworth & Roth, 1997a). Ainsi, la diminution de l'action des



autorécepteurs permettrait une libération plus importante de DA dans la fente synaptique et une stimulation accrue des récepteurs post-synaptiques, tout ceci pouvant conduire *in fine* à un effet anxiolytique. Dans notre modèle lésionnel, nous pouvons suggérer que, comme dans le striatum, la lésion puisse conduire à une hypodopaminergie au sein de l'amygdale et ainsi à une diminution de la stimulation des RD2 post-synaptique dans cette structure et à l'émergence du phénotype anxieux. Suite à l'administration de Sumanriole, l'action de cet agoniste sur les RD2 situés en post-synaptiques serait favorisée par la diminution des autorecepteurs et permettrait ainsi de corriger les troubles induits.

Ces deux hypothèses reposent ainsi sur des phénomènes plastiques induits par la lésion, et il faudrait pour s'en assurer, quantifier l'expression de ces récepteurs par des techniques d'autoradiographie et d'hybridation *in situ*. Par ailleurs, on ne peut déterminer ici l'implication spécifique du striatum dans l'émergence de tel trouble du comportement. Pour s'en assurer d'autres études seront nécessaires avec notamment des injections locales d'antagonistes des RD2 qui pourraient mimer l'action de la 6-OHDA en fonction des doses utilisées.

### **Implication des RD3**

Nous avons pu montrer que l'administration de PD-128907, l'agoniste des RD3, ne modifiait pas le comportement anxieux des animaux Sham. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Bartoszyk (1998) qui montre que le comportement anxieux de rats sains évalué par le nombre de vocalisations ultrasoniques émises par les animaux suite à un choc électrique, n'est pas modifié par l'administration de PD-128907 à la dose utilisée dans notre étude. De plus, il a été montré que l'administration systémique de 7-OH-DPAT un autre agoniste des RD3, à des doses n'induisant pas de déficit locomoteur (0,01mg), ne modifiait également pas le phénotype de rongeurs soumis à des tests permettant d'évaluer un comportement de type anxieux (Rodgers *et al.*, 1996; Rogoz *et al.*, 2004). Toutefois, des études chez des souris transgéniques dont les RD3 ont été invalidés, ont permis de montrer l'émergence d'un phénotype anxieux dans les tests d'exploration en champ ouvert et du labyrinthe en croix surélevé et ainsi suggéré l'implication de ces récepteurs dans la régulation de tels comportements (Steiner *et al.*, 1997).

De manière intéressante, nous avons ainsi pu montrer que l'administration de PD-128907 permettait de corriger le phénotype anxieux de nos animaux lésés. L'effet correcteur de ce traitement pourrait notamment être médié par la stimulation des RD3 localisés dans la partie ventrale du striatum. En effet, par analogie avec l'hypothèse



formulée plus haut pour expliquer la réversion des troubles motivationnels induite par le PD-128907, il est possible que ces troubles anxieux puissent être sous-tendus par des effets indirects liés à une modulation post-lésionnelle de la transmission DAergique au sein de l'ensemble du striatum. Ainsi, une possible élévation de DA extracellulaire dans le NAcc ayant pour but de rétablir la transmission DAergique dans le striatum dorsal, conduirait à une augmentation majoritaire de la stimulation des RD3 pré-synaptiques dans le NAcc suite à la modification d'expression de ces récepteurs dans cette structure induite par la lésion et conduisant ainsi à l'émergence du phénotype anxieux. La mise en place du traitement pourrait permettre de restaurer un équilibre entre la stimulation des récepteurs pré- et post-synaptiques et conduire ainsi à un comportement adapté. D'autre part, le traitement DAergique pourrait également conduire à une augmentation d'expression des RD3 post-synaptiques dans le NAcc ainsi que dans le striatum dorsal comme suggéré par Guillin et coll. (2001). La stimulation des RD3 dans le striatum dorsal pourrait donc permettre de restaurer la transmission DAergique de ce territoire et ainsi être impliquée dans la réversion de l'état anxieux.

Cependant, d'autres éléments permettent encore une fois de suggérer une implication de l'amygdale et notamment de la partie basolatérale. En effet, les travaux de Diaz et coll. (2011) montrent que l'infusion locale d'un antagoniste des RD3 chez le rat sain dans ce noyau conduit à un effet anxiolytique, effet qui pourrait notamment être sous-tendu par une inhibition des récepteurs pré-synaptiques. Dans notre modèle lésionnel, une altération de la transmission DAergique au sein de cette structure pourrait ainsi conduire à un faible niveau d'activité des voies de signalisation post-synaptiques médiées par les RD3 et ainsi à l'émergence du phénotype anxieux. Lors de l'administration de PD-128907, une activité importante des RD3 chez ces animaux pourrait ainsi avoir un effet anxiolytique. Là encore, une injection locale de PD-128907 dans l'amygdale chez les animaux lésés nous permettrait de comprendre le rôle spécifique de cette structure, et plus particulièrement des RD3 dans la réversion du phénotype anxieux.

Nous pouvons ainsi supposer que les effets bénéfiques des traitements L-DOPA et Ropinirole sont en partie sous-tendus par leurs effets sur les RD3. Cependant, nous avons pu voir que les autres RD semblent également impliqués dans la modulation de ce trouble de l'humeur. Il est ainsi possible que l'effet correcteur de ce traitement soit sous-tendu par des effets plus complexes mettant en jeu l'ensemble des RD par des effets cumulatifs ou synergiques.



### **3. Le phénotype dépressif**

---

#### **a. Les traitements cliniques**

La L-DOPA et le Ropinirole semblent corriger les troubles de type dépressif induits par la lésion SNc, sans pour autant modifier le comportement des animaux Sham.

Des observations issues de l'étude de Winter et coll. (2007) montrent qu'une lésion 6-OHDA unilatérale de la SNc chez le rat, induit un comportement de type dépressif lors d'une évaluation par le paradigme d'évitement appris. Ce phénotype semble pouvoir être corrigé par l'administration de L-DOPA (Winter *et al.*, 2007). Toutefois, cette même étude montre que l'administration de Citalopram permet de corriger également le phénotype dépressif induit par les lésions 6-OHDA pratiquées, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Il existe cependant de nombreuses divergences entre cette étude et la nôtre, qui pourraient expliquer ces différences. D'une part, les lésions DAergiques induites sont unilatérales et pourraient conduire à la mise en place de mécanismes compensatoires différents permettant une implication différente du système sérotoninergique. D'autre part, le test permettant d'évaluer le phénotype dépressif repose sur une autre approche comportementale, ce qui pourrait induire une détection d'autres composantes qui pourraient être sensibles à l'administration d'un ISRS, comme une composante anxieuse, qui s'est révélée sensible à ce type de traitement dans notre étude. Enfin, il est difficile de tirer clairement des conclusions sur l'effet de ces traitements pharmacologiques dans l'étude de Winter. En effet, dans cette étude, l'efficacité des traitements a été évaluée uniquement chez les groupes d'animaux lésés, en exprimant les résultats obtenus en pourcentage par rapport aux rats lésés non traités. Ainsi, en l'absence de groupe contrôle non-traité, ces mesures ne permettent pas d'évaluer clairement l'effet des traitements, puisqu'aucun contrôle externe ne permet d'appréhender les modifications induites par les traitements, ainsi une très faible différence entre les animaux lésés traités et non traités pourrait être considérée comme significative.

Dans notre modèle animal, seuls les agents DAergiques ont permis de corriger le comportement de type dépressif. Cela suggère une implication majeure du système DAergique dans l'émergence de ce trouble. Toutefois, le fait que l'administration de Ropinirole permette à elle seule de corriger ce trouble suggère une implication plus particulière des RD2 et/ou RD3 dans cet effet thérapeutique. L'implication de ces sous-types de RD a d'ailleurs pu être mise en évidence dans un modèle de dépression chez la souris, où l'administration d'un autre agoniste de ces récepteurs, le quinpirole, permet d'améliorer le phénotype dépressif dans le test de la nage forcée (Basso *et al.*, 2005). L'implication distincte de ces récepteurs sera discutée plus loin.



En revanche le fait que l'administration de Citalopram ne soit pas efficace dans notre étude, suggère que les troubles de type dépressif induits dans notre modèle sont atypiques, et plus particulièrement sous-tendus par une altération de la transmission DAergique. Ces résultats sont ainsi en accord avec le comportement dépressif des patients parkinsoniens qui est justement considéré comme atypique, avec plus de fatigue psychomotrice et moins de perte de sensibilité à la récompense (Schiffer *et al.*, 1988; Cummings, 1992; Ardouin *et al.*, 2009) et une insensibilité aux antidépresseurs (Weintraub *et al.*, 2005a; Miyasaki *et al.*, 2006; Skapinakis *et al.*, 2010). A partir de nos résultats, nous pouvons supposer que cette dépression atypique parkinsonienne soit plus particulièrement liée à l'atteinte du système DAergique.

Nous avons pu montrer une bonne validité prédictive de notre modèle lésionnel vis-à-vis de la réponse aux traitements utilisés chez des patients parkinsoniens souffrant de dépression, puisque l'administration d'AD des RD2/RD3, et notamment du Ropinirole, permet également une amélioration de ce syndrome dépressif (Leentjens *et al.*, 2003b; Pahwa *et al.*, 2007; Skapinakis *et al.*, 2010), tandis que l'administration des ISRS ne semble pas efficace comme dans la majorité des études cliniques.

### ***b. Les agonistes dopaminergiques***

#### ***Implication des RD1***

Bien que très peu d'études se soient intéressées aux implications des RD1 dans un comportement de type dépressif, nous avons pu montrer que l'administration du SKF-38393 ne modifie pas le comportement des animaux Sham dans le test de la nage forcée, mais était capable de corriger le phénotype dépressif observé chez les animaux lésés.

De manière intéressante, il a pu être montré dans des modèles de dépression chez le rat, que l'administration de Sélégiline, un inhibiteur des MAO-B, qui permet une action prolongée de la DA au niveau de la fente synaptique à un effet antidépresseur chez ces animaux puisqu'il réduit le temps d'immobilité dans un test de nage forcée (Porsolt *et al.*, 1977; Ferigolo *et al.*, 1998; Nowakowska *et al.*, 2001). Cet effet antidépresseur semble être médié par la stimulation des RD1, puisque l'administration systémique d'un antagoniste de ces récepteurs bloque l'effet antidépresseur de la Sélégiline (Shimazu *et al.*, 2005). Cela peut expliquer que dans notre modèle lésionnel, la stimulation des RD1 par le SKF-38393 induise un effet antidépresseur chez les animaux lésés.

Ces résultats mettent ainsi en évidence une implication des RD1 dans l'amélioration des troubles de type dépressif induits par la L-DOPA (voir partie expérimentale II.1.b p.145). Dans notre modèle lésionnel, compte tenu du profil de la dénervation induite au



sein du striatum dorsal, mais aussi de l'expression des RD1 dans ce territoire, il est possible qu'une diminution post-lésionnelle de la stimulation des RD1 dans ce territoire puisse conduire à l'émergence du phénotype dépressif chez nos animaux lésés. L'administration de la L-DOPA ou du SKF-38393 pourrait alors permettre de restaurer l'activité des RD1 dans ces territoires dénervés et corrigerait ainsi le phénotype dépressif. Comme nous l'avons énoncé précédemment, les différents travaux ayant étudié l'expression de ces récepteurs suite à une lésion hémiparkinsonienne chez le rat n'ont en majorité révélé aucune modification (Savasta *et al.*, 1986b; Savasta *et al.*, 1988; Ishida *et al.*, 2004). Il est toutefois possible que les lésions bilatérales réalisées au cours de cette étude et les dénervations partielles induites ne conduisent pas aux mêmes phénomènes de compensation. Au vu de l'importante expression des RD1 dans de nombreuses structures du système nerveux central (Savasta *et al.*, 1986b; Missale *et al.*, 1998; Beaulieu & Gainetdinov, 2011) et bien que les neurones DAergiques de la SNc innervent en majorité le striatum, il est possible que les effets médiés par l'administration du SKF-38393 impliquent d'autres structures. Toutefois, trop peu d'éléments de la littérature permettent de formuler d'autres hypothèses.

### **Implication des RD2**

Nos résultats montrent que l'administration de Sumanriole semble avoir un très léger effet antidépresseur chez nos animaux lésés, mais semble au contraire induire un comportement dépressif chez les animaux Sham.

Les effets opposés de l'administration du Sumanriole sur le comportement dépressif entre les conditions Sham et 6-OHDA, suggèrent une implication différentielle des RD2 pré- et post-synaptiques. En effet, comme évoqué précédemment, il a été montré que les autorécepteurs étaient sensibles à de plus faibles concentrations d'agonistes que les récepteurs post-synaptiques (Skirboll *et al.*, 1979; Elsworth & Roth, 1997a). Il est ainsi possible que chez les animaux Sham, l'agoniste se fixe en majorité sur les autorécepteurs, ce qui conduirait à une diminution de la libération de DA (Wolf & Roth, 1990; Elsworth & Roth, 1997b; Paladini *et al.*, 2003; Bello *et al.*, 2011), et à l'émergence d'un phénotype dépressif. De plus, d'autres études confirment cette hypothèse, puisqu'il a été montré que l'administration systémique chez le rat sain d'un antagoniste des RD2, comme le Raclopride ou le Sulpiride, induisait à l'inverse une diminution du temps d'immobilité dans le test de la nage forcée, mettant probablement en jeu des mécanismes opposés (Asakura *et al.*, 1994; D'Aquila & Galistu, 2012).

Par analogie, dans notre étude il est possible que la dénervation induite au sein du striatum dorsal chez les animaux lésés conduise à une diminution de la stimulation des



RD2 post-synaptiques, et que celle-ci soit à l'origine d'un comportement de type dépressif. Par ailleurs, il est fort probable que la dégénérescence des projections nigrostriatales induite par la lésion 6-OHDA SNc, conduise à une diminution de l'expression des autorécepteurs. Ainsi, l'administration de Sumanriole chez ces animaux pourrait stimuler en majorité les RD2 post-synaptiques expliquant l'amélioration des scores des animaux lésés dans ce test. Encore une fois, ces interprétations doivent être considérées avec prudence, car l'expression des RD2 se retrouve dans de nombreuses structures cérébrales. Dès lors, nous ne pouvons pas être certains que les modifications comportementales induites ne soient sous-tendues que par ces mécanismes. L'effet antidépresseur d'une infusion locale d'agoniste des RD2 dans le striatum dorsal permettra de confirmer l'implication de cette région striatale dans l'émergence d'un tel comportement. Par ailleurs, les études d'autoradiographie et hybridation *in situ* qui sont en cours au laboratoire, permettront de déterminer plus précisément les modifications d'expression des RD2 suite à la lésion et pourront également permettre de formuler d'autres hypothèses de travail.

### **Implication des RD3**

Dans notre étude, nous avons montré que l'administration chronique du PD-128907 ne modifiait pas le temps d'immobilité des animaux Sham dans le test de la nage forcée. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Renard et coll. (2001) qui montre que pour la même dose de PD-128907, le comportement dépressif d'animaux sains n'est pas modifié. Cependant, une autre étude montre que dans le même test, l'administration systémique de 7-OH-DPAT chez des rats sains, peut induire un effet antidépresseur et ceci, sans modification de l'activité locomotrice (Rogoz *et al.*, 2004). Il semble ainsi qu'en fonction de l'agoniste et plus particulièrement des doses utilisées, la stimulation distincte des RD3 en pré- et post-synaptique puisse réguler finement les comportements de type dépressif. Rogoz et coll. (2004) ont d'ailleurs suggéré que l'émergence de ce phénotype serait liée aux faibles doses de 7-OH-DPAT utilisées au cours de cette étude, permettant de stimuler en majorité les autorécepteurs D3, induisant ainsi une diminution de la stimulation des récepteurs post-synaptiques.

Chez le rat, le rôle des RD3 comme agent antidépresseur a été suggéré dans des études montrant que l'administration d'antidépresseurs classiques, comme les ISRS, pourrait conduire à une augmentation de la transmission DAergique et de l'expression des RD2 et RD3 dans le système mésolimbique (Ainsworth *et al.*, 1998; Lammers *et al.*, 2000). Plus récemment, il a été montré que des souris, dont les RD3 ont été invalidés, ont une sensibilité plus importante à un traitement au Citalopram dans le test de la nage forcée, montrant ainsi une implication de la transmission DAergique dans la régulation



de cette fonction thymique (Leggio *et al.*, 2008). Enfin, Chourbaji et coll. (2008) montrent au contraire que les comportements de type dépressif ne sont pas altérés par la délétion sélective des RD3 chez la souris. En effet, ces auteurs ne révèlent aucune modification de la sensibilité hédonique pour une solution de sucrose et aucune altération du temps d'immobilité dans le test de la nage forcée (Chourbaji *et al.*, 2008). Ce récepteur semble donc jouer un rôle complexe dans la régulation de ce type de comportement.

Toutefois, nous avons pu montrer dans notre modèle lésionnel que l'administration du PD-128907 permettait de corriger le phénotype dépressif observé chez nos animaux. Encore une fois, la faible expression des RD3 dans les territoires striataux impactés par la lésion SNc pourrait tout de même rendre compte du phénotype dépressif induit et de l'efficacité de l'AD de ces récepteurs. D'autre part, les mécanismes impliqués dans l'efficacité de ce traitement pourraient également être les mêmes que ceux discutés précédemment pour les troubles motivationnels et de type anxieux. Toutefois, ici encore, il est possible que d'autres structures puissent également être impliquées dans l'effet bénéfique de ce traitement. Ainsi, l'administration de cet agoniste au sein des différentes structures concernées pourrait permettre de déterminer plus finement les mécanismes qui sous-tendent l'émergence de ce type de trouble.

Ces résultats suggèrent donc une implication de ces récepteurs dans l'amélioration des troubles de type dépressif induits par le traitement L-DOPA et le Ropinirole. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence de façon originale une implication des RD3 dans l'émergence d'un comportement de type dépressif.

## **IV. CONCLUSION**

Pour conclure, nous avons pu montrer que les différents traitements DAergiques utilisés permettent d'atténuer les troubles comportementaux induits par la lésion 6-OHDA de la voie nigrostriatale. En revanche, l'administration de Citalopram ne s'est pas avérée efficace pour améliorer les troubles motivationnels et dépressifs, mais a toutefois montré un effet anxiolytique chez les animaux. Ces résultats suggèrent ainsi une possible altération de la transmission sérotoninergique dans notre modèle lésionnel, qui semble ainsi impliquée dans l'apparition du phénotype anxieux. Globalement, cette étude révèle ainsi une bonne valeur prédictive de notre modèle animal vis-à-vis de la réponse aux traitements DAergique et sérotoninergique utilisés en clinique pour la prise en charge des troubles motivationnels, anxieux et dépressifs chez les patients parkinsoniens stimulés ou non. En revanche, ces résultats nous ont amenés à nous interroger sur le rôle spécifique de chaque sous-type de RD dans l'amélioration des troubles comportementaux.



La deuxième sous-partie de cette étude nous a ainsi permis de montrer que l'ensemble des RD était impliqué dans la correction des troubles de type anxieux et dépressif induits par la lésion 6-OHDA. De plus, nous avons pu montrer une implication sélective des RD3 dans la réversion du déficit motivationnel. Il semble ainsi que les RD3 et les voies de signalisation qui leurs sont associées semblent jouer un rôle majeur dans l'ensemble des troubles comportementaux induit par la lésion SNc. Cependant, les mécanismes exacts par lesquels ces agonistes vont agir restent à étudier et des études d'immuno-autoradiographie et d'hybridation *in-situ* de ces différents récepteurs, ainsi que des analyses par microdialyse des contenus extracellulaires en DA, en sérotonine et de leurs métabolites qui sont actuellement en cours au laboratoire, permettront d'apporter des éléments de compréhension supplémentaires.

Enfin au vu de la bonne valeur prédictive de notre modèle, nous pouvons suggérer que l'administration d'un agoniste sélectif des RD3, pourrait se révéler une bonne stratégie thérapeutique pour traiter le syndrome d'apathie et les troubles dépressif et anxieux chez les patients parkinsoniens souffrant de ces troubles neuropsychiatriques.



MODELISATION DU SYNDROME  
D'APATHIE DE LA MALADIE DE  
PARKINSON CHEZ LE RAT : DISCUSSION  
ET BILAN DE L'ETUDE



Le but notre étude a été de démontrer grâce à un modèle animal chez le rat l'implication du système DAergique mésencéphalique dans l'émergence des troubles motivationnels et affectifs rencontrés chez le patient parkinsonien stimulé ou non. Le modèle animal que nous avons développé a consisté à léser bilatéralement, et de façon partielle, les neurones DAergiques du complexe ATV/SNc. Nous avons pratiqué deux types de lésion, l'une affectant uniquement l'ATV principalement dans sa partie médiane, l'autre touchant majoritairement la SNc sur toute son étendue médiolatérale, avec un impact modéré de la partie latérale de l'ATV. Dès lors, et selon la lésion réalisée, nous avons observé une dégénérescence impactant principalement la voie mésocorticolimbique pour la première, et la voie nigrostriatale pour la seconde. Toutefois, dans les deux cas, ces lésions ont été subtotaales. La lésion de l'ATV a provoqué un niveau de perte neuronale DAergique de l'ordre de 40 à 60%, ce qui correspond globalement au niveau de dégénérescence observé dans la MP à des stades avancés (Kish *et al.*, 1988; Damier *et al.*, 1999b). Pour la seconde, celle affectant la SNc, un caractère subtotal de cette lésion n'induisant pas de déficit moteur a été recherché. En effet, compte tenu des objectifs de ce travail de thèse visant à évaluer un déficit motivationnel, nous ne voulions pas que des déficits moteurs interfèrent avec nos tests comportementaux ciblés sur la motivation, la dépression et l'anxiété, qui auraient pu induire un facteur confondant et ainsi une difficulté d'interprétation de nos résultats comportementaux. Dès lors, cette lésion subtotale représente un état de dégénérescence DAergique pré-symptomatique sur le plan moteur de la MP. Cette situation pré-symptomatique "motrice" représente un intérêt majeur pour l'interprétation de nos données et pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques des troubles du comportement chez le patient parkinsonien. En effet, au-delà de la symptomatologie motrice qui est globalement reconnue pour n'apparaître que lorsque plus de 70% des neurones de la SNc sont détruits, aucune étude n'a rapporté clairement que les troubles comportementaux de la MP pouvaient apparaître de façon précoce, c'est-à-dire avant même les troubles moteurs. Dès lors, des états apathiques, pseudo-dépressifs ou un caractère anxieux pourraient constituer des états précoces de l'évolution de la MP et donc revêtir un caractère prédictif de cette maladie. Bien évidemment, il ne faut pas exagérer ces propos et aller jusqu'à dire que toute personne apathique, dépressive ou anxieuse est un parkinsonien potentiel, toutefois, dans un certain contexte clinique, l'œil averti du neurologue doit prendre en considération une telle situation.

Les résultats que nous rapportons ici montrent que seules les lésions de la SNc conduisent à l'émergence de troubles motivationnels associés à des troubles de type anxieux et dépressif. Nous avons pu montrer également que ces effets comportementaux étaient majoritairement sous-tendus par la dénervation du système DAergique, puisqu'ils



pouvaient être corrigés par l'administration d'agents pharmacologiques ciblant sélectivement le système DAergique. Enfin, nous avons pu mettre en évidence une implication préférentielle des RD3 dans l'effet thérapeutique des traitements DAergiques sur ces troubles motivationnels.

Par analogie avec les observations cliniques, nos résultats suggèrent ainsi une implication toute particulière de l'atteinte de cette voie DAergique nigrostriée dans les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le syndrome d'apathie et les troubles de l'humeur rencontrés dans la MP. Dans le bilan des études menées, nous discuterons justement comment nos résultats peuvent s'intégrer dans le cadre de la modélisation des anomalies psycho-comportementales observées chez les patients parkinsoniens. Nous essaierons de situer notre modèle vis-à-vis du contexte clinique et d'en faire ressortir tout son intérêt, mais aussi ses limites.

## **I. VALIDATION DES MODÈLES ANIMAUX : PRÉDICTION, ISOMORPHIE, HOMOLOGIE**

En recherche fondamentale et en psychopharmacologie, les modèles animaux sont des outils extrêmement utiles pour étudier les mécanismes physiopathologiques sous-jacents des maladies mentales, ou du moins pour comprendre les relations existantes entre dysfonctionnements cérébraux et événements comportementaux, ainsi que le potentiel thérapeutique des molécules innovantes.

Le problème majeur que posent ces modèles est celui de leur validité, ou plutôt de ce qu'ils représentent réellement, c'est-à-dire sur quel plan ils peuvent être utiles et quelles sont leurs limites. Par définition, un modèle est imparfait et il est important de définir le cadre dans lequel il peut être utilisé. Globalement, son intérêt clinique concerne le criblage de nouvelles molécules à visée thérapeutique mais il peut et doit servir à comprendre les mécanismes psychobiologiques de la pathologie comportementale étudiée.

Ainsi, un certain nombre de critères et de niveaux d'exigence ont été proposés pour fixer la validité des modèles animaux par rapport aux pathologies mentales. McKinney et Bunney (1969) ont retenu quatre critères majeurs :

- similitude de conditions inductrices ;
- similitude de l'état comportemental produit ;
- similitude des mécanismes neurobiologiques sous-jacents ;



- et similitude de réponse aux traitements utilisés en clinique.

Par la suite, le premier et le troisième critère ont été réunis et l'on distingue à l'heure actuelle trois grands critères, trois types de validité (voir Soubrié & Simon, 1989 ; Willner, 1991) que sont :

- **la prédiction ou prédictibilité du modèle** ("predictive validity") qui implique que les manipulations connues pour influencer l'état pathologique doivent avoir des effets similaires sur le modèle ;
- **l'isomorphie** ("face validity") qui consiste à établir des similarités phénoménologiques entre le modèle et la pathologie modélisée ;
- et **l'homologie ou validité théorique** ("construct validity") qui exige que les mécanismes sous-jacents à la pathologie et au modèle soient similaires.

## **II. UN MODÈLE ANIMAL DES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON**

### **1. Isomorphie**

---

Au sein de la MP, nous avons pu voir que les troubles neuropsychiatriques dont l'incidence est la plus importante sont le syndrome d'apathie, la dépression et l'anxiété (Aarsland *et al.*, 2009a; Chaudhuri & Schapira, 2009). Afin de caractériser dans notre modèle animal ces troubles, et plus particulièrement le syndrome d'apathie, nous nous sommes basés sur la définition clinique de l'apathie qui repose sur une approche descriptive des principaux critères diagnostiques qui la caractérisent. Dans le **Lille Apathy Rating Scale** (Sockeel *et al.*, 2006), échelle d'évaluation clinique de l'apathie, neuf critères principaux définissent ce syndrome : une réduction des activités journalières et des loisirs, une perte d'initiative, une absence d'intérêt pour des expériences nouvelles (environnement, substance), une absence d'effort, de volonté et de motivation, une absence de réaction émotionnelle, un retrait social et une absence d'autocritique. Nous avons ainsi évalué ces différents critères par un ensemble de tests comportementaux chez l'animal pour déterminer, de la manière la plus objective possible, une atteinte qui pourrait s'apparenter à un trouble de type "apathique" dans notre modèle lésionnel.

Ainsi, par analogie avec les critères diagnostiques qui définissent ce syndrome, nous avons pu montrer que la lésion de la SNc provoquait une importante altération des scores dans des tâches opérantes/instrumentales pour l'obtention de récompenses alimentaires ou d'une nouveauté, alors que la sensibilité à la valeur hédonique de ces



récompenses, la compréhension des tâches à effectuer et les capacités d'apprentissages associatifs étaient préservées. Ces résultats appuient ainsi les données obtenues par différentes études mettant en évidence que la DA ne serait pas indispensable pour le "*liking*" et le "*learning*" mais plus particulièrement pour le "*wanting*" et l'incitation de l'action (Berridge & Robinson, 1998; Cannon & Palmiter, 2003; Palmiter, 2008). L'originalité de notre travail repose en revanche sur le fait que nous avons pu mettre en évidence une implication sélective de la voie DAergique nigrostriée dans ces fonctions motivationnelles incitatives.

Globalement, le trouble motivationnel induit par la dégénérescence DAergique nigrostriatale pourrait induire une rupture dans les processus intentionnels de l'action. Cette hypothèse s'inscrit parfaitement dans le cadre des travaux de Haber et coll. (2009) puisque la lésion de la SNc pourrait conduire à une rupture du transfert des signaux au sein des circuits en spirale mésencéphalo-striataux-cortico-striataux-mésencéphalique et bloquer l'incitation ou l'énergisation permettant de déclencher un comportement motivé, aboutissant à une action. Ces données sont ainsi en accord avec l'hypothèse de Levy et Dubois (2006) qui ont mis en relation les troubles apathiques rencontrés dans la MP avec une désorganisation des boucles cortico-striato-corticales sous-tendue par la diminution du tonus DAergique nigrostriatal. Cette hypothèse s'accorde parfaitement avec les travaux de Schmidt et coll. (2008) qui ont montré chez des patients parkinsoniens que bien que la perception de la valeur ne soit pas altérée, l'effort permettant d'obtenir une récompense est diminué. Ces travaux suggèrent donc qu'il existe une altération des capacités incitatives de la récompense, altération qui a d'ailleurs pu être corrélée avec la sévérité du syndrome d'apathie. Notre modèle de lésion de la SNc permet ainsi de montrer toute l'implication de ce système nigrostrié DAergique dans ces processus motivationnels.

D'autre part, alors que la définition de la dépression regroupe une anhédonie consommatoire et préparatoire, cette dernière peut s'assimiler à une fatigue psychomotrice (Treadway & Zald, 2011; Der-Avakian & Markou, 2012). Le syndrome dépressif parkinsonien est souvent présenté comme associé à une fatigue mentale et physique et avec plus d'apathie que dans une dépression classique, suggérant dès lors une atteinte plus importante de l'anhédonie préparatoire (Loas *et al.*, *Accepted*). Ces particularités ont poussé certains auteurs à décrire ce syndrome dépressif comme une dépression atypique (Schiffer *et al.*, 1988; Cummings, 1992; Savasta, 2012 personal communication) et sur laquelle les antidépresseurs sérotoninergiques n'ont pas une efficacité probante (Weintraub *et al.*, 2005a; Miyasaki *et al.*, 2006; Skapinakis *et al.*, 2010) à l'inverse des traitements DAergiques (Lemke *et al.*, 2005; Barone *et al.*, 2006;



Seppi *et al.*, 2011). Ces différents arguments sont ainsi en faveur d'une dépression sous-tendue par la dégénérescence DAergique. De manière intéressante, nous avons pu montrer que nos lésions de la SNc conduisent à un trouble de type dépressif. En revanche, celui-ci ne s'accompagne pas d'anhédonie consommatoire puisque dans l'ensemble des tests réalisés, la sensibilité des animaux lésés à la valeur hédonique des récompenses était préservée. Ainsi, les troubles de type dépressif induits dans notre modèle semblent bien être liés au déficit motivationnel *via* une altération de la composante préparatoire de l'action. Les analogies rencontrées entre le phénotype dépressif induit dans notre modèle et le syndrome dépressif parkinsonien nous permettent de suggérer que la dégénérescence de la voie DAergique nigrostriée dans l'émergence de ce trouble dans la MP, puisse être impliquée significativement.

Enfin, par homologie avec le retrait social observé dans le syndrome d'apathie et les troubles dépressifs et anxieux (Richard *et al.*, 1996; Ardouin *et al.*, 2009), nous avons pu montrer que la lésion de la voie nigrostriatale conduit à une altération des processus d'interaction sociale ainsi qu'à l'émergence d'un phénotype anxieux. Ces résultats vont ainsi dans le sens d'un trouble de type anxieux pouvant être sous-tendu par une atteinte du système DAergique. Différents arguments nous laissent penser que la dénervation DAergique de l'amygdale pourrait être responsable de ce trouble. En effet, plusieurs hypothèses ont pu être formulées en clinique quant à son implication dans la survenue de ce trouble chez le patient parkinsonien (Gareri *et al.*, 2002; Remy *et al.*, 2005). D'autres études seront nécessaires pour permettre de vérifier cette hypothèse dans notre modèle animal.

Notre modèle animal de lésion de la voie DAergique nigrostriée semble donc remplir un certain nombre de critères de validité isomorphe vis-à-vis des troubles neuropsychiatriques de la MP. A l'inverse, le modèle de lésion 6-OHDA partielle de l'ATV dans sa région médiane ne conduit à aucune modification comportementale majeure dans les tests réalisés, et ne semble donc pas pouvoir contribuer à la connaissance des bases neurobiologiques à l'origine des troubles neuropsychiatriques dans la MP. C'est pourquoi la validation de notre modèle que nous discuterons ci-après concernera uniquement les observations expérimentales obtenues à partir des animaux lésés au niveau de la SNc.

## **2. Prédicibilité**

---

Au cours de notre étude, nous avons pu montrer que l'administration chronique de L-DOPA et de Ropinirole permettait d'améliorer de façon différentielle le phénotype comportemental induit par la lésion de la voie nigrostriée. En effet, alors que ces deux



traitements ont permis d'améliorer de façon équivalente les troubles de type anxieux et dépressif, le Ropinirole s'est révélé plus efficace que la L-DOPA pour les déficits motivationnels. La capacité de ces traitements à corriger les déficits comportementaux observés sur notre modèle animal corrobore bien l'efficacité thérapeutique de ces molécules chez les patients parkinsoniens. En effet, il a été montré que l'administration de L-DOPA permettait une légère amélioration de l'apathie (Czernecki *et al.*, 2002) et de certains troubles thymiques (Witjas *et al.*, 2002; Kulisevsky *et al.*, 2007). Le Ropinirole, quant à lui, s'est montré particulièrement efficace pour traiter le syndrome d'apathie (Czernecki *et al.*, 2008), la dépression (Pahwa *et al.*, 2007; Rektorova *et al.*, 2008) et l'anxiété (Rektorova *et al.*, 2008) de patients parkinsonien.

De manière intéressante, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, le Citalopram, n'a pas permis d'améliorer le phénotype dépressif et motivationnel induit par notre lésion de la SNc. Ces résultats suggèrent non seulement une implication évidente du système DAergique nigrostrié dans la survenue de ces troubles, mais également une bonne valeur de prédiction de notre modèle animal au regard des traitements aux antidépresseurs administrés chez le patient parkinsonien. En effet, l'administration des ISRS sur la dépression parkinsonienne ne se révèle pas d'une efficacité thérapeutique notable (Weintraub *et al.*, 2005a; Miyasaki *et al.*, 2006; Skapinakis *et al.*, 2010). Cependant, le système sérotoninergique pourrait également être impliqué dans la survenue du phénotype anxieux induit dans notre modèle puisque le Citalopram corrige ce trouble comportemental. Cette double composante, sérotoninergique et DAergique, pose la question des interactions entre ces deux systèmes dans l'émergence et l'efficacité des traitements dans notre modèle. Afin de nous assurer définitivement d'une modification de la neurotransmission sérotoninergique, il conviendra de mesurer les contenus en sérotonine et de ses métabolites dans le noyau du raphé et de voir si les lésions pratiquées induisent des modifications de la neurotransmission sérotoninergique. Ce travail est envisagé au laboratoire dans le cadre de la thèse de Mathieu Favier qui aborde les aspects neurochimiques de notre modèle animal.

La valeur prédictive de notre modèle lésionnel vis-à-vis des traitements pharmacologiques utilisés en clinique a pu être aussi validée avec différents agonistes DAergiques. L'implication des différents sous-types de RD (D1, D2 et D3) dans la capacité à corriger les phénotypes comportementaux observés dans notre modèle animal a pu être étudiée. Nous avons ainsi pu montrer une implication préférentielle des agonistes des récepteurs D3 (PD-128907) dans l'amélioration des troubles motivationnels ainsi que des troubles dépressifs et anxieux. Du fait de leur localisation topographique chez le rat, ces résultats suggèrent une implication des parties ventrales du striatum. Toutefois, une



réactivité post-lésionnelle des RD3 pourrait impliquer les parties dorsolatérales du striatum (Guillin *et al.*, 2001). Dès lors, on ne peut pas certifier que l'efficacité du PD-128907 soit médiée uniquement *via* les RD3 localisés dans la partie ventrale du striatum. Par ailleurs, l'administration du SKF-38393, agoniste spécifique des RD1, permet de corriger les troubles anxieux et dépressifs ce qui témoigne de son implication directe ou indirecte dans la survenue de ces troubles. Ces RD1 sont exprimés dans l'ensemble du striatum et pourraient permettre de restaurer une activité fonctionnelle globale des circuits striataux. En revanche, l'AD des RD2, le Sumanriole, qui améliore les troubles dépressifs, conduit à des effets complexes sur le phénotype anxieux. En effet, cet AD de type D2, à la dose utilisée semble avoir un effet anxiogénique chez les animaux Sham, et un effet anxiolytique chez les animaux lésés. Ces effets différents pourraient être sous-tendus par des différences de densité de ces RD2 en situation contrôle ou en condition lésionnelle (Savasta *et al.*, 1988; Ishida *et al.*, 2004). On sait que ces RD2 sont surexprimés suite à une dénervation DAergique, il se pourrait donc, si tel est le cas dans notre modèle, que l'efficacité d'action de cet agoniste D2 soit plus accentuée en situation lésionnelle.

Des études d'autoradiographie et d'hybridation *in situ* de ces différents sous-types de RD ainsi que des mesures des contenus en DA dans les différentes structures cérébrales d'intérêt font actuellement l'objet de la thèse de Mathieu FAVIER au laboratoire. Ces études permettront d'apporter des éléments de compréhension supplémentaires quant aux phénomènes de compensation et de plasticité mis en jeu dans notre modèle et apporteront des réponses pertinentes quant aux modifications des circuits neuronaux induits par notre lésion.

Au final, notre modèle lésionnel semble répondre à certains critères d'évaluation de molécules innovantes, et pourrait donc contribuer à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Les effets obtenus à l'aide de l'agoniste D3 font de cette molécule une candidate intéressante dans le traitement des troubles neuropsychiatriques parkinsoniens. Ces essais thérapeutiques permettront par ailleurs de faire évoluer notre modèle animal puisqu'ils apporteront des éléments supplémentaires quant à sa valeur prédictive.

### **3. Validité théorique**

---

Le modèle lésionnel que nous avons réalisé au cours de ce travail repose sur l'administration intracérébrale de 6-OHDA. Cette neurotoxine possède l'avantage d'induire une dégénérescence sélective du système DAergique lorsqu'elle est associée à une administration préalable de désipramine, un bloqueur des sites de recapture des



neurones noradrénergiques (Blum *et al.*, 2001). Ainsi, nous avons réalisé des injections bilatérales de cette neurotoxine dans le but de reproduire l'atteinte dégénérative des neurones DAergiques rencontrée dans la MP.

Les analyses neuroanatomiques réalisées nous ont permis de révéler que la lésion 6-OHDA mATV entraîne une diminution de l'immunomarquage TH préférentiellement dans le NAcc de l'ordre de 40 à 60%. A cette perte des terminaisons DAergiques dans cette structure correspond une diminution de DA tissulaire de l'ordre de 70%. Ce niveau de dégénérescence est proche des atteintes rencontrées chez les patients parkinsoniens à des stades avancés de la maladie, puisque les neurones DAergiques de l'ATV sont touchés à près de 50%, ce qui s'exprime par une diminution de près de 70 à 80% des contenus en DA au niveau des parties ventrales du noyau caudé (Kish *et al.*, 1988; Damier *et al.*, 1999b). De même, la lésion 6-OHDA SNc entraîne une diminution de marquage TH de près de 70% dans le striatum dorsal, et ce déficit correspond à une diminution équivalente des contenus tissulaires de DA mesurés dans cette structure. Comme nous l'avons dit plus haut, la dénervation reproduite dans notre modèle correspond à une phase pré-symptomatique de la MP. En effet, les tests comportementaux visant à évaluer les déficits moteurs n'ont montré aucune altération des scores obtenus par les animaux lésés. Toutefois, nous savons que dans la MP plus de 70-80% des neurones DAergiques de la SNc (Agid, 1991; Damier *et al.*, 1999b) doivent être détruits pour générer des symptômes moteurs et induire une diminution de 80 à 90% des contenus en DA striatale striatum (Kish *et al.*, 1988; Scherman *et al.*, 1989). C'est pourquoi notre modèle qui touche exactement les mêmes régions DAergiques peut être considéré comme un modèle de lésion subtotal et donc pré-symptomatique.

Ainsi, nos deux modèles de lésions ont permis de prendre en compte les atteintes dégénératives de chacune des voies DAergiques intervenant dans l'évolution de la MP et ainsi étudier un possible lien causal entre ces dégénérescences et l'émergence de troubles comportementaux pouvant s'apparenter à ceux survenant chez le malade parkinsonien stimulé ou non. Nos résultats suggèrent, par analogie, une implication de la dégénérescence de la voie DAergique nigrostriée dans l'émergence du syndrome d'apathie, venant ainsi confirmer certaines hypothèses formulées en clinique (Marin, 1996; Levy & Dubois, 2006; Schmidt *et al.*, 2012).

Toutefois, le processus dégénératif de la MP conduit à une dégénérescence non seulement du système DAergique mais également des systèmes sérotoninergiques, noradrénergiques et cholinergiques (Braak *et al.*, 2003; Lang & Obeso, 2004). Or la 6-OHDA, neurotoxine utilisée dans ce modèle lésionnel, préserve tout du moins en partie, ces autres systèmes de neurotransmission. En effet, nous avons pu préserver le système



noradrénergique de l'effet de la neurotoxine par l'adjonction de désipramine, un inhibiteur du transporteur de la NA, mais il semble que le système sérotoninergique soit indirectement impacté par cette lésion, comme le suggère l'effet bénéfique du Citalopram sur les troubles de type anxieux. Notre modèle animal trouve donc ici ses limites, puisqu'il n'exclut pas la possibilité que la dégénérescence d'autres circuits puisse également conduire à ces troubles neuropsychiatriques. Il faut prendre en compte que la MP est une maladie neurodégénérative dont l'impact éthiopathologique est multiple, comme l'indiquent notamment les différences symptomatologiques entre les différents patients notamment au sein des troubles neuropsychiatriques. Rappelons que la prévalence du syndrome d'apathie s'étend de 16,5 à 70% selon les méthodes d'évaluation, mais également selon les populations étudiées (Leentjens *et al.*, 2008; Aarsland *et al.*, 2009b), ce qui pourrait rendre compte d'altérations lésionnelles différentes des circuits neuronaux. Par ailleurs, ces troubles peuvent également être rencontrés dans la population générale et dans d'autres pathologies où ils semblent être sous-tendus par une altération d'autres systèmes de neurotransmission. Par exemple, certaines études suggèrent que le syndrome d'apathie rencontré dans la maladie d'Alzheimer pourrait être sous-tendu par une atteinte du système cholinergique (Cummings & Back, 1998; Cummings & Masterman, 1998). De même certains troubles dépressifs semblent pouvoir répondre aux antidépresseurs chez certains patients parkinsoniens (Devos *et al.*, 2008). Notre modèle animal permet néanmoins d'apporter des éléments de compréhension supplémentaire quant aux troubles neuropsychiatriques rencontrés dans une certaine population de patients parkinsoniens, notamment celle réfractaire aux antidépresseurs classiques.

D'autre part, notre modèle lésionnel se confronte à d'autres limitations. En effet, bien qu'il présente des atteintes lésionnelles proches de celles rencontrées dans la MP au niveau du système DAergique, nous nous confrontons à au moins deux restrictions. Le modèle de lésion 6-OHDA présente des différences majeures par rapport à la dégénérescence observée dans la MP : d'une part, la lésion n'est pas progressive et déclenche subitement la mort des neurones DAergiques (Feger *et al.*, 2002); d'autre part, elle n'intervient qu'à un seul niveau, celui de la SNc, et les modifications comportementales observées chez l'animal lésé ne sont qu'en partie comparables avec la symptomatologie rencontrée chez le malade parkinsonien. Cependant, de nombreuses informations concernant les remaniements neurochimiques observés après interruption de la transmission DAergique nigrostriée, les moyens de suppléer à cette déficience DAergique (traitement pharmacologique, pompe, greffe) et plus particulièrement les effets correcteurs apportés par l'implantation de cellules mésencéphaliques embryonnaires, ont



été tirées d'études ayant pour modèle animal le rat porteur d'une lésion 6-OHDA unilatérale totale de la voie nigrostriée.

Au final, la valeur théorique de notre modèle ne pourra être vérifiée que par d'autres investigations expérimentales qui pourront permettre de déterminer plus spécifiquement l'implication du système DAergique nigrostrié dans l'émergence de ces modifications comportementales et ainsi faire évoluer notre modèle animal quant à sa valeur théorique. Une approche par imagerie fonctionnelle de notre modèle pourrait apporter des informations pertinentes. De tels outils sont accessibles sur la plateforme de neuroimagerie au sein de notre institut et feront l'objet de collaborations en interne.



# CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES



Globalement, bien que la mise en place d'un modèle animal impose beaucoup de prudence, les différents parallèles mis en évidence ici entre les aspects neurobiologiques, comportementaux et cliniques de la symptomatologie neuropsychiatrique de la MP et les résultats expérimentaux de notre modèle animal, nous encouragent fortement à poursuivre nos investigations. Nous sommes convaincus que ce modèle animal établit les bases neurobiologiques nécessaires à une meilleure compréhension des mécanismes neuronaux impliqués dans la physiopathologie des troubles neuropsychiatriques de la MP. En effet, nous avons pu établir un lien causal entre la dégénérescence de la voie nigrostriatale et l'émergence de troubles motivationnels associés à des troubles de l'humeur. A l'inverse une lésion partielle des neurones DAergiques des parties médianes de l'ATV ne conduit à aucune modification comportementale, dans les études menées au cours de ce travail.

Les lésions 6-OHDA des neurones DAergiques de la SNc conduisent à une dénervation des parties dorsales du striatum ce qui nous permet de suggérer une implication de ce territoire dans l'émergence des troubles comportementaux induits. En revanche, les neurones DAergiques de la SNc reçoivent et envoient des projections de nombreuses structures cérébrales (Fallon & Moore, 1978; Swanson, 1982; Watabe-Uchida *et al.*, 2012). Ainsi, une meilleure appréhension des dysfonctionnements induits par notre lésion permettra d'identifier des cibles thérapeutiques mieux adaptées. Pour cela, il nous faudra aussi déterminer les modifications neurochimiques induites par ces atteintes lésionnelles par des analyses des contenus neurochimiques de différentes structures de projection de ce système, comme le striatum dorsal, l'amygdale et le cortex préfrontal. Par ailleurs, nous pourrions également déterminer si l'expression et les remaniements topographiques des RD sont modifiés par la dénervation et/ou les traitements administrés. Ainsi, nous pourrions déterminer plus précisément les voies de signalisation mises en jeu. L'effet prépondérant des agonistes des RD3 sur le déficit motivationnel observé, nous apporte en ce sens des pistes pour nos futures investigations. Ces études actuellement menées au laboratoire nous permettront d'envisager plus finement certaines stratégies thérapeutiques.

D'autre part, il a été suggéré par différentes études que le striatum pourrait jouer un rôle essentiel dans la stratégie de réponse instrumentale engagée entre un comportement dirigé par un but ou un comportement de type habituel (Dickinson, 1985; Yin *et al.*, 2004; Faure *et al.*, 2005). Ces deux types de stratégie semblent être sous-tendus par des parties distinctes du striatum, il a notamment été montré que des lésions de la partie dorsolatérale du striatum interrompaient les réponses de type SC-R (stimulus-réponse) qui sous-tendent les processus habituels, tout en sélectionnant une réponse de type R-R\* (réponse-récompense), dirigé par un but (Yin *et al.*, 2004; Faure *et al.*, 2005). Ce dernier



type de réponse semble au contraire être lié aux parties dorso-médiales du striatum et notamment sa partie postérieure, qui semble nécessaire pour l'acquisition mais également pour l'expression de réponses dirigées par un but (Yin *et al.*, 2005b; Corbit & Janak, 2010). Ainsi, la partie médiale du striatum pourrait être impliquée dans le stockage de la relation R-R\*, et ce, par des phénomènes de plasticité synaptique, qui semble notamment impliquer les récepteurs NMDA (Yin *et al.*, 2005a). Il est ainsi tout à fait possible que notre lésion de la SNc impacte sur ce type de réponse instrumentale et plus particulièrement les comportements de type habituel. Pour déterminer l'impact de la lésion SNc sur ce type de comportement, nous pourrions évaluer la réponse des animaux à une dévaluation de la récompense et voir le type de stratégie mis en place lors d'une réponse instrumentale. Il serait intéressant de voir alors si les animaux diminuent le nombre de réponses instrumentales et sont ainsi dans une stratégie de comportement dirigé par un but ou s'ils sont insensibles à cette dévaluation en maintenant le même niveau de réponse instrumentale suggérant une réponse de type habituel. Il faut toutefois noter que le faible taux de réponse des animaux lésés SNc ne nous permettra peut-être pas de distinguer une diminution de réponse instrumentale. Il est également possible, au vu du profil de réponse des animaux lésés SNc, que ces deux types de réponse instrumentale soient touchés par nos lésions.

Ce modèle lésionnel pourra également permettre d'étudier l'existence ou non d'un déterminisme commun entre les troubles neuropsychiatriques et les troubles de dysrégulation DAergique observés dans la MP. Ces troubles de dysrégulation surviennent suite à la mise en place des traitements DAergiques et se caractérisent par des comportements compulsifs et répétitifs aboutissant à du jeu pathologique, des achats compulsifs, des troubles nutritionnels, de l'hypersexualité et du *punding* (Voon & Fox, 2007; Evans *et al.*, 2009). L'apathie et les troubles de dysrégulation se situeraient ainsi aux deux extrémités d'un seul et même spectre clinique de déterminisme commun : le dysfonctionnement du système DAergique (Agid *et al.*, 1984; Vérin, 2009; Voon *et al.*, 2009; Lhomme *et al.*, 2011). Dès lors, notre modèle lésionnel de la SNc pourrait permettre de déterminer si l'administration d'agents pharmacologiques peut conduire à la survenue de troubles de dysrégulation et ainsi établir un lien causal entre l'apathie induite par la dégénérescence DAergique et la survenue des troubles de dysrégulation suite aux traitements DAergiques. Nos premières observations expérimentales vont dans ce sens puisque de façon préliminaire, un traitement chronique à la L-DOPA ou aux AD semble pouvoir conduire à une hyperactivité comportementale chez certains animaux lésés. Une telle hypothèse fera l'objet du travail doctoral de Théo Duran.

Par ailleurs, ce modèle animal permettra également de déterminer les effets de la SHF-NST dans la survenue de l'apathie parkinsonienne post-opératoire. En effet, comme



nous avons pu le voir dans les rappels bibliographiques, le NST se situe à une interface entre les circuits moteurs, associatifs et limbiques (Temel *et al.*, 2005; Mallet *et al.*, 2007). Ainsi, la résurgence de l'état apathique post-opératoire pourrait résulter d'un effet direct de la SHF-NST sur les territoires limbiques, hypothèse qui a pu être formulée par certains auteurs (Drapier *et al.*, 2006; Le Jeune *et al.*, 2010). Dans ce cadre et sous la supervision de Sabrina BOULET, nous avons commencé la pose de microstimulateurs (en collaboration avec le Dr Pascal Salin UMR 6216 du CNRS – Marseille) qui permettent une stimulation chronique, bilatérale et continue du NST chez notre modèle lésionnel, et ainsi de reproduire des paramètres de stimulation semblables aux conditions utilisées en clinique. Cette étude permettra de mieux comprendre le rôle que peut jouer cette SHF-NST sur les circuits limbiques et les modifications comportementales associées. Elle nous permettra notamment de voir si la stimulation améliore, aggrave ou n'impacte pas les troubles comportementaux induits par la lésion. Ce travail pourrait permettre de répondre aux questionnements de nombreux neuroscientifiques et cliniciens sur les effets non moteurs de la SHF-NST dans un modèle des troubles non moteurs de la MP.



# BIBLIOGRAPHIE



**A**

---

- Aarsland, D., Bronnick, K., Alves, G., Tysnes, O.B., Pedersen, K.F., Ehr, U. & Larsen, J.P. (2009a) The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **80**, 928-930.
- Aarsland, D., Larsen, J.P., Lim, N.G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E. & Cummings, J.L. (1999) Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **67**, 492-496.
- Aarsland, D., Marsh, L. & Schrag, A. (2009b) Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **24**, 2175-2186.
- Aarsland, D., Pahlhagen, S., Ballard, C.G., Ehr, U. & Svenningsson, P. (2011) Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*, **8**, 35-47.
- Aberman, J.E. & Salamone, J.D. (1999) Nucleus accumbens dopamine depletions make rats more sensitive to high ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience*, **92**, 545-552.
- Abrous, D.N. & Dunnett, S.B. (1994) Paw reaching in rats : the staircase test. *Neuroscience protocols*, **10**, 1-11.
- Académie française (1992) Dictionnaire de l'Académie française, 9ème édition. Imprimerie nationale, Paris.
- Accili, D., Fishburn, C.S., Drago, J., Steiner, H., Lachowicz, J.E., Park, B.H., Gauda, E.B., Lee, E.J., Cool, M.H., Sibley, D.R., Gerfen, C.R., Westphal, H. & Fuchs, S. (1996) A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **93**, 1945-1949.
- Agid, Y. (1991) Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet*, **337**, 1321-1324.
- Agid, Y., Arnulf, I., Bejjani, P., Bloch, F., Bonnet, A.M., Damier, P., Dubois, B., Francois, C., Houeto, J.L., Iacono, D., Karachi, C., Mesnage, V., Messouak, O., Vidailhet, M., Welter, M.L. & Yelnik, J. (2003) Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. *Adv Neurol*, **91**, 365-370.
- Agid, Y., Ruberg, M., Dubois, B. & Javoy-Agid, F. (1984) Biochemical substrates of mental disturbances in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, **40**, 211-218.
- Agid, Y., Schupbach, M., Gargiulo, M., Mallet, L., Houeto, J.L., Behar, C., Maltete, D., Mesnage, V. & Welter, M.L. (2006) Neurosurgery in Parkinson's disease: the doctor is happy, the patient less so? *J Neural Transm Suppl*, 409-414.
- Ahlskog, J.E. (2011) Pathological behaviors provoked by dopamine agonist therapy of Parkinson's disease. *Physiol Behav*, **104**, 168-172.
- Ahlskog, J.E. & Muenter, M.D. (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*, **16**, 448-458.
- Ai, Y., Markesbery, W., Zhang, Z., Grondin, R., Elseberry, D., Gerhardt, G.A. & Gash, D.M. (2003) Intraputamenal infusion of GDNF in aged rhesus monkeys: distribution and dopaminergic effects. *J Comp Neurol*, **461**, 250-261.
- Ainge, J.A., Keating, G.L., Latimer, M.P. & Winn, P. (2006) The pedunculo-pontine tegmental nucleus and responding for sucrose reward. *Behav Neurosci*, **120**, 563-570.
- Ainsworth, K., Smith, S.E., Zetterstrom, T.S., Pei, Q., Franklin, M. & Sharp, T. (1998) Effect of antidepressant drugs on dopamine D1 and D2 receptor expression and dopamine release in the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, **140**, 470-477.
- Albin, R.L., Young, A.B. & Penney, J.B. (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, **12**, 366-375.
- Alcaro, A., Huber, R. & Panksepp, J. (2007) Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev*, **56**, 283-321.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. & DeLong, M.R. (1990) Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*, **85**, 119-146.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R. & Strick, P.L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, **9**, 357-381.
- Alheid, G.F. & Heimer, L. (1988) New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience*, **27**, 1-39.
- Alves, G., Wentzel-Larsen, T. & Larsen, J.P. (2004) Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology*, **63**, 1908-1911.

## Bibliographie

---

- Amalric, M., Moukhles, H., Nieoullon, A. & Daszuta, A. (1995) Complex deficits on reaction time performance following bilateral intrastriatal 6-OHDA infusion in the rat. *Eur J Neurosci*, **7**, 972-980.
- Ambroggi, F., Ishikawa, A., Fields, H.L. & Nicola, S.M. (2008) Basolateral amygdala neurons facilitate reward-seeking behavior by exciting nucleus accumbens neurons. *Neuron*, **59**, 648-661.
- Anden, N.E., Carlsson, A., Dahlstroem, A., Fuxe, K., Hillarp, N.A. & Larsson, K. (1964) Demonstration and Mapping out of Nigro-Neostriatal Dopamine Neurons. *Life sciences*, **3**, 523-530.
- Anstrom, K.K., Miczek, K.A. & Budygin, E.A. (2009) Increased phasic dopamine signaling in the mesolimbic pathway during social defeat in rats. *Neuroscience*, **161**, 3-12.
- Arai, R., Karasawa, N., Geffard, M. & Nagatsu, I. (1995) L-DOPA is converted to dopamine in serotonergic fibers of the striatum of the rat: a double-labeling immunofluorescence study. *Neurosci Lett*, **195**, 195-198.
- Araki, T., Tanji, H., Kato, H., Imai, Y., Mizugaki, M. & Itoyama, Y. (2000) Temporal changes of dopaminergic and glutamatergic receptors in 6-hydroxydopamine-treated rat brain. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **10**, 365-375.
- Ardouin, C., Chereau, I., Llorca, P.M., Lhomme, E., Durif, F., Pollak, P. & Krack, P. (2009) [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)*, **165**, 845-856.
- Ardouin, C., Pillon, B., Peiffer, E., Bejjani, P., Limousin, P., Damier, P., Arnulf, I., Benabid, A.L., Agid, Y. & Pollak, P. (1999) Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*, **46**, 217-223.
- Asakura, W., Matsumoto, K., Ohta, H. & Watanabe, H. (1994) Involvement of dopamine D2 receptor mechanism in the REM sleep deprivation-induced increase in swimming activity in the forced swimming test. *Pharmacol Biochem Behav*, **48**, 43-46.
- Aston-Jones, G. (2004) Locus coeruleus, A5 and A7 noradrenergic cell groups. In Paxinos, G. (ed) *The Rat Nervous System*. Elsevier, New York pp. 259-284.
- Auger, C.J. & Forbes-Lorman, R.M. (2008) Progesterin receptor-mediated reduction of anxiety-like behavior in male rats. *PLoS One*, **3**, e3606.
- B**
- 
- Baker, W.L., Silver, D., White, C.M., Kluger, J., Aberle, J., Patel, A.A. & Coleman, C.I. (2009) Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, **15**, 287-294.
- Ball, K.T., Combs, T.A. & Beyer, D.N. (2011) Opposing roles for dopamine D1- and D2-like receptors in discrete cue-induced reinstatement of food seeking. *Behav Brain Res*, **222**, 390-393.
- Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A.M., Hamani, C., Boulinguez, P., Pellecchia, G., Houle, S., Poon, Y.Y., Lang, A.E. & Strafella, A.P. (2009) Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol*, **66**, 817-824.
- Balleine, B., Daw, N. & JP, O.D. (2008) Multiple forms of value learning and the function of dopamine. In Glimcher, P., Camerer, C., Fehr, E., Poldrack, R. (eds) *Neuroeconomics - Decision making and the brain*. Academic Press, San Diego, pp. 367-388.
- Balleine, B.W. & O'Doherty, J.P. (2010) Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 48-69.
- Banki, C.M. (1977) Correlation between cerebrospinal fluid amine metabolites and psychomotor activity in affective disorders. *J Neurochem*, **28**, 255-257.
- Barone, P. (2010) Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol*, **17**, 364-376.
- Barone, P., Scarzella, L., Marconi, R., Antonini, A., Morgante, L., Bracco, F., Zappia, M. & Musch, B. (2006) Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*, **253**, 601-607.
- Barroso-Chinea, P., Cruz-Muros, I., Aymerich, M.S., Rodriguez-Diaz, M., Afonso-Oramas, D., Lanciego, J.L. & Gonzalez-Hernandez, T. (2005) Striatal expression of GDNF and differential vulnerability of midbrain dopaminergic cells. *Eur J Neurosci*, **21**, 1815-1827.
- Bartoszyk, G.D. (1998) Anxiolytic effects of dopamine receptor ligands: I. Involvement of dopamine autoreceptors. *Life sciences*, **62**, 649-663.
- Basso, A.M., Gallagher, K.B., Bratcher, N.A., Brioni, J.D., Moreland, R.B., Hsieh, G.C., Drescher, K., Fox, G.B., Decker, M.W. & Rueter, L.E. (2005) Antidepressant-like effect of D(2/3) receptor-, but not D(4) receptor-activation in the rat forced swim test. *Neuropsychopharmacology*, **30**, 1257-1268.

- Baunez, C., Dias, C., Cador, M. & Amalric, M. (2005) The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat Neurosci*, **8**, 484-489.
- Baunez, C. & Robbins, T.W. (1999) Effects of dopamine depletion of the dorsal striatum and further interaction with subthalamic nucleus lesions in an attentional task in the rat. *Neuroscience*, **92**, 1343-1356.
- Baunez, C., Yelnik, J. & Mallet, L. (2011) Six questions on the subthalamic nucleus: lessons from animal models and from stimulated patients. *Neuroscience*, **198**, 193-204.
- Beaulieu, J.M. & Gainetdinov, R.R. (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*, **63**, 182-217.
- Beck, K.D., Valverde, J., Alexi, T., Poulsen, K., Moffat, B., Vandlen, R.A., Rosenthal, A. & Hefti, F. (1995) Mesencephalic dopaminergic neurons protected by GDNF from axotomy-induced degeneration in the adult brain. *Nature*, **373**, 339-341.
- Beckstead, R.M., Domesick, V.B. & Nauta, W.J. (1979) Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res*, **175**, 191-217.
- Belin, D., Berson, N., Balado, E., Piazza, P.V. & Deroche-Gamonet, V. (2011) High-novelty-preference rats are predisposed to compulsive cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, **36**, 569-579.
- Belin, D. & Everitt, B.J. (2008) Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron*, **57**, 432-441.
- Bello, E.P., Mateo, Y., Gelman, D.M., Noain, D., Shin, J.H., Low, M.J., Alvarez, V.A., Lovinger, D.M. & Rubinstein, M. (2011) Cocaine supersensitivity and enhanced motivation for reward in mice lacking dopamine D2 autoreceptors. *Nat Neurosci*, **14**, 1033-1038.
- Benabid, A.L., Benazzouz, A. & Pollak, P. (2002) Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord*, **17 Suppl 3**, S73-74.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Gao, D., Hoffmann, D., Limousin, P., Gay, E., Payen, I. & Benazzouz, A. (1996) Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*, **84**, 203-214.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Gross, C., Hoffmann, D., Benazzouz, A., Gao, D.M., Laurent, A., Gentil, M. & Perret, J. (1994) Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*, **62**, 76-84.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S. & de Rougemont, J. (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, **50**, 344-346.
- Benarroch, E.E. (2008) Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology*, **70**, 1991-1995.
- Benarroch, E.E. (2009) The locus ceruleus norepinephrine system: functional organization and potential clinical significance. *Neurology*, **73**, 1699-1704.
- Benazzouz, A., Gross, C., Feger, J., Boraud, T. & Bioulac, B. (1993) Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci*, **5**, 382-389.
- Benazzouz, A., Piallat, B., Pollak, P. & Benabid, A.L. (1995) Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett*, **189**, 77-80.
- Beninger, R.J. (1992) D-1 receptor involvement in reward-related learning. *J Psychopharmacol*, **6**, 34-42.
- Beninger, R.J. & Rinaldi, R. (1992) The effects of amphetamine, apomorphine, SKF 38393, quinpirole and bromocriptine on responding for conditioned reward in rats. *Behav Pharmacol*, **3**, 155-163.
- Benloucif, S. & Galloway, M.P. (1991) Facilitation of dopamine release in vivo by serotonin agonists: studies with microdialysis. *Eur J Pharmacol*, **200**, 1-8.
- Bentivoglio, A.R. & Morelli, M. (2005) The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain. In Dunnett, S.B., Bentivoglio, A.R., Bjorklund, A., Hokfelt, B. (eds) *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Elsevier.
- Bergman, H., Wichmann, T. & DeLong, M.R. (1990) Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, **249**, 1436-1438.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B. & DeLong, M.R. (1994) The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol*, **72**, 507-520.

## Bibliographie

---

- Berney, A., Vingerhoets, F., Perrin, A., Guex, P., Villemure, J.G., Burkhard, P.R., Benkelfat, C. & Ghika, J. (2002) Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology*, **59**, 1427-1429.
- Berridge, K.C. (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*, **191**, 391-431.
- Berridge, K.C. (2012) From prediction error to incentive salience: mesolimbic computation of reward motivation. *Eur J Neurosci*, **35**, 1124-1143.
- Berridge, K.C. & Robinson, T.E. (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*, **28**, 309-369.
- Berridge, K.C., Venier, I.L. & Robinson, T.E. (1989) Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behav Neurosci*, **103**, 36-45.
- Bertran-Gonzalez, J., Bosch, C., Maroteaux, M., Matamalas, M., Herve, D., Valjent, E. & Girault, J.A. (2008) Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *J Neurosci*, **28**, 5671-5685.
- Beurrier, C., Bioulac, B., Audin, J. & Hammond, C. (2001) High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol*, **85**, 1351-1356.
- Bevan, M.D., Francis, C.M. & Bolam, J.P. (1995) The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: convergence with GABA-positive terminals. *J Comp Neurol*, **361**, 491-511.
- Bezard, E., Ferry, S., Mach, U., Stark, H., Leriche, L., Boraud, T., Gross, C. & Sokoloff, P. (2003) Attenuation of levodopa-induced dyskinesia by normalizing dopamine D3 receptor function. *Nature medicine*, **9**, 762-767.
- Bezard, E. & Gross, C.E. (1998) Compensatory mechanisms in experimental and human parkinsonism: towards a dynamic approach. *Prog Neurobiol*, **55**, 93-116.
- Birkmayer, W. & Hornykiewicz, O. (1961) [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]. *Wien Klin Wochenschr*, **73**, 787-788.
- Bjorklund, A. & Dunnett, S.B. (2007) Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*, **30**, 194-202.
- Bjorklund, A., Kirik, D., Rosenblad, C., Georgievska, B., Lundberg, C. & Mandel, R.J. (2000) Towards a neuroprotective gene therapy for Parkinson's disease: use of adenovirus, AAV and lentivirus vectors for gene transfer of GDNF to the nigrostriatal system in the rat Parkinson model. *Brain Res*, **886**, 82-98.
- Bjorklund, A. & Lindvall, O. (1984) Dopamine-containing systems in the CNS.
- Blanchard, V., Anglade, P., Dziewczapolski, G., Savasta, M., Agid, Y. & Raisman-Vozari, R. (1996) Dopaminergic sprouting in the rat striatum after partial lesion of the substantia nigra. *Brain Res*, **709**, 319-325.
- Blaschko, H. (1939) The specific action of L-dopa decarboxylase. *J Physiol*, **96**, 50-51.
- Blazquez, P.M., Fujii, N., Kojima, J. & Graybiel, A.M. (2002) A network representation of response probability in the striatum. *Neuron*, **33**, 973-982.
- Blonder, L.X. & Slevin, J.T. (2011) Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav Neurol*, **24**, 201-217.
- Blum, D., Torch, S., Lambeng, N., Nissou, M., Benabid, A.L., Sadoul, R. & Verna, J.M. (2001) Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, **65**, 135-172.
- Bodi, N., Keri, S., Nagy, H., Moustafa, A., Myers, C.E., Daw, N., Dibo, G., Takats, A., Bereczki, D. & Gluck, M.A. (2009) Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain*, **132**, 2385-2395.
- Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.A. & Bevan, M.D. (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat*, **196** (Pt 4), 527-542.
- Bolam, J.P. & Smith, Y. (1990) The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat. *Brain Res*, **529**, 57-78.
- Bolam, J.P. & Smith, Y. (1992) The striatum and the globus pallidus send convergent synaptic inputs onto single cells in the entopeduncular nucleus of the rat: a double anterograde labelling study combined with postembedding immunocytochemistry for GABA. *J Comp Neurol*, **321**, 456-476.
- Boulet, S., Mounayar, S., Poupard, A., Bertrand, A., Jan, C., Pessiglione, M., Hirsch, E.C., Feuerstein, C., Francois, C., Feger, J., Savasta, M. & Tremblay, L. (2008) Behavioral recovery in MPTP-treated monkeys: neurochemical mechanisms studied by intrastriatal microdialysis. *J Neurosci*, **28**, 9575-9584.

## Bibliographie

---

- Bower, J.H., Grossardt, B.R., Maraganore, D.M., Ahlskog, J.E., Colligan, R.C., Geda, Y.E., Themeau, T.M. & Rocca, W.A. (2010) Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, **25**, 2105-2113.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N. & Braak, E. (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, **24**, 197-211.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H. & Del Tredici, K. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, **318**, 121-134.
- Branchi, I., D'Andrea, I., Armida, M., Cassano, T., Pezzola, A., Potenza, R.L., Morgese, M.G., Popoli, P. & Alleva, E. (2008) Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: investigating early-phase onset of behavioral dysfunction in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model. *J Neurosci Res*, **86**, 2050-2061.
- Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D.I. & Ungless, M.A. (2009) Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **106**, 4894-4899.
- Brog, J.S., Salyapongse, A., Deutch, A.Y. & Zahm, D.S. (1993) The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *J Comp Neurol*, **338**, 255-278.
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M. & Hikosaka, O. (2010a) Distinct tonic and phasic anticipatory activity in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron*, **67**, 144-155.
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M. & Hikosaka, O. (2010b) Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, **68**, 815-834.
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M., Nakahara, H. & Hikosaka, O. (2010c) Multiple timescales of memory in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron*, **67**, 499-510.
- Brooks, D.J. (1995) The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. *J Neurol Sci*, **128**, 1-13.
- Brooks, D.J. & Pavese, N. (2011) Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, **95**, 614-628.
- Broom, S.L. & Yamamoto, B.K. (2005) Effects of subchronic methamphetamine exposure on basal dopamine and stress-induced dopamine release in the nucleus accumbens shell of rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **181**, 467-476.
- Brown, R.G. & Pluck, G. (2000) Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci*, **23**, 412-417.
- Bunney, B.S. & Grace, A.A. (1978) Acute and chronic haloperidol treatment: comparison of effects on nigral dopaminergic cell activity. *Life sciences*, **23**, 1715-1727.
- Bunzow, J.R., Van Tol, H.H., Grandy, D.K., Albert, P., Salon, J., Christie, M., Machida, C.A., Neve, K.A. & Civelli, O. (1988) Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. *Nature*, **336**, 783-787.

## C

---

- Cai, G., Wang, H.Y. & Friedman, E. (2002) Increased dopamine receptor signaling and dopamine receptor-G protein coupling in denervated striatum. *J Pharmacol Exp Ther*, **302**, 1105-1112.
- Cannon, C.M. & Palmiter, R.D. (2003) Reward without dopamine. *J Neurosci*, **23**, 10827-10831.
- Cantello, R., Aguggia, M., Gilli, M., Delsedime, M., Chiardo Cutin, I., Riccio, A. & Mutani, R. (1989) Major depression in Parkinson's disease and the mood response to intravenous methylphenidate: possible role of the "hedonic" dopamine synapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **52**, 724-731.
- Cantello, R., Gilli, M., Riccio, A. & Bergamasco, B. (1986) Mood changes associated with "end-of-dose deterioration" in Parkinson's disease: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **49**, 1182-1190.
- Caparros-Lefebvre, D., Blond, S., Vermersch, P., Pecheux, N., Guieu, J.D. & Petit, H. (1993) Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **56**, 268-273.
- Cardinal, R.N. (2006) Neural systems implicated in delayed and probabilistic reinforcement. *Neural Netw*, **19**, 1277-1301.
- Carlsson, A. (1959) The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev*, **11**, 490-493.
- Carlsson, A. (1974) Antipsychotic drugs and catecholamine synapses. *J Psychiatr Res*, **11**, 57-64.
- Carlsson, A. (1978) Does dopamine have a role in schizophrenia? *Biol Psychiatry*, **13**, 3-21.

## Bibliographie

---

- Carlsson, A., Falck, B. & Hillarp, N.A. (1962) Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol Scand Suppl*, **56**, 1-28.
- Carlsson, A., Lindqvist, M. & Magnusson, T. (1957) 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, **180**, 1200.
- Carr, D.B. & Sesack, S.R. (2000) Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci*, **20**, 3864-3873.
- Castagne, V., Moser, P., Roux, S. & Porsolt, R.D. (2011) Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current protocols in neuroscience / editorial board, Jacqueline N. Crawley ... [et al.]*, **Chapter 8**, Unit 8 10A.
- Castelli, L., Perozzo, P., Zibetti, M., Crivelli, B., Morabito, U., Lanotte, M., Cossa, F., Bergamasco, B. & Lopiano, L. (2006) Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *Eur Neurol*, **55**, 136-144.
- Chan-Palay, V. & Asan, E. (1989) Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol*, **287**, 373-392.
- Chan, C.S., Guzman, J.N., Ilijic, E., Mercer, J.N., Rick, C., Tkatch, T., Meredith, G.E. & Surmeier, D.J. (2007) 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature*, **447**, 1081-1086.
- Chaudhuri, K.R., Healy, D.G. & Schapira, A.H. (2006) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, **5**, 235-245.
- Chaudhuri, K.R. & Martinez-Martin, P. (2008) Quantitation of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, **15 Suppl 2**, 2-7.
- Chaudhuri, K.R. & Odin, P. (2010) The challenge of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Prog Brain Res*, **184**, 325-341.
- Chaudhuri, K.R. & Schapira, A.H. (2009) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*, **8**, 464-474.
- Chen, L., Liu, J., Ali, U., Gui, Z.H., Hou, C., Fan, L.L., Wang, Y. & Wang, T. (2011) Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist produces anxiolytic-like effects and reverses abnormal firing activity of projection neurons in the basolateral nucleus of the amygdala in rats with bilateral 6-OHDA lesions. *Brain research bulletin*, **84**, 215-223.
- Chesselet, M.F. & Delfs, J.M. (1996) Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci*, **19**, 417-422.
- Chourbaji, S., Brandwein, C., Vogt, M.A., Dormann, C., Mueller, R., Drescher, K.U., Gross, G. & Gass, P. (2008) Dopamine receptor 3 (D3) knockout mice show regular emotional behaviour. *Pharmacol Res*, **58**, 302-307.
- Christoph, G.R., Leonzio, R.J. & Wilcox, K.S. (1986) Stimulation of the lateral habenula inhibits dopamine-containing neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area of the rat. *J Neurosci*, **6**, 613-619.
- Chritin, M., Feuerstein, C. & Savasta, M. (1993) Time-course of changes in striatal levels of DA uptake sites, DA D2 receptor and preproenkephalin mRNAs after nigrostriatal dopaminergic denervation in the rat. *Brain Res Mol Brain Res*, **19**, 318-322.
- Chudasama, Y. & Robbins, T.W. (2004) Dopaminergic modulation of visual attention and working memory in the rodent prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, **29**, 1628-1636.
- Chudasama, Y. & Robbins, T.W. (2006) Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol Psychol*, **73**, 19-38.
- Clifton, P.G., Lee, M.D. & Dourish, C.T. (2000) Similarities in the action of Ro 60-0175, a 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist and d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, **152**, 256-267.
- Cloninger, C.R. (1987) A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, **44**, 573-588.
- Coizet, V., Dommett, E.J., Redgrave, P. & Overton, P.G. (2006) Nociceptive responses of midbrain dopaminergic neurones are modulated by the superior colliculus in the rat. *Neuroscience*, **139**, 1479-1493.
- Cole, B.J. & Robbins, T.W. (1989) Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: implications for theories of selective attention and arousal. *Behav Brain Res*, **33**, 165-179.
- Comoli, E., Coizet, V., Boyes, J., Bolam, J.P., Canteras, N.S., Quirk, R.H., Overton, P.G. & Redgrave, P. (2003) A direct projection from superior colliculus to substantia nigra for detecting salient visual events. *Nat Neurosci*, **6**, 974-980.

- Contin, M., Riva, R., Martinelli, P., Albani, F. & Baruzzi, A. (1997) Relationship between levodopa concentration, dyskinesias, and motor effect in parkinsonian patients: a 3-year follow-up study. *Clin Neuropharmacol*, **20**, 409-418.
- Cools, R. & D'Esposito, M. (2011) Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry*, **69**, e113-125.
- Corbit, L.H. & Janak, P.H. (2010) Posterior dorsomedial striatum is critical for both selective instrumental and Pavlovian reward learning. *Eur J Neurosci*, **31**, 1312-1321.
- Corvol, J.C., Muriel, M.P., Valjent, E., Feger, J., Hanoun, N., Girault, J.A., Hirsch, E.C. & Herve, D. (2004) Persistent increase in olfactory type G-protein alpha subunit levels may underlie D1 receptor functional hypersensitivity in Parkinson disease. *J Neurosci*, **24**, 7007-7014.
- Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S. & Gellene, R. (1969a) L-dopa in parkinson's syndrome. *N Engl J Med*, **281**, 272.
- Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S. & Gellene, R. (1969b) Modification of parkinsonism: Chronic treatment with L-Dopa. *N Engl J Med*, **280**, 337-345.
- Cotzias, G.C., Van Woert, M.H. & Schiffer, L.M. (1967) Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med*, **276**, 374-379.
- Courtiere, A., Hardouin, J., Burle, B., Vidal, F., Turle-Lorenzo, N., Amalric, M. & Hasbroucq, T. (2011) Dynamics of executive control and motor deficits in parkinsonian rats. *J Neurosci*, **31**, 11929-11933.
- Cummings, J.L. (1992) Depression and Parkinson's disease: a review. *The American journal of psychiatry*, **149**, 443-454.
- Cummings, J.L. & Back, C. (1998) The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, **6**, S64-78.
- Cummings, J.L. & Masterman, D.L. (1998) Assessment of treatment-associated changes in behavior and cholinergic therapy of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *The Journal of clinical psychiatry*, **59 Suppl 13**, 23-30.
- Cummings, J.L. & Masterman, D.L. (1999) Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, **14**, 711-718.
- Cunningham, K.A., Fox, R.G., Anastasio, N.C., Bubar, M.J., Stutz, S.J., Moeller, F.G., Gilbertson, S.R. & Rosenzweig-Lipson, S. (2011) Selective serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor activation suppresses the reinforcing efficacy of cocaine and sucrose but differentially affects the incentive-salience value of cocaine- vs. sucrose-associated cues. *Neuropharmacology*, **61**, 513-523.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J.L., Pochon, J.B., Levy, R. & Dubois, B. (2002) Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, **40**, 2257-2267.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J.L., Welter, M.L., Mesnage, V., Agid, Y. & Dubois, B. (2005) Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76**, 775-779.
- Czernecki, V., Schupbach, M., Yaici, S., Levy, R., Bardinet, E., Yelnik, J., Dubois, B. & Agid, Y. (2008) Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord*, **23**, 964-969.

**D**

---

- D'Aquila, P.S., Brain, P. & Willner, P. (1994a) Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiol Behav*, **56**, 861-867.
- D'Aquila, P.S., Collu, M., Pani, L., Gessa, G.L. & Serra, G. (1994b) Antidepressant-like effect of selective dopamine D1 receptor agonists in the behavioural despair animal model of depression. *Eur J Pharmacol*, **262**, 107-111.
- D'Aquila, P.S. & Galistu, A. (2012) Possible role of dopamine D1-like and D2-like receptors in behavioural activation and evaluation of response efficacy in the forced swimming test. *Neuropharmacology*, **62**, 1717-1729.
- D'Ardenne, K., McClure, S.M., Nystrom, L.E. & Cohen, J.D. (2008) BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science*, **319**, 1264-1267.
- Dagher, A. & Robbins, T.W. (2009) Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron*, **61**, 502-510.
- Dahlstrom, A. & Fuxe, K. (1964) Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia*, **20**, 398-399.

- Damier, P., Hirsch, E.C., Agid, Y. & Graybiel, A.M. (1999a) *The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D(28K) immunohistochemistry. Brain, 122 ( Pt 8), 1421-1436.*
- Damier, P., Hirsch, E.C., Agid, Y. & Graybiel, A.M. (1999b) *The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. Brain, 122 ( Pt 8), 1437-1448.*
- Darvas, M. & Palmiter, R.D. (2009) *Restriction of dopamine signaling to the dorsolateral striatum is sufficient for many cognitive behaviors. Proc Natl Acad Sci U S A, 106, 14664-14669.*
- Dauer, W. & Przedborski, S. (2003) *Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron, 39, 889-909.*
- Davidson, M.C., Horvitz, J.C., Tottenham, N., Fossella, J.A., Watts, R., Ulug, A.M. & Casey, B.J. (2004) *Differential cingulate and caudate activation following unexpected nonrewarding stimuli. NeuroImage, 23, 1039-1045.*
- Dawson, T.M., Gehlert, D.R., McCabe, R.T., Barnett, A. & Wamsley, J.K. (1986) *D-1 dopamine receptors in the rat brain: a quantitative autoradiographic analysis. J Neurosci, 6, 2352-2365.*
- Day, J.J., Roitman, M.F., Wightman, R.M. & Carelli, R.M. (2007) *Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. Nat Neurosci, 10, 1020-1028.*
- De Deurwaerdere, P., Navailles, S., Berg, K.A., Clarke, W.P. & Spampinato, U. (2004) *Constitutive activity of the serotonin2C receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens. J Neurosci, 24, 3235-3241.*
- De la Casa-Fages, B. & Grandas, F. (2012) *Dopamine dysregulation syndrome after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. J Neurol Sci, 312, 191-193.*
- de la Fuente-Fernandez, R. (2011) *Frontostriatal cognitive staging in Parkinson's disease. Parkinsons Dis, 2012, 561046.*
- de la Mora, M.P., Cardenas-Cachon, L., Vazquez-Garcia, M., Crespo-Ramirez, M., Jacobsen, K., Hoistad, M., Agnati, L. & Fuxe, K. (2005) *Anxiolytic effects of intra-amygdaloid injection of the D1 antagonist SCH23390 in the rat. Neurosci Lett, 377, 101-105.*
- de la Mora, M.P., Gallegos-Cari, A., Arizmendi-Garcia, Y., Marcellino, D. & Fuxe, K. (2010) *Role of dopamine receptor mechanisms in the amygdaloid modulation of fear and anxiety: Structural and functional analysis. Prog Neurobiol, 90, 198-216.*
- De Mei, C., Ramos, M., Iitaka, C. & Borrelli, E. (2009) *Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. Curr Opin Pharmacol, 9, 53-58.*
- de Oliveira, A.R., Reimer, A.E. & Brandao, M.L. (2006) *Dopamine D2 receptor mechanisms in the expression of conditioned fear. Pharmacol Biochem Behav, 84, 102-111.*
- Dearry, A., Gingrich, J.A., Falardeau, P., Fremeau, R.T., Jr., Bates, M.D. & Caron, M.G. (1990) *Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptor. Nature, 347, 72-76.*
- Degos, B., Deniau, J.M., Le Cam, J., Maily, P. & Maurice, N. (2008) *Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat. Eur J Neurosci, 27, 2599-2610.*
- Del-Fava, F., Hasue, R.H., Ferreira, J.G. & Shammah-Lagnado, S.J. (2007) *Efferent connections of the rostral linear nucleus of the ventral tegmental area in the rat. Neuroscience, 145, 1059-1076.*
- Del Campo, N., Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J. & Robbins, T.W. (2011) *The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry, 69, e145-157.*
- Delaville, C., Chetrit, J., Abdallah, K., Morin, S., Cardoit, L., De Deurwaerdere, P. & Benazzouz, A. (2012a) *Emerging dysfunctions consequent to combined monoaminergic depletions in Parkinsonism. Neurobiol Dis, 45, 763-773.*
- Delaville, C., Navailles, S. & Benazzouz, A. (2012b) *Effects of noradrenaline and serotonin depletions on the neuronal activity of globus pallidus and substantia nigra pars reticulata in experimental parkinsonism. Neuroscience, 202, 424-433.*
- Dentresangle, C., Le Cavorsin, M., Savasta, M. & Leviel, V. (2001) *Increased extracellular DA and normal evoked DA release in the rat striatum after a partial lesion of the substantia nigra. Brain Res, 893, 178-185.*
- Der-Avakian, A. & Markou, A. (2012) *The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. Trends Neurosci.*
- Deroche-Gamonet, V., Piat, F., Le Moal, M. & Piazza, P.V. (2002) *Influence of cue-conditioning on acquisition, maintenance and relapse of cocaine intravenous self-administration. Eur J Neurosci, 15, 1363-1370.*
- Devos, D., Dujardin, K., Poirot, I., Moreau, C., Cottencin, O., Thomas, P., Destee, A., Bordet, R. & Defebvre, L. (2008) *Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Mov Disord, 23, 850-857.*

- Di Chiara, G. (2002) Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res*, **137**, 75-114.
- Di Giovanni, G., De Deurwaerdere, P., Di Mascio, M., Di Matteo, V., Esposito, E. & Spampinato, U. (1999) Selective blockade of serotonin-2C/2B receptors enhances mesolimbic and mesostriatal dopaminergic function: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Neuroscience*, **91**, 587-597.
- Diaz, J., Pilon, C., Le Foll, B., Gros, C., Triller, A., Schwartz, J.C. & Sokoloff, P. (2000) Dopamine D3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *J Neurosci*, **20**, 8677-8684.
- Diaz, M.R., Chappell, A.M., Christian, D.T., Anderson, N.J. & McCool, B.A. (2011) Dopamine D3-like receptors modulate anxiety-like behavior and regulate GABAergic transmission in the rat lateral/basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*, **36**, 1090-1103.
- Dickinson, A. (1985) *Actions and habits: the development of behavioural autonomy*.
- Dissanayaka, N.N., Sellbach, A., Matheson, S., O'Sullivan, J.D., Silburn, P.A., Byrne, G.J., Marsh, R. & Mellick, G.D. (2010) Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord*, **25**, 838-845.
- Dommett, E., Coizet, V., Blaha, C.D., Martindale, J., Lefebvre, V., Walton, N., Mayhew, J.E., Overton, P.G. & Redgrave, P. (2005) How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science*, **307**, 1476-1479.
- Donaldson, I.M., Dolphin, A., Jenner, P., Marsden, C.D. & Pycock, C. (1976) The involvement of noradrenaline in motor activity as shown by rotational behaviour after unilateral lesions of the locus coeruleus. *Brain*, **99**, 427-446.
- Dormont, J.F., Conde, H. & Farin, D. (1998) The role of the pedunculo-pontine tegmental nucleus in relation to conditioned motor performance in the cat. I. Context-dependent and reinforcement-related single unit activity. *Exp Brain Res*, **121**, 401-410.
- Dostrovsky, J.O. & Lozano, A.M. (2002) Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord*, **17 Suppl 3**, S63-68.
- Draganski, B., Kherif, F., Klöppel, S., Cook, P.A., Alexander, D.C., Parker, G.J., Deichmann, R., Ashburner, J. & Frackowiak, R.S. (2008) Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci*, **28**, 7143-7152.
- Drapier, D., Drapier, S., Sauleau, P., Haegelen, C., Raoul, S., Biseul, I., Peron, J., Lallement, F., Rivier, I., Reymann, J.M., Edan, G., Verin, M. & Millet, B. (2006) Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol*, **253**, 1083-1091.
- Drapier, D., Peron, J., Leray, E., Sauleau, P., Biseul, I., Drapier, S., Le Jeune, F., Travers, D., Bourguignon, A., Haegelen, C., Millet, B. & Verin, M. (2008) Emotion recognition impairment and apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease have separate neural substrates. *Neuropsychologia*, **46**, 2796-2801.
- DSM-IV, A.P.A.C.o.N.a.S.-. (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Washington DC.
- Dujardin, K., Sockeel, P., Devos, D., Delliaux, M., Krystkowiak, P., Destee, A. & Defebvre, L. (2007) Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **22**, 778-784.
- Dumartin, B., Caille, I., Gonon, F. & Bloch, B. (1998) Internalization of D1 dopamine receptor in striatal neurons in vivo as evidence of activation by dopamine agonists. *J Neurosci*, **18**, 1650-1661.
- Dunham, N.W. & Miya, T.S. (1957) A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim)*, **46**, 208-209.
- Dunnett, S.B. & Lelos, M. (2010) Behavioral analysis of motor and non-motor symptoms in rodent models of Parkinson's disease. *Prog Brain Res*, **184**, 35-51.

**E**

---

- Ehringer, H. & Hornykiewicz, O. (1960) [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr*, **38**, 1236-1239.
- El-Ghundi, M., O'Dowd, B.F., Erlick, M. & George, S.R. (2003) Attenuation of sucrose reinforcement in dopamine D1 receptor deficient mice. *Eur J Neurosci*, **17**, 851-862.
- Elsworth, J.D. & Roth, R.H. (1997a) Dopamine Autoreceptor pharmacology. In Neve, K.A., Neve, R.L. (eds) *The Dopamine Receptors*. Humana Press, Tottowa
- Elsworth, J.D. & Roth, R.H. (1997b) Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, **144**, 4-9.
- Engin, E. & Treit, D. (2008) The effects of intra-cerebral drug infusions on animals' unconditioned fear reactions: a systematic review. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, **32**, 1399-1419.

- Eskow Jaunarajs, K., Dupre, K., Ostock, C., Button, T., Deak, T. & Bishop, C. (2012) Behavioral and neurochemical effects of chronic L-DOPA treatment on nonmotor sequelae in the hemiparkinsonian rat. *Behav Pharmacol*, **21**, 627-637.
- Evans, A.H., Pavese, N., Laurence, A.D., Tai, Y.F., Appel, S., Doder, M., Brooks, D.J., Lees, A.J. & Piccini, P. (2006) Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*, **59**, 852-858.
- Evans, A.H., Strafella, A.P., Weintraub, D. & Stacy, M. (2009) Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **24**, 1561-1570.
- Everitt, B.J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J.W. & Robbins, T.W. (2008) Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **363**, 3125-3135.
- Everitt, B.J. & Robbins, T.W. (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, **8**, 1481-1489.

**F**

---

- Falck, B., Hillarp, N.A., Thieme, G. & Torp, A. (1962) Fluorescence of catechol amines and related compounds condensed with formaldehyde. *Brain research bulletin*, **9**, xi-xv.
- Fallon, J.H. & Loughlin, S.E. (1995) Substantia nigra. In Paxinos, G. (ed) *The rat nervous system*. Academic Press, San Diego, pp. 215-237.
- Fallon, J.H. & Moore, R.Y. (1978) Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *J Comp Neurol*, **180**, 545-580.
- Faure, A., Haberland, U., Conde, F. & El Massioui, N. (2005) Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J Neurosci*, **25**, 2771-2780.
- Fearnley, J.M. & Lees, A.J. (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, **114** (Pt 5), 2283-2301.
- Feger, J., Bevan, M. & Crossman, A.R. (1994) The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience*, **60**, 125-132.
- Feger, J., Pessiglione, M., Francois, C., Tremblay, L. & Hirsch, E. (2002) [Experimental models of Parkinson's disease]. *Annales pharmaceutiques francaises*, **60**, 3-21.
- Fenelon, G. (1997) [Diagnosis and course (under treatment) of Parkinson disease]. *Rev Prat*, **47**, 1062-1067.
- Ferigolo, M., Barros, H.M., Marquardt, A.R. & Tannhauser, M. (1998) Comparison of behavioral effects of moclobemide and deprenyl during forced swimming. *Pharmacol Biochem Behav*, **60**, 431-437.
- Ferreira, J.G., Del-Fava, F., Hasue, R.H. & Shammah-Lagnado, S.J. (2008) Organization of ventral tegmental area projections to the ventral tegmental area-nigral complex in the rat. *Neuroscience*, **153**, 196-213.
- Feyder, M., Bonito-Oliva, A. & Fisone, G. (2011) L-DOPA-Induced Dyskinesia and Abnormal Signaling in Striatal Medium Spiny Neurons: Focus on Dopamine D1 Receptor-Mediated Transmission. *Front Behav Neurosci*, **5**, 71.
- File, S.E. & Hyde, J.R. (1978) Can social interaction be used to measure anxiety? *Br J Pharmacol*, **62**, 19-24.
- Finkelstein, D.I., Stanic, D., Parish, C.L., Tomas, D., Dickson, K. & Horne, M.K. (2000) Axonal sprouting following lesions of the rat substantia nigra. *Neuroscience*, **97**, 99-112.
- Fiorentini, C., Busi, C., Gorruso, E., Gotti, C., Spano, P. & Missale, C. (2008) Reciprocal regulation of dopamine D1 and D3 receptor function and trafficking by heterodimerization. *Mol Pharmacol*, **74**, 59-69.
- Fletcher, P.J., Tampakeras, M., Sinyard, J., Slassi, A., Isaac, M. & Higgins, G.A. (2009) Characterizing the effects of 5-HT(2C) receptor ligands on motor activity and feeding behaviour in 5-HT(2C) receptor knockout mice. *Neuropharmacology*, **57**, 259-267.
- Floresco, S.B., Ghods-Sharifi, S., Vexelman, C. & Magyar, O. (2006) Dissociable roles for the nucleus accumbens core and shell in regulating set shifting. *J Neurosci*, **26**, 2449-2457.
- Floresco, S.B. & Phillips, A.G. (2001) Delay-dependent modulation of memory retrieval by infusion of a dopamine D1 agonist into the rat medial prefrontal cortex. *Behav Neurosci*, **115**, 934-939.
- Floresco, S.B., West, A.R., Ash, B., Moore, H. & Grace, A.A. (2003) Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci*, **6**, 968-973.

- Foley, P., Gerlach, M., Double, K.L. & Riederer, P. (2004) Dopamine receptor agonists in the therapy of Parkinson's disease. *J Neural Transm*, **111**, 1375-1446.
- Fornaretto, M.G., Caccia, C., Caron, M.G. & Fariello, R.G. (1993) Dopamine receptors status after unilateral nigral 6-OHDA lesion. Autoradiographic and in situ hybridization study in the rat brain. *Molecular and chemical neuropathology / sponsored by the International Society for Neurochemistry and the World Federation of Neurology and research groups on neurochemistry and cerebrospinal fluid*, **19**, 147-162.
- Frank, M.J., Samanta, J., Moustafa, A.A. & Sherman, S.J. (2007) Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, **318**, 1309-1312.
- Freeman, A.S., Meltzer, L.T. & Bunney, B.S. (1985) Firing properties of substantia nigra dopaminergic neurons in freely moving rats. *Life sciences*, **36**, 1983-1994.
- Fu, Y., Yuan, Y., Halliday, G., Rusznak, Z., Watson, C. & Paxinos, G. (2011) A cytoarchitectonic and chemoarchitectonic analysis of the dopamine cell groups in the substantia nigra, ventral tegmental area, and retrorubral field in the mouse. *Brain Struct Funct*.
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., Fraix, V., Klingler, H., Chabardes, S., Foote, K., Benabid, A.L. & Pollak, P. (2004a) Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **75**, 834-839.
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., Fraix, V., Klingler, H., Chabardes, S., Foote, K., Benabid, A.L. & Pollak, P. (2004b) Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **75**, 834-839.
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Krack, P., Fraix, V., Van Blercom, N., Xie, J., Moro, E., Benabid, A.L. & Pollak, P. (2003) Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **18**, 524-530.

**G**

---

- Gainetdinov, R.R., Sotnikova, T.D., Grekhova, T.V. & Rayevsky, K.S. (1996) In vivo evidence for preferential role of dopamine D3 receptor in the presynaptic regulation of dopamine release but not synthesis. *Eur J Pharmacol*, **308**, 261-269.
- Gallagher, D.A. & Schrag, A. (2008) Impact of newer pharmacological treatments on quality of life in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, **22**, 563-586.
- Gallagher, D.A. & Schrag, A. (2012) Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*.
- Garcia, L., Audin, J., D'Alessandro, G., Bioulac, B. & Hammond, C. (2003) Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J Neurosci*, **23**, 8743-8751.
- Garcia, L., D'Alessandro, G., Bioulac, B. & Hammond, C. (2005) High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci*, **28**, 209-216.
- Gard, D., Germans Gard, M., Kring, A. & John, O. (2006) Anticipatory and Consummatory Components of the Experience of Pleasure: A Scale Development Study. *Journal of Research in Personality*, **40**, 1086-1102.
- Gareri, P., De Fazio, P. & De Sarro, G. (2002) Neuropharmacology of depression in aging and age-related diseases. *Ageing research reviews*, **1**, 113-134.
- Garris, P.A., Ciolkowski, E.L., Pastore, P. & Wightman, R.M. (1994) Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain. *J Neurosci*, **14**, 6084-6093.
- Gasbarri, A., Packard, M.G., Sulli, A., Pacitti, C., Innocenzi, R. & Perciavalle, V. (1996) The projections of the retrorubral field A8 to the hippocampal formation in the rat. *Exp Brain Res*, **112**, 244-252.
- Gasbarri, A., Sulli, A. & Packard, M.G. (1997) The dopaminergic mesencephalic projections to the hippocampal formation in the rat. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, **21**, 1-22.
- Gaspar, P., Duyckaerts, C., Alvarez, C., Javoy-Agid, F. & Berger, B. (1991) Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, **30**, 365-374.
- Gerfen, C.R. (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *J Neural Transm Suppl*, **36**, 43-59.
- Gerfen, C.R. (2000) Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci*, **23**, S64-70.
- Gerfen, C.R. (ed) (2004) *The rat nervous system*. Academic Press, San Diego.

## Bibliographie

---

- Gerfen, C.R., Baimbridge, K.G. & Thibault, J. (1987a) The neostriatal mosaic: III. Biochemical and developmental dissociation of patch-matrix mesostriatal systems. *J Neurosci*, **7**, 3935-3944.
- Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma, F.J., Jr. & Sibley, D.R. (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, **250**, 1429-1432.
- Gerfen, C.R., Herkenham, M. & Thibault, J. (1987b) The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *J Neurosci*, **7**, 3915-3934.
- Gerfen, C.R. & Sawchenko, P.E. (1985) A method for anterograde axonal tracing of chemically specified circuits in the central nervous system: combined Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin (PHA-L) tract tracing and immunohistochemistry. *Brain Res*, **343**, 144-150.
- German, D.C. & Manaye, K.F. (1993) Midbrain dopaminergic neurons (nuclei A8, A9, and A10): three-dimensional reconstruction in the rat. *J Comp Neurol*, **331**, 297-309.
- Ghods-Sharifi, S. & Floresco, S.B. (2010) Differential effects on effort discounting induced by inactivations of the nucleus accumbens core or shell. *Behav Neurosci*, **124**, 179-191.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S.R., Wightman, R.M. & Caron, M.G. (1996) Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, **379**, 606-612.
- Glosser, G., Clark, C., Freundlich, B., Kliner-Krenzel, L., Flaherty, P. & Stern, M. (1995) A controlled investigation of current and premorbid personality: characteristics of Parkinson's disease patients. *Mov Disord*, **10**, 201-206.
- Glover, V., Sandler, M., Owen, F. & Riley, G.J. (1977) Dopamine is a monoamine oxidase B substrate in man. *Nature*, **265**, 80-81.
- Gotham, A.M., Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1986) Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **49**, 381-389.
- Grace, A.A. & Bunney, B.S. (1985) Opposing effects of striatonigral feedback pathways on midbrain dopamine cell activity. *Brain Res*, **333**, 271-284.
- Grace, A.A., Floresco, S.B., Goto, Y. & Lodge, D.J. (2007) Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci*, **30**, 220-227.
- Grace, A.A. & Onn, S.P. (1989) Morphology and electrophysiological properties of immunocytochemically identified rat dopamine neurons recorded in vitro. *J Neurosci*, **9**, 3463-3481.
- Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K.R., Henderson, J.M. & Deisseroth, K. (2009) Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science*, **324**, 354-359.
- Granon, S., Passetti, F., Thomas, K.L., Dalley, J.W., Everitt, B.J. & Robbins, T.W. (2000) Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci*, **20**, 1208-1215.
- Graybiel, A.M. (1998) The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiology of learning and memory*, **70**, 119-136.
- Graybiel, A.M. (2005) The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neurobiol*, **15**, 638-644.
- Graybiel, A.M. (2008) Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci*, **31**, 359-387.
- Graybiel, A.M., Aosaki, T., Flaherty, A.W. & Kimura, M. (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, **265**, 1826-1831.
- Greba, Q., Gifkins, A. & Kokkinidis, L. (2001) Inhibition of amygdaloid dopamine D2 receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. *Brain Res*, **899**, 218-226.
- Grimm, J.W., Harkness, J.H., Ratliff, C., Barnes, J., North, K. & Collins, S. (2011) Effects of systemic or nucleus accumbens-directed dopamine D1 receptor antagonism on sucrose seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **216**, 219-233.
- 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.
- Groenewegen, H.J., Vermeulen-Van der Zee, E., te Kortschot, A. & Witter, M.P. (1987) Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience*, **23**, 103-120.
- Gruber, A.J., Hussain, R.J. & O'Donnell, P. (2009) The nucleus accumbens: a switchboard for goal-directed behaviors. *PLoS One*, **4**, e5062.

## Bibliographie

---

- Guarraci, F.A., Frohardt, R.J., Falls, W.A. & Kapp, B.S. (2000) The effects of intra-amygdaloid infusions of a D2 dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. *Behav Neurosci*, **114**, 647-651.
- Guarraci, F.A., Frohardt, R.J. & Kapp, B.S. (1999a) Amygdaloid D1 dopamine receptor involvement in Pavlovian fear conditioning. *Brain Res*, **827**, 28-40.
- Guarraci, F.A., Frohardt, R.J., Young, S.L. & Kapp, B.S. (1999b) A functional role for dopamine transmission in the amygdala during conditioned fear. *Ann N Y Acad Sci*, **877**, 732-736.
- Guarraci, F.A. & Kapp, B.S. (1999) An electrophysiological characterization of ventral tegmental area dopaminergic neurons during differential pavlovian fear conditioning in the awake rabbit. *Behav Brain Res*, **99**, 169-179.
- Guiard, B.P., El Mansari, M., Merali, Z. & Blier, P. (2008) Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions. *Int J Neuropsychopharmacol*, **11**, 625-639.
- Guillin, O., Diaz, J., Carroll, P., Griffon, N., Schwartz, J.C. & Sokoloff, P. (2001) BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature*, **411**, 86-89.
- Guzman, J.N., Sanchez-Padilla, J., Wokosin, D., Kondapalli, J., Ilijic, E., Schumacker, P.T. & Surmeier, D.J. (2010) Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. *Nature*, **468**, 696-700.

## H

---

- Haber, S.N. (2003) The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of chemical neuroanatomy*, **26**, 317-330.
- Haber, S.N., Fudge, J.L. & McFarland, N.R. (2000) Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci*, **20**, 2369-2382.
- Haber, S.N., Kim, K.S., Maily, P. & Calzavara, R. (2006) Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *J Neurosci*, **26**, 8368-8376.
- Haber, S.N. & Knutson, B. (2009) The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 4-26.
- Haber, S.N., Lynd, E., Klein, C. & Groenewegen, H.J. (1990) Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol*, **293**, 282-298.
- Hall, J., Parkinson, J.A., Connor, T.M., Dickinson, A. & Everitt, B.J. (2001) Involvement of the central nucleus of the amygdala and nucleus accumbens core in mediating Pavlovian influences on instrumental behaviour. *Eur J Neurosci*, **13**, 1984-1992.
- Halliday, G.M. & Tork, I. (1986) Comparative anatomy of the ventromedial mesencephalic tegmentum in the rat, cat, monkey and human. *J Comp Neurol*, **252**, 423-445.
- Hashimoto, T., Elder, C.M., Okun, M.S., Patrick, S.K. & Vitek, J.L. (2003) Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci*, **23**, 1916-1923.
- Hassani, O.K., Francois, C., Yelnik, J. & Feger, J. (1997) Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Res*, **749**, 88-94.
- Hassani, O.K., Mouroux, M. & Feger, J. (1996) Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience*, **72**, 105-115.
- Hefti, F., Enz, A. & Melamed, E. (1985) Partial lesions of the nigrostriatal pathway in the rat. Acceleration of transmitter synthesis and release of surviving dopaminergic neurones by drugs. *Neuropharmacology*, **24**, 19-23.
- Heimer, L., Zahm, D.S., Churchill, L., Kalivas, P.W. & Wohltmann, C. (1991) Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*, **41**, 89-125.
- Heimer, L., Zham, D. & Alheid, G. (eds) (1995) *The rat nervous system*. Academic Press, San Diego.
- Henderson, R., Kurlan, R., Kersun, J.M. & Como, P. (1992) Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **4**, 257-264.
- Herkenham, M. & Pert, C.B. (1981) Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature*, **291**, 415-418.
- Hewitt, K.N., Lee, M.D., Dourish, C.T. & Clifton, P.G. (2002) Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, **71**, 691-700.

## Bibliographie

---

- Hikosaka, O., Takikawa, Y. & Kawagoe, R. (2000) Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev*, **80**, 953-978.
- Hirsch, E., Graybiel, A.M. & Agid, Y.A. (1988) Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*, **334**, 345-348.
- Hirsch, E.C., Graybiel, A.M., Duyckaerts, C. & Javoy-Agid, F. (1987) Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **84**, 5976-5980.
- Hirsch, E.C., Perier, C., Orioux, G., Francois, C., Feger, J., Yelnik, J., Vila, M., Levy, R., Tolosa, E.S., Marin, C., Trinidad Herrero, M., Obeso, J.A. & Agid, Y. (2000) Metabolic effects of nigrostriatal denervation in basal ganglia. *Trends Neurosci*, **23**, S78-85.
- Hodos, W. & Kalman, G. (1963) Effects of increment size and reinforcer volume on progressive ratio performance. *Journal of the experimental analysis of behavior*, **6**, 387-392.
- Hoefler, M.E., Voskarian, S.J., Koob, G.F. & Pulvirenti, L. (2006) Effects of terguride, ropinirole, and acetyl-L-carnitine on methamphetamine withdrawal in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, **83**, 403-409.
- Hokfelt, T., Johansson, O., Fuxe, K., Goldstein, M. & Park, D. (1976) Immunohistochemical studies on the localization and distribution of monoamine neuron systems in the rat brain. I. Tyrosine hydroxylase in the mes- and diencephalon. *Medical Biology*, **54**, 427-453.
- Holmes, N.M., Marchand, A.R. & Coutureau, E. (2010) Pavlovian to instrumental transfer: a neurobehavioural perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, **34**, 1277-1295.
- Holtz, P., Heise, R., Lüdtkke, K. (1938) Fermentativer Abbau von 1-Dioxyphenylalanin (Dopa) durch Niere. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **191**, 87-118.
- Holtz, P., Reinhold, A., Credner, K. (1939) Fermentativer Abbau von 1-Dioxyphenylalanin (Dopa) durch Leber und Darm. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.*, **261**, 278-286.
- Hornykiewicz, O. (1993) Parkinson's disease and the adaptive capacity of the nigrostriatal dopamine system: possible neurochemical mechanisms. *Adv Neurol*, **60**, 140-147.
- Horvitz, J.C. (2000) Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, **96**, 651-656.
- Horvitz, J.C., Stewart, T. & Jacobs, B.L. (1997) Burst activity of ventral tegmental dopamine neurons is elicited by sensory stimuli in the awake cat. *Brain Res*, **759**, 251-258.
- Houeto, J.L., Mesnage, V., Mallet, L., Pillon, B., Gargiulo, M., du Moncel, S.T., Bonnet, A.M., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P. & Agid, Y. (2002a) Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **72**, 701-707.
- Houeto, J.L., Mesnage, V., Mallet, L., Pillon, B., Gargiulo, M., Tezenas du Moncel, S., Bonnet, A.M., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P. & Agid, Y. (2002b) Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **72**, 701-707.
- Howes, O.D. & Kapur, S. (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*, **35**, 549-562.
- Hubble, J.P., Venkatesh, R., Hassanein, R.E., Gray, C. & Koller, W.C. (1993) Personality and depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*, **181**, 657-662.
- Huff, R.M. (1996) Signal transduction pathways modulated by the D2 subfamily of dopamine receptors. *Cell Signal*, **8**, 453-459.
- Hull, C.L. (1943) *Principles of Behavior: An Introduction to Behavior Theory*.
- Hung, H.C. & Lee, E.H. (1996) The mesolimbic dopaminergic pathway is more resistant than the nigrostriatal dopaminergic pathway to MPTP and MPP+ toxicity: role of BDNF gene expression. *Brain Res Mol Brain Res*, **41**, 14-26.
- Hung, H.C. & Lee, E.H. (1998) MPTP produces differential oxidative stress and antioxidative responses in the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways. *Free Radic Biol Med*, **24**, 76-84.
- Huot, P., Fox, S.H. & Brotchie, J.M. (2011) The serotonergic system in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, **95**, 163-212.
- Huston, J.P., Steiner, H., Weiler, H.T., Morgan, S. & Schwarting, R.K. (1990) The basal ganglia-orofacial system: studies on neurobehavioral plasticity and sensory-motor tuning. *Neurosci Biobehav Rev*, **14**, 433-446.

- Ichitani, Y., Okamura, H., Matsumoto, Y., Nagatsu, I. & Ibata, Y. (1991) Degeneration of the nigral dopamine neurons after 6-hydroxydopamine injection into the rat striatum. *Brain Res*, **549**, 350-353.
- Ikemoto, S. (2007) Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev*, **56**, 27-78.
- Ikemoto, S. (2010) Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. *Neurosci Biobehav Rev*, **35**, 129-150.
- Ikemoto, S. & Panksepp, J. (1999) The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev*, **31**, 6-41.
- Inglis, F.M. & Moghaddam, B. (1999) Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. *J Neurochem*, **72**, 1088-1094.
- Isella, V., Melzi, P., Grimaldi, M., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L. & Appollonio, I. (2002) Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **17**, 366-371.
- Ishida, Y., Kawai, K., Magata, Y., Takeda, R., Hashiguchi, H., Abe, H., Mukai, T. & Saji, H. (2004) Changes in dopamine D2 receptors and 6-[18F]fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine uptake in the brain of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neurodegenerative diseases*, **1**, 109-112.
- Ishihara, L. & Brayne, C. (2006) What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord*, **21**, 1066-1072.
- Ishikawa, A., Ambroggi, F., Nicola, S.M. & Fields, H.L. (2008) Contributions of the amygdala and medial prefrontal cortex to incentive cue responding. *Neuroscience*, **155**, 573-584.
- Ishiwari, K., Weber, S.M., Mingote, S., Correa, M. & Salamone, J.D. (2004) Accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: modulation of work output by different ratio or force requirements. *Behav Brain Res*, **151**, 83-91.
- Isoda, M. & Hikosaka, O. (2008) Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *J Neurosci*, **28**, 7209-7218.
- 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. *J Neurosci*, **28**, 6950-6959.
- Ivlieva, N.Y. & Timofeeva, N.O. (2003a) Activity of neurons in the pedunculo-pontine nucleus during a food-related operant conditioned reflex. *Neurosci Behav Physiol*, **33**, 919-928.
- Ivlieva, N.Y. & Timofeeva, N.O. (2003b) Neuron activity in the pedunculo-pontine nucleus during an operant conditioned defensive reflex. *Neurosci Behav Physiol*, **33**, 499-506.
- Jaber, M., Jones, S., Giros, B. & Caron, M.G. (1997) The dopamine transporter: a crucial component regulating dopamine transmission. *Mov Disord*, **12**, 629-633.
- Jacobs, H., Heberlein, I., Vieregge, A. & Vieregge, P. (2001) Personality traits in young patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, **103**, 82-87.
- Jeanblanc, J., He, D.Y., Carnicella, S., Kharazia, V., Janak, P.H. & Ron, D. (2009) Endogenous BDNF in the dorsolateral striatum gates alcohol drinking. *J Neurosci*, **29**, 13494-13502.
- Jellinger, K.A. (1991) Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Molecular and chemical neuropathology / sponsored by the International Society for Neurochemistry and the World Federation of Neurology and research groups on neurochemistry and cerebrospinal fluid*, **14**, 153-197.
- Jenner, P. (2003) Dopamine agonists, receptor selectivity and dyskinesia induction in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, **16 Suppl 1**, S3-7.
- Jensen, A.A., Pedersen, U.B., Din, N. & Andersen, P.H. (1996) The dopamine D1 receptor family: structural and functional aspects. *Biochem Soc Trans*, **24**, 163-169.
- Jensen, J., Smith, A.J., Willeit, M., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., Vitcu, I. & Kapur, S. (2007) Separate brain regions code for salience vs. valence during reward prediction in humans. *Hum Brain Mapp*, **28**, 294-302.
- Ji, H. & Shepard, P.D. (2007) Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA(A) receptor-mediated mechanism. *J Neurosci*, **27**, 6923-6930.
- Jimenez-Castellanos, J. & Graybiel, A.M. (1987) Subdivisions of the dopamine-containing A8-A9-A10 complex identified by their differential mesostriatal innervation of striosomes and extrastriosomal matrix. *Neuroscience*, **23**, 223-242.

## Bibliographie

---

- Joel, D. & Weiner, I. (1994) The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*, **63**, 363-379.
- Joel, D. & Weiner, I. (2000) The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, **96**, 451-474.
- Jones, B.J. & Roberts, D.J. (1968) A rotarod suitable for quantitative measurements of motor incoordination in naive mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*, **259**, 211.
- Jones, G.H. & Robbins, T.W. (1992) Differential effects of mesocortical, mesolimbic, and mesostriatal dopamine depletion on spontaneous, conditioned, and drug-induced locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*, **43**, 887-895.
- Joseph, J.D., Wang, Y.M., Miles, P.R., Budygin, E.A., Picetti, R., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G. & Wightman, R.M. (2002) Dopamine autoreceptor regulation of release and uptake in mouse brain slices in the absence of D(3) receptors. *Neuroscience*, **112**, 39-49.
- Joshua, M., Adler, A. & Bergman, H. (2009) The dynamics of dopamine in control of motor behavior. *Curr Opin Neurobiol*, **19**, 615-620.
- Juorio, A.V., Li, X.M., Walz, W. & Paterson, I.A. (1993) Decarboxylation of L-dopa by cultured mouse astrocytes. *Brain Res*, **626**, 306-309.

## K

---

- Kaasinen, V., Nurmi, E., Bergman, J., Eskola, O., Solin, O., Sonninen, P. & Rinne, J.O. (2001) Personality traits and brain dopaminergic function in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**, 13272-13277.
- Kalivas, P.W., Volkow, N. & Seamans, J. (2005) Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, **45**, 647-650.
- Kapsimali, M., Dumond, H., Le Crom, S., Coudouel, S., Vincent, J.D. & Vernier, P. (2000) [Evolution and development of dopaminergic neurotransmitter systems in vertebrates]. *J Soc Biol*, **194**, 87-93.
- Karachi, C., Grabli, D., Bernard, F.A., Tande, D., Wattiez, N., Belaid, H., Bardinet, E., Prigent, A., Nothacker, H.P., Hunot, S., Hartmann, A., Lehericy, S., Hirsch, E.C. & Francois, C. (2010) Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest*, **120**, 2745-2754.
- Karachi, C., Yelnik, J., Tande, D., Tremblay, L., Hirsch, E.C. & Francois, C. (2005) The pallidum-subthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord*, **20**, 172-180.
- Kasanetz, F., Riquelme, L.A., Della-Maggiore, V., O'Donnell, P. & Murer, M.G. (2008) Functional integration across a gradient of corticostriatal channels controls UP state transitions in the dorsal striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **105**, 8124-8129.
- Kawaguchi, Y. (1997) Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neurosci Res*, **27**, 1-8.
- Kebabian, J.W. & Calne, D.B. (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature*, **277**, 93-96.
- Keppel, G. (1982) *Design and analysis: A researcher handbook*. , Englewood Cliffs.
- Kirik, D., Rosenblad, C. & Bjorklund, A. (1998) Characterization of behavioral and neurodegenerative changes following partial lesions of the nigrostriatal dopamine system induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine in the rat. *Exp Neurol*, **152**, 259-277.
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H.H., Marsiske, M., Okun, M.S. & Bowers, D. (2006) Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, **67**, 33-38.
- Kirsch-Darrow, L., Zahodne, L.B., Marsiske, M., Okun, M.S., Foote, K.D. & Bowers, D. (2011) The trajectory of apathy after deep brain stimulation: from pre-surgery to 6 months post-surgery in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, **17**, 182-188.
- Kish, S.J., Shannak, K. & Hornykiewicz, O. (1988) Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*, **318**, 876-880.
- Kitahama, K., Nagatsu, I., Geffard, M. & Maeda, T. (2000) Distribution of dopamine-immunoreactive fibers in the rat brainstem. *Journal of chemical neuroanatomy*, **18**, 1-9.
- Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D.N., Tamma, F., Lyons, K.E., Pahwa, R., Lang, A.E. & Deuschl, G. (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*, **21 Suppl 14**, S290-304.

## Bibliographie

---

- Klingberg, T. (2010) Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci*, **14**, 317-324.
- Koller, W., Pahwa, R., Busenbark, K., Hubble, J., Wilkinson, S., Lang, A., Tuite, P., Sime, E., Lazano, A., Hauser, R., Malapira, T., Smith, D., Tarsy, D., Miyawaki, E., Norregaard, T., Kormos, T. & Olanow, C.W. (1997) High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*, **42**, 292-299.
- Kolomiets, B.P., Deniau, J.M., Glowinski, J. & Thierry, A.M. (2003) Basal ganglia and processing of cortical information: functional interactions between trans-striatal and trans-subthalamic circuits in the substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience*, **117**, 931-938.
- Kolomiets, B.P., Deniau, J.M., Mailly, P., Menetrey, A., Glowinski, J. & Thierry, A.M. (2001) Segregation and convergence of information flow through the cortico-subthalamic pathways. *J Neurosci*, **21**, 5764-5772.
- Koob, G.F., Fray, P.J. & Iversen, S.D. (1978) Self-stimulation at the lateral hypothalamus and locus coeruleus after specific unilateral lesions of the dopamine system. *Brain Res*, **146**, 123-140.
- Koob, G.F. & Le Moal, M. (2008) Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*, **59**, 29-53.
- Koob, G.F. & Nestler, E.J. (1997) The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **9**, 482-497.
- Koob, G.F., Simon, H., Herman, J.P. & Le Moal, M. (1984) Neuroleptic-like disruption of the conditioned avoidance response requires destruction of both the mesolimbic and nigrostriatal dopamine systems. *Brain Res*, **303**, 319-329.
- Koob, G.F., Stinus, L. & Le Moal, M. (1981) Hyperactivity and hypoactivity produced by lesions to the mesolimbic dopamine system. *Behav Brain Res*, **3**, 341-359.
- Koob, G.F. & Volkow, N.D. (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 217-238.
- Kordower, J.H., Emborg, M.E., Bloch, J., Ma, S.Y., Chu, Y., Leventhal, L., McBride, J., Chen, E.Y., Palfi, S., Roitberg, B.Z., Brown, W.D., Holden, J.E., Pyzalski, R., Taylor, M.D., Carvey, P., Ling, Z., Trono, D., Hantraye, P., Deglon, N. & Aebischer, P. (2000) Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease. *Science*, **290**, 767-773.
- Kosaka, T., Kosaka, K., Hataguchi, Y., Nagatsu, I., Wu, J.Y., Ottersen, O.P., Storm-Mathisen, J. & Hama, K. (1987) Catecholaminergic neurons containing GABA-like and/or glutamic acid decarboxylase-like immunoreactivities in various brain regions of the rat. *Exp Brain Res*, **66**, 191-210.
- Kovacs, G.G., Kloppel, S., Fischer, I., Dorner, S., Lindeck-Pozza, E., Birner, P., Botefur, I.C., Pilz, P., Volk, B. & Budka, H. (2003) Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. *Neuroreport*, **14**, 73-76.
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P.D., Benazzouz, A., LeBas, J.F., Benabid, A.L. & Pollak, P. (2003) Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, **349**, 1925-1934.
- Krack, P., Fraix, V., Mendes, A., Benabid, A.L. & Pollak, P. (2002) Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, **17 Suppl 3**, S188-197.
- Krack, P., Hariz, M.I., Baunez, C., Guridi, J. & Obeso, J.A. (2010) Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci*, **33**, 474-484.
- Krack, P., Kumar, R., Ardouin, C., Dowsey, P.L., McVicker, J.M., Benabid, A.L. & Pollak, P. (2001) Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*, **16**, 867-875.
- Krack, P., Limousin, P., Benabid, A.L. & Pollak, P. (1997) Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet*, **350**, 1676.
- Krause, M., German, P.W., Taha, S.A. & Fields, H.L. (2010) A pause in nucleus accumbens neuron firing is required to initiate and maintain feeding. *J Neurosci*, **30**, 4746-4756.
- Kroner, S., Rosenkranz, J.A., Grace, A.A. & Barrionuevo, G. (2005) Dopamine modulates excitability of basolateral amygdala neurons in vitro. *J Neurophysiol*, **93**, 1598-1610.
- Kulisevsky, J., Pascual-Sedano, B., Barbanoj, M., Gironell, A., Pagonabarraga, J. & Garcia-Sanchez, C. (2007) Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: A double-blind study. *Mov Disord*, **22**, 62-67.
- Kumar, R., Lozano, A.M., Montgomery, E. & Lang, A.E. (1998) Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*, **13 Suppl 1**, 73-82.
- Kuzis, G., Sabe, L., Tiberti, C., Dorrego, F. & Starkstein, S.E. (1999) Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology*, **52**, 1403-1407.

**L**

---

- Laitinen, L.V., Bergenheim, A.T. & Hariz, M.I. (1992) Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg*, **76**, 53-61.
- Lambeng, N., Hourez, R., Torch, S., Verna, J.-M. & Blum, D. (2002) Mort neuronale dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson. *Médecine sciences*, **18**, 457-466.
- Lammel, S., Hetzel, A., Hackel, O., Jones, I., Liss, B. & Roeper, J. (2008) Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron*, **57**, 760-773.
- Lammers, C.H., Diaz, J., Schwartz, J.C. & Sokoloff, P. (2000) Dopamine D3 receptor gene expression in the shell of nucleus accumbens is increased by chronic antidepressant treatment. *Mol Psychiatry*, **5**, 229.
- Lang, A.E. & Lozano, A.M. (1998) Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*, **339**, 1044-1053.
- Lang, A.E. & Obeso, J.A. (2004) Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol*, **3**, 309-316.
- Laplante, D. (1990) La perte d'auto-activation psychique. *Revue Neurologique*, **146**, 397-404.
- Laplante, D., Baulac, M., Widlocher, D. & Dubois, B. (1984) Pure psychic akinesia with bilateral lesions of basal ganglia. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, **47**, 377-385.
- Larsen, J.P., Worm-Petersen, J., Siden, A., Gordin, A., Reinikainen, K. & Leinonen, M. (2003) The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, **10**, 137-146.
- Lauterbach, E.C., Freeman, A. & Vogel, R.L. (2003) Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*, **16**, 225-233.
- Le Jeune, F., Drapier, D., Bourguignon, A., Peron, J., Mesbah, H., Drapier, S., Sauleau, P., Haegelen, C., Travers, D., Garin, E., Malbert, C.H., Millet, B. & Verin, M. (2009) Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology*, **73**, 1746-1751.
- Le Jeune, F., Peron, J., Grandjean, D., Drapier, S., Haegelen, C., Garin, E., Millet, B. & Verin, M. (2010) Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **37**, 1512-1520.
- Le Moal, M. & Koob, G.F. (2007) Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **17**, 377-393.
- Le Moal, M. & Simon, H. (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*, **71**, 155-234.
- Le Moine, C. & Bloch, B. (1995) D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *J Comp Neurol*, **355**, 418-426.
- Le Moine, C. & Bloch, B. (1996) Expression of the D3 dopamine receptor in peptidergic neurons of the nucleus accumbens: comparison with the D1 and D2 dopamine receptors. *Neuroscience*, **73**, 131-143.
- Leblois, A., Boraud, T., Meissner, W., Bergman, H. & Hansel, D. (2006) Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J Neurosci*, **26**, 3567-3583.
- Lee, D., Rushworth, M.F., Walton, M.E., Watanabe, M. & Sakagami, M. (2007) Functional specialization of the primate frontal cortex during decision making. *J Neurosci*, **27**, 8170-8173.
- Lee, K.H., Roberts, D.W. & Kim, U. (2003) Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on subthalamic neurons: an intracellular study. *Stereotact Funct Neurosurg*, **80**, 32-36.
- Lee, K.W., Kim, Y., Kim, A.M., Helmin, K., Nairn, A.C. & Greengard, P. (2006) Cocaine-induced dendritic spine formation in D1 and D2 dopamine receptor-containing medium spiny neurons in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **103**, 3399-3404.
- Leentjens, A.F., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I.H., Starkstein, S.E., Weintraub, D., Sampaio, C., Poewe, W., Rascol, O., Stebbins, G.T. & Goetz, C.G. (2008) Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*, **23**, 2004-2014.
- Leentjens, A.F., Dujardin, K., Marsh, L., Richard, I.H., Starkstein, S.E. & Martinez-Martin, P. (2011) Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord*, **26**, 407-415.

## Bibliographie

---

- Leentjens, A.F., Koester, J., Fruh, B., Shephard, D.T., Barone, P. & Houben, J.J. (2009) The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther*, **31**, 89-98.
- Leentjens, A.F., Van den Akker, M., Metsemakers, J.F., Lousberg, R. & Verhey, F.R. (2003a) Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*, **18**, 414-418.
- Leentjens, A.F., Vreeling, F.W., Luijckx, G.J. & Verhey, F.R. (2003b) SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, **18**, 552-554.
- Leggio, G.M., Micale, V. & Drago, F. (2008) Increased sensitivity to antidepressants of D3 dopamine receptor-deficient mice in the forced swim test (FST). *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **18**, 271-277.
- Lemke, M.R., Brecht, H.M., Koester, J., Kraus, P.H. & Reichmann, H. (2005) Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **17**, 214-220.
- Levitt, D.R. & Teitelbaum, P. (1975) Somnolence, akinesia, and sensory activation of motivated behavior in the lateral hypothalamic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **72**, 2819-2823.
- Levy, M.L., Cummings, J.L., Fairbanks, L.A., Masterman, D., Miller, B.L., Craig, A.H., Paulsen, J.S. & Litvan, I. (1998) Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **10**, 314-319.
- Levy, R. & Czernecki, V. (2006) Apathy and the basal ganglia. *J Neurol*, **253 Suppl 7**, VII54-61.
- Levy, R. & Dubois, B. (2006) Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*, **16**, 916-928.
- Levy, R., Hazrati, L.N., Herrero, M.T., Vila, M., Hassani, O.K., Mouroux, M., Ruberg, M., Asensi, H., Agid, Y., Feger, J., Obeso, J.A., Parent, A. & Hirsch, E.C. (1997) Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience*, **76**, 335-343.
- Leyton, M., Boileau, I., Benkelfat, C., Diksic, M., Baker, G. & Dagher, A. (2002) Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology*, **27**, 1027-1035.
- Leyton, M., Casey, K.F., Delaney, J.S., Kolivakis, T. & Benkelfat, C. (2005) Cocaine craving, euphoria, and self-administration: a preliminary study of the effect of catecholamine precursor depletion. *Behav Neurosci*, **119**, 1619-1627.
- Leyton, M., Pun, V.K., Benkelfat, C. & Young, S.N. (2003) A new method for rapidly and simultaneously decreasing serotonin and catecholamine synthesis in humans. *J Psychiatry Neurosci*, **28**, 464-467.
- Lhommee, E., Ardouin, C., Klinger, H., Xie, J., Kistner, A., Thobois, S., Pollak, P. & Krack, P. (2007) Improvement in hyperdopaminergic behaviours by subthalamic nucleus (STN) stimulation. *Mov Disord*, **22 Suppl 16**, S167.
- Lhommee, E., Klinger, H., Thobois, S., Schmitt, E., Ardouin, C., Bichon, A., Kistner, A., Fraix, V., Xie, J., Aya Kombo, M., Chabardes, S., Seigneuret, E., Benabid, A.L., Mertens, P., Polo, G., Carnicella, S., Quesada, J.L., Bosson, J.L., Broussolle, E., Pollak, P. & Krack, P. (2012) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*.
- Lhommee, E., Schmitt, E., Bichon, A. & Krack, P. (2011) Apathie et addictions comportementales dans la maladie de Parkinson: l'endroit et l'envers d'une même médaille? *Pratique Neurologique*, **2**, 123-130.
- Lieberman, A. (2006) Depression in Parkinson's disease -- a review. *Acta Neurol Scand*, **113**, 1-8.
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Broussolle, E., Perret, J.E. & Benabid, A.L. (1995a) Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord*, **10**, 672-674.
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J.F., Broussolle, E., Perret, J.E. & Benabid, A.L. (1995b) Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*, **345**, 91-95.
- Lin, L.F., Doherty, D.H., Lile, J.D., Bektesh, S. & Collins, F. (1993) GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*, **260**, 1130-1132.
- Lindgren, H.S. & Dunnett, S.B. (2012) Cognitive dysfunction and depression in Parkinson's disease: what can be learned from rodent models? *Eur J Neurosci*, **35**, 1894-1907.
- Lindvall, O. & Bjorklund, A. (1974) The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. *Acta Physiol Scand Suppl*, **412**, 1-48.
- Lindvall, O., Bjorklund, A. & Divac, I. (1977) Organization of mesencephalic dopamine neurons projecting to neocortex and septum. *Adv Biochem Psychopharmacol*, **16**, 39-46.

## Bibliographie

---

- Lindvall, O., Bjorklund, A. & Skagerberg, G. (1983) Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol*, **14**, 255-260.
- Litt, A., Plassmann, H., Shiv, B. & Rangel, A. (2010) Dissociating valuation and saliency signals during decision-making. *Cereb Cortex*, **21**, 95-102.
- Liu, C.Y., Wang, S.J., Fuh, J.L., Lin, C.H., Yang, Y.Y. & Liu, H.C. (1997) The correlation of depression with functional activity in Parkinson's disease. *J Neurol*, **244**, 493-498.
- Loas, G. & Krystkowiak, P. (2010) The measurement of anhedonia in Parkinson's disease: psychometric properties of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) and the relevance to distinguish anticipatory and consummatory anhedonias. *Mov Disord*, **25**, 523-524; author reply 522.
- Loas, G., Krystkowiak, P. & Godefroy, O. (Accepted) Anhedonia in Parkinson's disease: an overview. *Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Loas, G., Monestes, J.L., Ameller, A., Bubrowszky, M., Yon, V., Wallier, J., Berthoz, S., Corcos, M., Thomas, P. & Gard, D. (2009) Traduction et étude de validation de la version française de l'échelle d'expérience temporelle du plaisir (EETP, Temporal Experience of Pleasure Scale [TEPS], Gard et al., 2006): étude chez 125 étudiants et chez 162 sujets présentant un trouble psychiatrique. *Ann Med Psychol*, **167**, 641-648.
- Lobo, M.K., Covington, H.E., 3rd, Chaudhury, D., Friedman, A.K., Sun, H., Damez-Werno, D., Dietz, D.M., Zaman, S., Koo, J.W., Kennedy, P.J., Mouzon, E., Mogri, M., Neve, R.L., Deisseroth, K., Han, M.H. & Nestler, E.J. (2010) Cell type-specific loss of BDNF signaling mimics optogenetic control of cocaine reward. *Science*, **330**, 385-390.
- Lou, J.S. (2009) Physical and mental fatigue in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging*, **26**, 195-208.
- Lou, J.S., Kearns, G., Oken, B., Sexton, G. & Nutt, J. (2001) Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **16**, 190-196.
- Lu, X.Y., Churchill, L. & Kalivas, P.W. (1997) Expression of D1 receptor mRNA in projections from the forebrain to the ventral tegmental area. *Synapse*, **25**, 205-214.
- Lu, X.Y., Ghasemzadeh, M.B. & Kalivas, P.W. (1998) Expression of D1 receptor, D2 receptor, substance P and enkephalin messenger RNAs in the neurons projecting from the nucleus accumbens. *Neuroscience*, **82**, 767-780.
- Lynd-Balta, E. & Haber, S.N. (1994) The organization of midbrain projections to the striatum in the primate: sensorimotor-related striatum versus ventral striatum. *Neuroscience*, **59**, 625-640.

## M

---

- Magarinos-Ascone, C., Pazo, J.H., Macadar, O. & Buno, W. (2002) High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease. *Neuroscience*, **115**, 1109-1117.
- Mallet, L., Schupbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinnet, E., Czernecki, V., Welter, M.L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y. & Yelnik, J. (2007) Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **104**, 10661-10666.
- Mantz, J., Thierry, A.M. & Glowinski, J. (1989) Effect of noxious tail pinch on the discharge rate of mesocortical and mesolimbic dopamine neurons: selective activation of the mesocortical system. *Brain Res*, **476**, 377-381.
- Marcellino, D., Ferre, S., Casado, V., Cortes, A., Le Foll, B., Mazzola, C., Drago, F., Saur, O., Stark, H., Soriano, A., Barnes, C., Goldberg, S.R., Lluis, C., Fuxe, K. & Franco, R. (2008) Identification of dopamine D1-D3 receptor heteromers. Indications for a role of synergistic D1-D3 receptor interactions in the striatum. *J Biol Chem*, **283**, 26016-26025.
- Maricle, R.A., Nutt, J.G., Valentine, R.J. & Carter, J.H. (1995) Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, **45**, 1757-1760.
- Marin, R.S. (1990) Differential diagnosis and classification of apathy. *The American journal of psychiatry*, **147**, 22-30.
- Marin, R.S. (1991) Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **3**, 243-254.
- Marin, R.S. (1996) Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry*, **1**, 304-314.
- Marin, R.S., Biedrzycki, R.C. & Firinciogullari, S. (1991) Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*, **38**, 143-162.
- Marin, R.S., Fogel, B.S., Hawkins, J., Duffy, J. & Krupp, B. (1995) Apathy: a treatable syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **7**, 23-30.

## Bibliographie

---

- Marinus, J., Leentjens, A.F., Visser, M., Stiggelbout, A.M. & van Hilten, J.J. (2002) Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, **25**, 318-324.
- Marowsky, A., Yanagawa, Y., Obata, K. & Vogt, K.E. (2005) A specialized subclass of interneurons mediates dopaminergic facilitation of amygdala function. *Neuron*, **48**, 1025-1037.
- Marsden, C.D. (1982) The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*, **32**, 514-539.
- Martinot, M., Bragulat, V., Artiges, E., Dolle, F., Hinnen, F., Jouvent, R. & Martinot, J. (2001) Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *The American journal of psychiatry*, **158**, 314-316.
- Matsumoto, M. & Hikosaka, O. (2009) Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, **459**, 837-841.
- Maurice, N., Deniau, J.M., Glowinski, J. & Thierry, A.M. (1999) Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the cortico-nigral circuits. *J Neurosci*, **19**, 4674-4681.
- Maurice, N., Thierry, A.M., Glowinski, J. & Deniau, J.M. (2003) Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci*, **23**, 9929-9936.
- McFarland, K. & Ettenberg, A. (1998) Haloperidol does not affect motivational processes in an operant runway model of food-seeking behavior. *Behav Neurosci*, **112**, 630-635.
- McFarland, N.R. & Haber, S.N. (2002) Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas. *J Neurosci*, **22**, 8117-8132.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L. & Vitek, J.L. (2004a) Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*, **115**, 1239-1248.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Walter, B.L. & Vitek, J.L. (2004b) How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J Clin Neurophysiol*, **21**, 40-50.
- McKinney, W.T., Jr. & Bunney, W.E., Jr. (1969) Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry*, **21**, 240-248.
- Meeusen, R., Smolders, I., Sarre, S., de Meirleir, K., Keizer, H., Serneels, M., Ebinger, G. & Michotte, Y. (1997) Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand*, **159**, 335-341.
- Melchitzky, D.S., Erickson, S.L. & Lewis, D.A. (2006) Dopamine innervation of the monkey mediodorsal thalamus: Location of projection neurons and ultrastructural characteristics of axon terminals. *Neuroscience*, **143**, 1021-1030.
- Mendels, J., Frazer, A., Fitzgerald, R.G., Ramsey, T.A. & Stokes, J.W. (1972) Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of depressed and manic patients. *Science*, **175**, 1380-1382.
- Mendonca, D.A., Menezes, K. & Jog, M.S. (2007) Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*, **22**, 2070-2076.
- Menza, M., Marin, H., Kaufman, K., Mark, M. & Lauritano, M. (2004) Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **16**, 315-319.
- Menza, M.A., Golbe, L.I., Cody, R.A. & Forman, N.E. (1993a) Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology*, **43**, 505-508.
- Menza, M.A., Robertson-Hoffman, D.E. & Bonapace, A.S. (1993b) Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry*, **34**, 465-470.
- Menza, M.A., Sage, J., Marshall, E., Cody, R. & Duvoisin, R. (1990) Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **5**, 148-151.
- Meyer, J.H., Kruger, S., Wilson, A.A., Christensen, B.K., Goulding, V.S., Schaffer, A., Minifie, C., Houle, S., Hussey, D. & Kennedy, S.H. (2001) Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*, **12**, 4121-4125.
- Millan, M.J. (2010) From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D/Dreceptor agonist and alpha2-adrenoceptor antagonist, pibedil, in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Ther*, **128**, 229-273.
- Mink, J.W. (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, **50**, 381-425.
- Mink, J.W. & Thach, W.T. (1993) Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol*, **3**, 950-957.

- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M. & Caron, M.G. (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, **78**, 189-225.
- Miyasaki, J.M., Shannon, K., Voon, V., Ravina, B., Kleiner-Fisman, G., Anderson, K., Shulman, L.M., Gronseth, G. & Weiner, W.J. (2006) Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **66**, 996-1002.
- Miyawaki, E., Lyons, K., Pahwa, R., Troster, A.I., Hubble, J., Smith, D., Busenbark, K., McGuire, D., Michalek, D. & Koller, W.C. (1997) Motor complications of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, **20**, 523-530.
- Mogenson, G.J., Jones, D.L. & Yim, C.Y. (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol*, **14**, 69-97.
- Molina-Luna, K., Pektanovic, A., Rohrich, S., Hertler, B., Schubring-Giese, M., Rioult-Pedotti, M.S. & Luft, A.R. (2009) Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS One*, **4**, e7082.
- Montagu, K.A. (1957) Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature*, **180**, 244-245.
- Montague, P.R., Dayan, P. & Sejnowski, T.J. (1996) A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci*, **16**, 1936-1947.
- Montastruc, J.L., Rascol, O., Senard, J.M. & Rascol, A. (1994) A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.*, **57**, 1034-1038.
- Moore, H., West, A.R. & Grace, A.A. (1999) The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **46**, 40-55.
- Moro, E., Esselink, R.J., Xie, J., Hommel, M., Benabid, A.L. & Pollak, P. (2002) The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*, **59**, 706-713.
- Moro, E., Scerrati, M., Romito, L.M., Roselli, R., Tonali, P. & Albanese, A. (1999) Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*, **53**, 85-90.
- Morrison, S.E. & Salzman, C.D. (2009) The convergence of information about rewarding and aversive stimuli in single neurons. *J Neurosci*, **29**, 11471-11483.
- Moukhles, H., Bosler, O., Bolam, J.P., Vallee, A., Umbriaco, D., Geffard, M. & Doucet, G. (1997) Quantitative and morphometric data indicate precise cellular interactions between serotonin terminals and postsynaptic targets in rat substantia nigra. *Neuroscience*, **76**, 1159-1171.
- Muller, J.C. (1952) Reserpin, the sedative principle of *Rauwolfia serpentina*. . *Benth. Experientia* **8**, 338.
- Myslobodsky, M., Lalonde, F.M. & Hicks, L. (2001) Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol*, **14**, 120-124.

**N**

---

- Nadaud, D., Simon, H., Herman, J.P. & Le Moal, M. (1984) Contributions of the mesencephalic dopaminergic system and the trigeminal sensory pathway to the ventral tegmental aphagia syndrome in rats. *Physiol Behav*, **33**, 879-887.
- Nader, K. & LeDoux, J.E. (1999) Inhibition of the mesoamygdala dopaminergic pathway impairs the retrieval of conditioned fear associations. *Behav Neurosci*, **113**, 891-901.
- Nair-Roberts, R.G., Chatelain-Badie, S.D., Benson, E., White-Cooper, H., Bolam, J.P. & Ungless, M.A. (2008) Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*, **152**, 1024-1031.
- Nambu, A. (2008) Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, **18**, 595-604.
- Nambu, A., Takada, M., Inase, M. & Tokuno, H. (1996) Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci*, **16**, 2671-2683.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y. & Hasegawa, N. (2000) Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol*, **84**, 289-300.
- Nambu, A., Tokuno, H. & Takada, M. (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*, **43**, 111-117.

## Bibliographie

---

- Naneix, F., Marchand, A.R., Di Scala, G., Pape, J.R. & Coutureau, E. (2009) A role for medial prefrontal dopaminergic innervation in instrumental conditioning. *J Neurosci*, **29**, 6599-6606.
- Narang, N. & Wamsley, J.K. (1995) Time dependent changes in DA uptake sites, D1 and D2 receptor binding and mRNA after 6-OHDA lesions of the medial forebrain bundle in the rat brain. *Journal of chemical neuroanatomy*, **9**, 41-53.
- Nauta, W.J., Smith, G.P., Faull, R.L. & Domesick, V.B. (1978) Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*, **3**, 385-401.
- Navailles, S., Bioulac, B., Gross, C. & De Deurwaerdere, P. (2010) Serotonergic neurons mediate ectopic release of dopamine induced by L-DOPA in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, **38**, 136-143.
- Negre-Pages, L., Grandjean, H., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J.L., Fourrier, A., Lepine, J.P. & Rascol, O. (2010) Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectionnal DoPaMiP study. *Mov Disord*, **25**, 157-166.
- Newman-Tancredi, A., Cussac, D., Brocco, M., Rivet, J.M., Chaput, C., Touzard, M., Pasteau, V. & Millan, M.J. (2001) Dopamine D2 receptor-mediated G-protein activation in rat striatum: functional autoradiography and influence of unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra. *Brain Res*, **920**, 41-54.
- Nguyen, J.P. & Degos, J.D. (1993) Thalamic stimulation and proximal tremor. A specific target in the nucleus ventrointermedius thalami. *Arch Neurol*, **50**, 498-500.
- Ni, Z., Bouali-Benazzouz, R., Gao, D., Benabid, A.L. & Benazzouz, A. (2000) Changes in the firing pattern of globus pallidus neurons after the degeneration of nigrostriatal pathway are mediated by the subthalamic nucleus in the rat. *Eur J Neurosci*, **12**, 4338-4344.
- Nicola, S.M. (2007) The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology (Berl)*, **191**, 521-550.
- Nicola, S.M. (2010) The flexible approach hypothesis: unification of effort and cue-responding hypotheses for the role of nucleus accumbens dopamine in the activation of reward-seeking behavior. *J Neurosci*, **30**, 16585-16600.
- Nicola, S.M., Surmeier, J. & Malenka, R.C. (2000) Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu Rev Neurosci*, **23**, 185-215.
- Nieoullon, A. (2002) Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol*, **67**, 53-83.
- Nieoullon, A. & Coquerel, A. (2003) Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol*, **16 Suppl 2**, S3-9.
- Nissenbaum, H., Quinn, N.P., Brown, R.G., Toone, B., Gotham, A.M. & Marsden, C.D. (1987) Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med*, **17**, 899-904.
- Nowakowska, E., Kus, K., Chodera, A. & Rybakowski, J. (2001) Investigating potential anxiolytic, antidepressant and memory enhancing activity of deprenyl. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, **52**, 863-873.
- 
- O**
- 
- O'Donnell, P., Lavin, A., Enquist, L.W., Grace, A.A. & Card, J.P. (1997) Interconnected parallel circuits between rat nucleus accumbens and thalamus revealed by retrograde transynaptic transport of pseudorabies virus. *J Neurosci*, **17**, 2143-2167.
- O'Sullivan, S.S., Wu, K., Politis, M., Lawrence, A.D., Evans, A.H., Bose, S.K., Djamshidian, A., Lees, A.J. & Piccini, P. (2011) Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain*, **134**, 969-978.
- Oades, R.D. (1987) Attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD): the contribution of catecholaminergic activity. *Prog Neurobiol*, **29**, 365-391.
- Oades, R.D., Taghzouti, K., Rivet, J.M., Simon, H. & Le Moal, M. (1986) Locomotor activity in relation to dopamine and noradrenaline in the nucleus accumbens, septal and frontal areas: a 6-hydroxydopamine study. *Neuropsychobiology*, **16**, 37-42.
- Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M., Marin, C., Alonso, F., Zamarbide, I., Lanciego, J.L. & Rodriguez-Diaz, M. (2004) The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology*, **62**, S17-30.
- Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M.C., Benitez-Temino, B., Blesa, F.J., Guridi, J., Marin, C. & Rodriguez, M. (2008) Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*, **23 Suppl 3**, S548-559.

## Bibliographie

---

- Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M.C., Rodriguez, M., DeLong, M.R. & Olanow, C.W. (2000) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol*, **47**, S22-32; discussion S32-24.
- Olanow, C.W. & Koller, W.C. (1998) An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *American Academy of Neurology. Neurology*, **50**, S1-57.
- Olanow, C.W., Obeso, J.A. & Stocchi, F. (2006) Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol*, **5**, 677-687.
- Olanow, C.W., Stern, M.B. & Sethi, K. (2009) The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, **72**, S1-136.
- Olds, J. (1977) *Drives and Reinforcements. Behavioral Studies of Hypothalamic Functions*, New York.
- Olds, J. & Milner, P. (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, **47**, 419-427.
- Olsson, M., Nikkhah, G., Bentlage, C. & Bjorklund, A. (1995) Forelimb akinesia in the rat Parkinson model: differential effects of dopamine agonists and nigral transplants as assessed by a new stepping test. *J Neurosci*, **15**, 3863-3875.
- Otake, K. & Nakamura, Y. (1998) Single midline thalamic neurons projecting to both the ventral striatum and the prefrontal cortex in the rat. *Neuroscience*, **86**, 635-649.
- Overstreet, D.H. (2012) Modeling depression in animal models. *Methods Mol Biol*, **829**, 125-144.

## P

---

- Padoa-Schioppa, C. (2007) Orbitofrontal cortex and the computation of economic value. *Ann N Y Acad Sci*, **1121**, 232-253.
- Pahwa, R., Stacy, M.A., Factor, S.A., Lyons, K.E., Stocchi, F., Hersh, B.P., Elmer, L.W., Truong, D.D. & Earl, N.L. (2007) Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*, **68**, 1108-1115.
- Paladini, C.A., Robinson, S., Morikawa, H., Williams, J.T. & Palmiter, R.D. (2003) Dopamine controls the firing pattern of dopamine neurons via a network feedback mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**, 2866-2871.
- Palmiter, R.D. (2008) Dopamine signaling in the dorsal striatum is essential for motivated behaviors: lessons from dopamine-deficient mice. *Ann N Y Acad Sci*, **1129**, 35-46.
- Pan, W.X. & Hyland, B.I. (2005) Pedunculopontine tegmental nucleus controls conditioned responses of midbrain dopamine neurons in behaving rats. *J Neurosci*, **25**, 4725-4732.
- Papp, M. & Bal, A. (1987) Separation of the motivational and motor consequences of 6-hydroxydopamine lesions of the mesolimbic or nigrostriatal system in rats. *Behav Brain Res*, **23**, 221-229.
- Papp, M., Klimek, V. & Willner, P. (1994) Parallel changes in dopamine D2 receptor binding in limbic forebrain associated with chronic mild stress-induced anhedonia and its reversal by imipramine. *Psychopharmacology (Berl)*, **115**, 441-446.
- Parent, A. & Cicchetti, F. (1998) The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord*, **13**, 199-202.
- Paulus, W. & Jellinger, K. (1991) The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, **50**, 743-755.
- Paxinos, G. & Watson, C. (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Elsevier Academic Press, San Diego.
- Paxinos, G. & Watson, C. (2005) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Elsevier Academic Press, San Diego.
- Pearce, R.K., Jackson, M., Smith, L., Jenner, P. & Marsden, C.D. (1995) Chronic L-DOPA administration induces dyskinesias in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Mov Disord*, **10**, 731-740.
- Pecina, S., Berridge, K.C. & Parker, L.A. (1997) Pimozide does not shift palatability: separation of anhedonia from sensorimotor suppression by taste reactivity. *Pharmacol Biochem Behav*, **58**, 801-811.
- Pecina, S., Cagniard, B., Berridge, K.C., Aldridge, J.W. & Zhuang, X. (2003) Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. *J Neurosci*, **23**, 9395-9402.
- Pedersen, K.F., Alves, G., Aarsland, D. & Larsen, J.P. (2009a) Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **80**, 1279-1282.

- Pedersen, K.F., Alves, G., Bronnick, K., Aarsland, D., Tysnes, O.B. & Larsen, J.P. (2009b) Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol*, **257**, 217-223.
- Pennartz, C.M., Berke, J.D., Graybiel, A.M., Ito, R., Lansink, C.S., van der Meer, M., Redish, A.D., Smith, K.S. & Voorn, P. (2009) Corticostriatal Interactions during Learning, Memory Processing, and Decision Making. *J Neurosci*, **29**, 12831-12838.
- Perachon, S., Schwartz, J.C. & Sokoloff, P. (1999) Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D1, D2 and D3 receptors. *Eur J Pharmacol*, **366**, 293-300.
- Perese, D.A., Ulman, J., Viola, J., Ewing, S.E. & Bankiewicz, K.S. (1989) A 6-hydroxydopamine-induced selective parkinsonian rat model. *Brain Res*, **494**, 285-293.
- Perreault, M.L., Hasbi, A., Alijaniam, M., Fan, T., Varghese, G., Fletcher, P.J., Seeman, P., O'Dowd, B.F. & George, S.R. (2010) The dopamine D1-D2 receptor heteromer localizes in dynorphin/enkephalin neurons: increased high affinity state following amphetamine and in schizophrenia. *J Biol Chem*, **285**, 36625-36634.
- Perreault, M.L., Hasbi, A., O'Dowd, B.F. & George, S.R. (2011) The dopamine d1-d2 receptor heteromer in striatal medium spiny neurons: evidence for a third distinct neuronal pathway in Basal Ganglia. *Front Neuroanat*, **5**, 31.
- Persico, A.M. & Catalano, M. (1998) Lack of association between dopamine transporter gene polymorphisms and delusional disorder. *Am J Med Genet*, **81**, 163-165.
- Peyron, C., Luppi, P.H., Kitahama, K., Fort, P., Hermann, D.M. & Jouvet, M. (1995) Origin of the dopaminergic innervation of the rat dorsal raphe nucleus. *Neuroreport*, **6**, 2527-2531.
- Pezze, M.A. & Feldon, J. (2004) Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol*, **74**, 301-320.
- Phillips, A.G., Ahn, S. & Floresco, S.B. (2004) Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. *J Neurosci*, **24**, 547-553.
- Phillipson, O.T. (1979a) The cytoarchitecture of the interfascicular nucleus and ventral tegmental area of Tsai in the rat. *J Comp Neurol*, **187**, 85-98.
- Phillipson, O.T. (1979b) A Golgi study of the ventral tegmental area of Tsai and interfascicular nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, **187**, 99-115.
- Pluck, G.C. & Brown, R.G. (2002a) Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **73**, 636-642.
- Pluck, G.C. & Brown, R.R. (2002b) Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **73**, 636-642.
- Poewe, W. (2008) Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, **15 Suppl 1**, 14-20.
- Poewe, W., Gerstenbrand, F., Ransmayr, G. & Ploer, S. (1983) Premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm Suppl*, **19**, 215-224.
- Poewe, W.H. (1994) Clinical aspects of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, **44**, S6-9.
- Poirier, L.J., Giguere, M. & Marchand, R. (1983) Comparative morphology of the substantia nigra and ventral tegmental area in the monkey, cat and rat. *Brain research bulletin*, **11**, 371-397.
- Pollak, P., Benabid, A.L., Gross, C., Gao, D.M., Laurent, A., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Gentil, M. & Perret, J. (1993) [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*, **149**, 175-176.
- Pollak, P., Benabid, A.L., Limousin, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J.F. & Perret, J. (1996) Subthalamic nucleus stimulation alleviates akinesia and rigidity in parkinsonian patients. *Adv Neurol*, **69**, 591-594.
- Pontone, G.M., Williams, J.R., Anderson, K.E., Chase, G., Goldstein, S.A., Grill, S., Hirsch, E.S., Lehmann, S., Little, J.T., Margolis, R.L., Rabins, P.V., Weiss, H.D. & Marsh, L. (2009) Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, **24**, 1333-1338.
- Popik, P. (1999) Preclinical pharmacology of citalopram. *J Clin Psychopharmacol*, **19**, 4S-22S.
- Porat, O., Cohen, O.S., Schwartz, R. & Hassin-Baer, S. (2009) Association of preoperative symptom profile with psychiatric symptoms following subthalamic nucleus stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **21**, 398-405.
- Porrino, L.J. & Goldman-Rakic, P.S. (1982) Brainstem innervation of prefrontal and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey revealed by retrograde transport of HRP. *J Comp Neurol*, **205**, 63-76.
- Porsolt, R.D., Bertin, A., Blavet, N., Deniel, M. & Jalfre, M. (1979) Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *Eur J Pharmacol*, **57**, 201-210.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M. & Jalfre, M. (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, **266**, 730-732.

Prensa, L. & Parent, A. (2001) The nigrostriatal pathway in the rat: A single-axon study of the relationship between dorsal and ventral tier nigral neurons and the striosome/matrix striatal compartments. *J Neurosci*, **21**, 7247-7260.

Puglisi-Allegra, S. & Cabib, S. (1988) Pharmacological evidence for a role of D2 dopamine receptors in the defensive behavior of the mouse. *Behav Neural Biol*, **50**, 98-111.

**R**

---

Rajput, A.H., Fenton, M., Birdi, S. & Macaulay, R. (1997) Is levodopa toxic to human substantia nigra? *Mov Disord*, **12**, 634-638.

Ramnani, N. & Owen, A.M. (2004) Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature reviews. Neuroscience*, **5**, 184-194.

Rankin, M.L. & Sibley, D.R. (2010) Constitutive phosphorylation by protein kinase C regulates D1 dopamine receptor signaling. *J Neurochem*, **115**, 1655-1667.

Rascol, O., Brooks, D.J., Korczyn, A.D., De Deyn, P.P., Clarke, C.E. & Lang, A.E. (2000) A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*, **342**, 1484-1491.

Rascol, O., Brooks, D.J., Korczyn, A.D., De Deyn, P.P., Clarke, C.E., Lang, A.E. & Abdalla, M. (2006) Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord*, **21**, 1844-1850.

Ravel, S., Legallet, E. & Apicella, P. (1999) Tonically active neurons in the monkey striatum do not preferentially respond to appetitive stimuli. *Exp Brain Res*, **128**, 531-534.

Reavill, C., Boyfield, I., Coldwell, M. & Nelson, P. (2000) Comparative pharmacological study of ropinirole (SKF-101468) and its metabolites in rats. *J Pharm Pharmacol*, **52**, 1129-1135.

Redgrave, P. & Gurney, K. (2006) The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nature reviews. Neuroscience*, **7**, 967-975.

Redgrave, P., Prescott, T.J. & Gurney, K. (1999) The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, **89**, 1009-1023.

Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M.C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M.R. & Obeso, J.A. (2010) Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature reviews. Neuroscience*, **11**, 760-772.

Refojo, D., Schweizer, M., Kuehne, C., Ehrenberg, S., Thoeringer, C., Vogl, A.M., Dedic, N., Schumacher, M., von Wolff, G., Avrabos, C., Touma, C., Engblom, D., Schutz, G., Nave, K.A., Eder, M., Wotjak, C.T., Sillaber, I., Holsboer, F., Wurst, W. & Deussing, J.M. (2011) Glutamatergic and dopaminergic neurons mediate anxiogenic and anxiolytic effects of CRHR1. *Science*, **333**, 1903-1907.

Reijnders, J.S., Ehrt, U., Weber, W.E., Aarsland, D. & Leentjens, A.F. (2008) A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **23**, 183-189; quiz 313.

Rektorova, I., Balaz, M., Svatova, J., Zarubova, K., Honig, I., Dostal, V., Sedlackova, S., Nestrasil, I., Mastik, J., Bares, M., Veliskova, J. & Dusek, L. (2008) Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. *Clin Neuropharmacol*, **31**, 261-266.

Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N. & Brooks, D. (2005) Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, **128**, 1314-1322.

Renard, C.E., Fiocco, A.J., Clenet, F., Hascoet, M. & Bourin, M. (2001) Is dopamine implicated in the antidepressant-like effects of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test? *Psychopharmacology (Berl)*, **159**, 42-50.

Richard, I.H. (2005) Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, **96**, 42-55.

Richard, I.H. (2007) Depression and apathy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, **7**, 295-301.

Richard, I.H., Justus, A.W. & Kurlan, R. (2001) Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **13**, 35-41.

Richard, I.H., Schiffer, R.B. & Kurlan, R. (1996) Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **8**, 383-392.

Richardson, N.R. & Gratton, A. (1996) Behavior-relevant changes in nucleus accumbens dopamine transmission elicited by food reinforcement: an electrochemical study in rat. *J Neurosci*, **16**, 8160-8169.

- Richardson, N.R. & Roberts, D.C. (1996) Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *J Neurosci Methods*, **66**, 1-11.
- Rieu, I., Chereau, I., Ardouin, C., Pereira, B., De Chazeron, I. & Tison, F. (2012) Mood and behavioural evaluation in Parkinson's disease - Validation of a new scale. *Parkinsonism and Related Disorders*, **18**, Abstract CD 1.062.
- Rizzone, M., Lanotte, M., Bergamasco, B., Tavella, A., Torre, E., Faccani, G., Melcarne, A. & Lopiano, L. (2001) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **71**, 215-219.
- Robbins, T.W. (2002) The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)*, **163**, 362-380.
- Robbins, T.W. & Arnsten, A.F. (2009) The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci*, **32**, 267-287.
- Robbins, T.W. & Everitt, B.J. (2007) A role for mesencephalic dopamine in activation: commentary on Berridge (2006). *Psychopharmacology (Berl)*, **191**, 433-437.
- Roberts, D.C. & Koob, G.F. (1982) Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, **17**, 901-904.
- Robertson, G.S. & Jian, M. (1995) D1 and D2 dopamine receptors differentially increase Fos-like immunoreactivity in accumbal projections to the ventral pallidum and midbrain. *Neuroscience*, **64**, 1019-1034.
- Robinson, S., Rainwater, A.J., Hnasko, T.S. & Palmiter, R.D. (2007) Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)*, **191**, 567-578.
- Rodgers, R.J., Johnson, N.J., Champion, A.J. & Mills, S. (1996) Modulation of plus-maze behaviour in mice by the preferential D3-receptor agonist 7-OH-DPAT. *Pharmacol Biochem Behav*, **54**, 79-84.
- Rodgers, R.J., Nikulina, E.M. & Cole, J.C. (1994) Dopamine D1 and D2 receptor ligands modulate the behaviour of mice in the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav*, **49**, 985-995.
- Roesch, M.R. & Olson, C.R. (2004) Neuronal activity related to reward value and motivation in primate frontal cortex. *Science*, **304**, 307-310.
- Rogers, D.C., Costall, B., Domeney, A.M., Gerrard, P.A., Greener, M., Kelly, M.E., Hagan, J.J. & Hunter, A.J. (2000) Anxiolytic profile of ropinirole in the rat, mouse and common marmoset. *Psychopharmacology (Berl)*, **151**, 91-97.
- Rogoz, Z., Skuza, G. & Klodzinska, A. (2004) Anxiolytic- and antidepressant-like effects of 7-OH-DPAT, preferential dopamine D3 receptor agonist, in rats. *Polish journal of pharmacology*, **56**, 519-526.
- Roitman, M.F., Wheeler, R.A., Wightman, R.M. & Carelli, R.M. (2008) Real-time chemical responses in the nucleus accumbens differentiate rewarding and aversive stimuli. *Nat Neurosci*, **11**, 1376-1377.
- Rommelfanger, K.S., Edwards, G.L., Freeman, K.G., Liles, L.C., Miller, G.W. & Weinschenker, D. (2007) Norepinephrine loss produces more profound motor deficits than MPTP treatment in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **104**, 13804-13809.
- Rondou, P., Haegeman, G. & Van Craenenbroeck, K. (2010) The dopamine D4 receptor: biochemical and signalling properties. *Cell Mol Life Sci*, **67**, 1971-1986.
- Roy, A., De Jong, J. & Linnoila, M. (1989) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A 5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, **46**, 609-612.
- Rudebeck, P.H., Walton, M.E., Smyth, A.N., Bannerman, D.M. & Rushworth, M.F. (2006) Separate neural pathways process different decision costs. *Nat Neurosci*, **9**, 1161-1168.
- Russell, V.A., de Villiers, A.S., Sagvolden, T., Lamm, M.C. & Taljaard, J.J. (2000) Methylphenidate affects striatal dopamine differently in an animal model for attention-deficit/hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Brain research bulletin*, **53**, 187-192.

**S**

---

- Salamone, J.D. (2002) Functional significance of nucleus accumbens dopamine: behavior, pharmacology and neurochemistry. *Behav Brain Res*, **137**, 1.
- Salamone, J.D. (2007) Functions of mesolimbic dopamine: changing concepts and shifting paradigms. *Psychopharmacology (Berl)*, **191**, 389.
- Salamone, J.D. & Correa, M. (2002) Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behav Brain Res*, **137**, 3-25.

- Salamone, J.D., Correa, M., Farrar, A. & Mingote, S.M. (2007) Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)*, **191**, 461-482.
- Salamone, J.D., Correa, M., Mingote, S. & Weber, S.M. (2003) Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *J Pharmacol Exp Ther*, **305**, 1-8.
- Salamone, J.D., Cousins, M.S. & Bucher, S. (1994) Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain Res*, **65**, 221-229.
- Salamone, J.D., Kurth, P., McCullough, L.D. & Sokolowski, J.D. (1995) The effects of nucleus accumbens dopamine depletions on continuously reinforced operant responding: contrasts with the effects of extinction. *Pharmacol Biochem Behav*, **50**, 437-443.
- Samii, A., Nutt, J.G. & Ransom, B.R. (2004) Parkinson's disease. *Lancet*, **363**, 1783-1793.
- Sampaio-Maia, B., Serrao, M.P. & Soares-da-Silva, P. (2001) Regulatory pathways and uptake of L-DOPA by capillary cerebral endothelial cells, astrocytes, and neuronal cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, **280**, C333-342.
- Sanchez-Gonzalez, M.A., Garcia-Cabezas, M.A., Rico, B. & Cavada, C. (2005) The primate thalamus is a key target for brain dopamine. *J Neurosci*, **25**, 6076-6083.
- Santini, E., Valjent, E. & Fisone, G. (2008) Parkinson's disease: levodopa-induced dyskinesia and signal transduction. *FEBS J*, **275**, 1392-1399.
- Satoh, T., Nakai, S., Sato, T. & Kimura, M. (2003) Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J Neurosci*, **23**, 9913-9923.
- Savasta, M., Carcenac, C. & Boulet, S. (2011) Mechanisms of High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: From Local to Distal Effects on the Basal Ganglia Network. In Rana, A.Q. (ed) *Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease*. In Tech, Rijeka-Croatia, pp. 211-232.
- Savasta, M., Dubois, A., Benavides, J. & Scatton, B. (1986a) Different neuronal location of [<sup>3</sup>H]SCH 23390 binding sites in pars reticulata and pars compacta of the substantia nigra in the rat. *Neurosci Lett*, **72**, 265-271.
- Savasta, M., Dubois, A., Benavides, J. & Scatton, B. (1988) Different plasticity changes in D1 and D2 receptors in rat striatal subregions following impairment of dopaminergic transmission. *Neurosci Lett*, **85**, 119-124.
- Savasta, M., Dubois, A., Feuerstein, C., Manier, M. & Scatton, B. (1987) Denervation supersensitivity of striatal D2 dopamine receptors is restricted to the ventro- and dorsolateral regions of the striatum. *Neurosci Lett*, **74**, 180-186.
- Savasta, M., Dubois, A. & Scatton, B. (1986b) Autoradiographic localization of D1 dopamine receptors in the rat brain with [<sup>3</sup>H]SCH 23390. *Brain Res*, **375**, 291-301.
- Scatton, B., Dennis, T., L'Heureux, R., Monfort, J.C., Duyckaerts, C. & Javoy-Agid, F. (1986) Degeneration of noradrenergic and serotonergic but not dopaminergic neurones in the lumbar spinal cord of parkinsonian patients. *Brain Res*, **380**, 181-185.
- Scherman, D., Desnos, C., Darchen, F., Pollak, P., Javoy-Agid, F. & Agid, Y. (1989) Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. *Ann Neurol*, **26**, 551-557.
- Schiffer, R.B., Kurlan, R., Rubin, A. & Boer, S. (1988) Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *The American journal of psychiatry*, **145**, 1020-1022.
- Schmidt, L., d'Arc, B.F., Lafargue, G., Galanaud, D., Czerniecki, V., Grabli, D., Schupbach, M., Hartmann, A., Levy, R., Dubois, B. & Pessiglione, M. (2008) Disconnecting force from money: effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain*, **131**, 1303-1310.
- Schmidt, L., Lebreton, M., Clery-Melin, M.L., Daunizeau, J. & Pessiglione, M. (2012) Neural mechanisms underlying motivation of mental versus physical effort. *PLoS biology*, **10**, e1001266.
- Schoenbaum, G., Roesch, M.R., Stalnaker, T.A. & Takahashi, Y.K. (2009) A new perspective on the role of the orbitofrontal cortex in adaptive behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*, **10**, 885-892.
- Scholtissen, B., Deumens, R., Leentjens, A.F., Schmitz, C., Blokland, A., Steinbusch, H.W. & Prickaerts, J. (2006) Functional investigations into the role of dopamine and serotonin in partial bilateral striatal 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Pharmacol Biochem Behav*, **83**, 175-185.
- Schrag, A., Jahanshahi, M. & Quinn, N. (2000) What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **69**, 308-312.
- Schultz, W. (1982) Depletion of dopamine in the striatum as an experimental model of Parkinsonism: direct effects and adaptive mechanisms. *Prog Neurobiol*, **18**, 121-166.

## Bibliographie

---

- Schultz, W. (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol*, **7**, 191-197.
- Schultz, W. (1998a) The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Adv Pharmacol*, **42**, 686-690.
- Schultz, W. (1998b) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*, **80**, 1-27.
- Schultz, W. (2007) Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, **30**, 259-288.
- Schultz, W. (2010) Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav Brain Funct*, **6**, 24.
- Schultz, W. & Romo, R. (1990) Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioral reactions. *J Neurophysiol*, **63**, 607-624.
- Schultz, W., Tremblay, L. & Hollerman, J.R. (2003) Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *Trends Neurosci*, **26**, 321-328.
- Schuurman, P.R., Bosch, D.A., Bossuyt, P.M., Bonsel, G.J., van Someren, E.J., de Bie, R.M., Merkus, M.P. & Speelman, J.D. (2000) A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*, **342**, 461-468.
- Schwartz, R.K. & Huston, J.P. (1996a) The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Prog Neurobiol*, **50**, 275-331.
- Schwartz, R.K. & Huston, J.P. (1996b) Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of meso-striatal dopamine neurons and their physiological sequelae. *Prog Neurobiol*, **49**, 215-266.
- Schwartz, J.C., Diaz, J., Bordet, R., Griffon, N., Perachon, S., Pilon, C., Ridray, S. & Sokoloff, P. (1998) Functional implications of multiple dopamine receptor subtypes: the D1/D3 receptor coexistence. *Brain Res Brain Res Rev*, **26**, 236-242.
- Scibilia, R.J., Lachowicz, J.E. & Kilts, C.D. (1992) Topographic nonoverlapping distribution of D1 and D2 dopamine receptors in the amygdaloid nuclear complex of the rat brain. *Synapse*, **11**, 146-154.
- Seeman, P. (2006) Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets*, **10**, 515-531.
- Segal, D.S., Kuczenski, R., O'Neil, M.L., Melega, W.P. & Cho, A.K. (2005) Prolonged exposure of rats to intravenous methamphetamine: behavioral and neurochemical characterization. *Psychopharmacology (Berl)*, **180**, 501-512.
- Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S.H., Katzenschlager, R., Hametner, E.M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C.G. & Sampaio, C. (2011) The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, **26 Suppl 3**, S42-80.
- Shimazu, S., Minami, A., Kusumoto, H. & Yoneda, F. (2005) Antidepressant-like effects of selegiline in the forced swim test. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **15**, 563-571.
- Shuen, J.A., Chen, M., Gloss, B. & Calakos, N. (2008) *Drd1a-tdTomato* BAC transgenic mice for simultaneous visualization of medium spiny neurons in the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *J Neurosci*, **28**, 2681-2685.
- Sibley, D.R. (1999) New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **39**, 313-341.
- Sienkiewicz-Jarosz, H., Scinska, A., Kuran, W., Ryglewicz, D., Rogowski, A., Wrobel, E., Korkosz, A., Kukwa, A., Kostowski, W. & Bienkowski, P. (2005) Taste responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76**, 40-46.
- Simmons, D.A. & Neill, D.B. (2009) Functional interaction between the basolateral amygdala and the nucleus accumbens underlies incentive motivation for food reward on a fixed ratio schedule. *Neuroscience*, **159**, 1264-1273.
- Skapinakis, P., Bakola, E., Salanti, G., Lewis, G., Kyritsis, A.P. & Mavreas, V. (2010) Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*, **10**, 49.
- Skirboll, L.R., Grace, A.A. & Bunney, B.S. (1979) Dopamine auto- and postsynaptic receptors: electrophysiological evidence for differential sensitivity to dopamine agonists. *Science*, **206**, 80-82.
- Small, D.M., Gregory, M.D., Mak, Y.E., Gitelman, D., Mesulam, M.M. & Parrish, T. (2003) Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron*, **39**, 701-711.
- Smialowska, M., Bajkowska, M., Prezewlocka, B., Maj, M., Turchan, J. & Przewlocki, R. (1999) Effect of 6-hydroxydopamine on neuropeptide Y and corticotropin-releasing factor expression in rat amygdala. *Neuroscience*, **94**, 1125-1132.

## Bibliographie

---

- Smith, S.R., Prosser, W.A., Donahue, D.J., Morgan, M.E., Anderson, C.M. & Shanahan, W.R. (2009) Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)*, **17**, 494-503.
- Smith, S.R., Weissman, N.J., Anderson, C.M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., Bays, H. & Shanahan, W.R. (2010) Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*, **363**, 245-256.
- Smith, Y., Raju, D.V., Pare, J.F. & Sidibe, M. (2004) The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci*, **27**, 520-527.
- Snyder, G.L., Keller, R.W., Jr. & Zigmond, M.J. (1990) Dopamine efflux from striatal slices after intracerebral 6-hydroxydopamine: evidence for compensatory hyperactivity of residual terminals. *J Pharmacol Exp Ther*, **253**, 867-876.
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Deneve, C., Destee, A. & Defebure, L. (2006) The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **77**, 579-584.
- Sokoloff, P., Diaz, J., Le Foll, B., Guillin, O., Leriche, L., Bezard, E. & Gross, C. (2006) The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, **5**, 25-43.
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., Andrieux, M., Besancon, R., Pilon, C., Bouthenet, M.L., Souil, E. & Schwartz, J.C. (1992) Localization and function of the D3 dopamine receptor. *Arzneimittelforschung*, **42**, 224-230.
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., Bouthenet, M.L. & Schwartz, J.C. (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*, **347**, 146-151.
- Somerville, E.M., Horwood, J.M., Lee, M.D., Kennett, G.A. & Clifton, P.G. (2007) 5-HT(2C) receptor activation inhibits appetitive and consummatory components of feeding and increases brain c-fos immunoreactivity in mice. *Eur J Neurosci*, **25**, 3115-3124.
- Song, C. & Leonard, B.E. (2005) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*, **29**, 627-647.
- Stahl, K., Mylonakou, M.N., Skare, O., Amiry-Moghaddam, M. & Torp, R. (2011) Cytoprotective effects of growth factors: BDNF more potent than GDNF in an organotypic culture model of Parkinson's disease. *Brain Res*, **1378**, 105-118.
- Stanic, D., Finkelstein, D.I., Bourke, D.W., Drago, J. & Horne, M.K. (2003) Timecourse of striatal re-innervation following lesions of dopaminergic SNpc neurons of the rat. *Eur J Neurosci*, **18**, 1175-1188.
- Stanwood, G.D., Artymyshyn, R.P., Kung, M.P., Kung, H.F., Lucki, I. & McGonigle, P. (2000) Quantitative autoradiographic mapping of rat brain dopamine D3 binding with [(125)I]7-OH-PIPAT: evidence for the presence of D3 receptors on dopaminergic and nondopaminergic cell bodies and terminals. *J Pharmacol Exp Ther*, **295**, 1223-1231.
- Starkstein, S.E. & Brockman, S. (2011) Apathy and Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*, **13**, 267-273.
- Starkstein, S.E., Ingram, L., Garau, M.L. & Mizrahi, R. (2005) On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76**, 1070-1074.
- Starkstein, S.E. & Leentjens, A.F. (2008) The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **79**, 1088-1092.
- Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Preziosi, T.J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R. & Robinson, R.G. (1992) Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **4**, 134-139.
- Stein, M.B., Heuser, I.J., Juncos, J.L. & Uhde, T.W. (1990) Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *The American journal of psychiatry*, **147**, 217-220.
- Steiner, H., Fuchs, S. & Accili, D. (1997) D3 dopamine receptor-deficient mouse: evidence for reduced anxiety. *Physiol Behav*, **63**, 137-141.
- Steinfels, G.F., Heym, J., Strecker, R.E. & Jacobs, B.L. (1983) Response of dopaminergic neurons in cat to auditory stimuli presented across the sleep-waking cycle. *Brain Res*, **277**, 150-154.
- Stenager, E.N., Wermuth, L., Stenager, E. & Boldsen, J. (1994) Suicide in patients with Parkinson's disease. An epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand*, **90**, 70-72.
- Stern, M.B. (2004) The preclinical detection of Parkinson's disease: ready for prime time? *Ann Neurol*, **56**, 169-171.
- Strecker, R.E. & Jacobs, B.L. (1985) Substantia nigra dopaminergic unit activity in behaving cats: effect of arousal on spontaneous discharge and sensory evoked activity. *Brain Res*, **361**, 339-350.
- Stricker, E.M. & Zigmond, M.J. (1984) Brain catecholamines and the central control of food intake. *International journal of obesity*, **8 Suppl 1**, 39-50.

- Strutt, A.M., Simpson, R., Jankovic, J. & York, M.K. (2012) Changes in cognitive-emotional and physiological symptoms of depression following STN-DBS for the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, **19**, 121-127.
- Su, C.Y., Menuz, K. & Carlson, J.R. (2009) Olfactory perception: receptors, cells, and circuits. *Cell*, **139**, 45-59.
- Suaud-Chagny, M.F., Dugast, C., Chergui, K., Msghina, M. & Gonon, F. (1995) Uptake of dopamine released by impulse flow in the rat mesolimbic and striatal systems in vivo. *J Neurochem*, **65**, 2603-2611.
- Sun, M., Kong, L., Wang, X., Lu, X.G., Gao, Q. & Geller, A.I. (2005) Comparison of the capability of GDNF, BDNF, or both, to protect nigrostriatal neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*, **1052**, 119-129.
- Sunahara, R.K., Guan, H.C., O'Dowd, B.F., Seeman, P., Laurier, L.G., Ng, G., George, S.R., Torchia, J., Van Tol, H.H. & Niznik, H.B. (1991) Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature*, **350**, 614-619.
- Surmeier, D.J., Shen, W., Day, M., Gertler, T., Chan, S., Tian, X. & Plotkin, J.L. (2010) The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits. *Prog Brain Res*, **183**, 149-167.
- Swanson, L.W. (1982) The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain research bulletin*, **9**, 321-353.

**T**

---

- Tadaiesky, M.T., Dombrowski, P.A., Figueiredo, C.P., Cargnin-Ferreira, E., Da Cunha, C. & Takahashi, R.N. (2008) Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, **156**, 830-840.
- Taghzouti, K., Louilot, A., Herman, J.P., Le Moal, M. & Simon, H. (1985a) Alternation behavior, spatial discrimination, and reversal disturbances following 6-hydroxydopamine lesions in the nucleus accumbens of the rat. *Behav Neural Biol*, **44**, 354-363.
- Taghzouti, K., Simon, H., Louilot, A., Herman, J.P. & Le Moal, M. (1985b) Behavioral study after local injection of 6-hydroxydopamine into the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res*, **344**, 9-20.
- Takahashi, Y.K., Roesch, M.R., Stalnaker, T.A., Haney, R.Z., Calu, D.J., Taylor, A.R., Burke, K.A. & Schoenbaum, G. (2009) The orbitofrontal cortex and ventral tegmental area are necessary for learning from unexpected outcomes. *Neuron*, **62**, 269-280.
- Takaki, E., Fujimoto, M., Sugahara, K., Nakahari, T., Yonemura, S., Tanaka, Y., Hayashida, N., Inouye, S., Takemoto, T., Yamashita, H. & Nakai, A. (2006) Maintenance of olfactory neurogenesis requires HSF1, a major heat shock transcription factor in mice. *J Biol Chem*, **281**, 4931-4937.
- Takikawa, Y., Kawagoe, R. & Hikosaka, O. (2004) A possible role of midbrain dopamine neurons in short- and long-term adaptation of saccades to position-reward mapping. *J Neurophysiol*, **92**, 2520-2529.
- Talati, R., Baker, W.L., Patel, A.A., Reinhart, K. & Coleman, C.I. (2009) Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract*, **63**, 613-623.
- Tan, L.C., Luo, N., Nazri, M., Li, S.C. & Thumboo, J. (2004) Validity and reliability of the PDQ-39 and the PDQ-8 in English-speaking Parkinson's disease patients in Singapore. *Parkinsonism Relat Disord*, **10**, 493-499.
- Tanaka, H., Kannari, K., Maeda, T., Tomiyama, M., Suda, T. & Matsunaga, M. (1999) Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats. *Neuroreport*, **10**, 631-634.
- Tassin, J.P., Stinus, L., Simon, H., Blanc, G., Thierry, A.M., Le Moal, M., Cardo, B. & Glowinski, J. (1978) Relationship between the locomotor hyperactivity induced by A10 lesions and the destruction of the fronto-cortical dopaminergic innervation in the rat. *Brain Res*, **141**, 267-281.
- Tecott, L.H., Sun, L.M., Akana, S.F., Strack, A.M., Lowenstein, D.H., Dallman, M.F. & Julius, D. (1995) Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors. *Nature*, **374**, 542-546.
- Teitelbaum, P. & Epstein, A.N. (1962) The lateral hypothalamic syndrome: recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychol Rev*, **69**, 74-90.
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H.W. & Visser-Vandewalle, V. (2005) The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol*, **76**, 393-413.
- Temel, Y., Boothman, L.J., Blokland, A., Magill, P.J., Steinbusch, H.W., Visser-Vandewalle, V. & Sharp, T. (2007) Inhibition of 5-HT neuron activity and induction of depressive-like behavior by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **104**, 17087-17092.

## Bibliographie

---

- Temel, Y., Tan, S., Vlamings, R., Sesia, T., Lim, L.W., Lardeux, S., Visser-Vandewalle, V. & Baunez, C. (2009) Cognitive and limbic effects of deep brain stimulation in preclinical studies. *Front Biosci*, **14**, 1891-1901.
- Tepper, J.M. & Bolam, J.P. (2004) Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr Opin Neurobiol*, **14**, 685-692.
- Thanvi, B.R., Munshi, S.K., Vijaykumar, N. & Lo, T.C. (2003) Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*, **79**, 561-565.
- Thobois, S., Ardouin, C., Lhommee, E., Klinger, H., Lagrange, C., Xie, J., Fraix, V., Coelho Braga, M.C., Hassani, R., Kistner, A., Juphard, A., Seigneuret, E., Chabardes, S., Mertens, P., Polo, G., Reilhac, A., Costes, N., LeBars, D., Savasta, M., Tremblay, L., Quesada, J.L., Bosson, J.L., Benabid, A.L., Broussolle, E., Pollak, P. & Krack, P. (2010) Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*, **133**, 1111-1127.
- Thobois, S., Mertens, P., Guenot, M., Hermier, M., Mollion, H., Bouvard, M., Chazot, G., Broussolle, E. & Sindou, M. (2002) Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol*, **249**, 529-534.
- Thom, C.A., Atallah, H., Howe, M. & Graybiel, A.M. (2010) Differential dynamics of activity changes in dorsolateral and dorsomedial striatal loops during learning. *Neuron*, **66**, 781-795.
- Todes, C.J. & Lees, A.J. (1985) The pre-morbid personality of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **48**, 97-100.
- Tolman, E.C. (1932) *Purposive Behavior in Animals and Men*.
- Tomac, A., Widenfalk, J., Lin, L.F., Kohno, T., Ebendal, T., Hoffer, B.J. & Olson, L. (1995) Retrograde axonal transport of glial cell line-derived neurotrophic factor in the adult nigrostriatal system suggests a trophic role in the adult. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **92**, 8274-8278.
- Tong, J., Fitzmaurice, P.S., Ang, L.C., Furukawa, Y., Guttman, M. & Kish, S.J. (2004) Brain dopamine-stimulated adenylyl cyclase activity in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, **55**, 125-129.
- Torack, R.M. & Morris, J.C. (1988) The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol*, **45**, 497-501.
- Treadway, M.T. & Zald, D.H. (2011) Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*, **35**, 537-555.
- Tremblay, L., Hollerman, J.R. & Schultz, W. (1998) Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate striatum. *J Neurophysiol*, **80**, 964-977.
- Tremblay, L. & Schultz, W. (1999) Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, **398**, 704-708.
- Tsai, C. (1925) The optic tract and centers of the opossum, *Didelphis virginiana*. *J Comp Neurol*, **39**, 173-216.
- Tsai, H.C., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G.D., Bonci, A., de Lecea, L. & Deisseroth, K. (2009) Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*, **324**, 1080-1084.
- Tsai, M.J. & Lee, E.H. (1996) Characterization of L-DOPA transport in cultured rat and mouse astrocytes. *J Neurosci Res*, **43**, 490-495.
- Tzschentke, T.M. (2007) Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addict Biol*, **12**, 227-462.

## U

---

- Uchimura, N., Higashi, H. & Nishi, S. (1986) Hyperpolarizing and depolarizing actions of dopamine via D-1 and D-2 receptors on nucleus accumbens neurons. *Brain Res*, **375**, 368-372.
- Ungerstedt, U. (1968) 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol*, **5**, 107-110.
- Ungerstedt, U. (1971a) Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl*, **367**, 95-122.
- Ungerstedt, U. (1971b) Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand Suppl*, **367**, 1-48.
- Ungerstedt, U. (1971c) Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour. *Acta Physiol Scand Suppl*, **367**, 49-68.

## Bibliographie

---

- Ungerstedt, U. & Arbuthnott, G.W. (1970) Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res*, **24**, 485-493.
- Ungless, M.A. & Grace, A.A. (2012) Are you or aren't you? Challenges associated with physiologically identifying dopamine neurons. *Trends Neurosci*.
- Usuda, I., Tanaka, K. & Chiba, T. (1998) Efferent projections of the nucleus accumbens in the rat with special reference to subdivision of the nucleus: biotinylated dextran amine study. *Brain Res*, **797**, 73-93.
- Uylings, H.B., Groenewegen, H.J. & Kolb, B. (2003) Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res*, **146**, 3-17.
- V**
- 
- Valjent, E., Bertran-Gonzalez, J., Herve, D., Fisone, G. & Girault, J.A. (2009) Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends Neurosci*, **32**, 538-547.
- Vallone, D., Picetti, R. & Borrelli, E. (2000) Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev*, **24**, 125-132.
- Van Bockstaele, E.J., Cestari, D.M. & Pickel, V.M. (1994) Synaptic structure and connectivity of serotonin terminals in the ventral tegmental area: potential sites for modulation of mesolimbic dopamine neurons. *Brain Res*, **647**, 307-322.
- van Oosten, R.V., Verheij, M.M. & Cools, A.R. (2005) Bilateral nigral 6-hydroxydopamine lesions increase the amount of extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Exp Neurol*, **191**, 24-32.
- Van Tol, H.H., Bunzow, J.R., Guan, H.C., Sunahara, R.K., Seeman, P., Niznik, H.B. & Civelli, O. (1991) Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*, **350**, 610-614.
- Vanderschuren, L.J., Di Ciano, P. & Everitt, B.J. (2005) Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *J Neurosci*, **25**, 8665-8670.
- Varlinskaya, E.I., Spear, L.P. & Spear, N.E. (1999) Social behavior and social motivation in adolescent rats: role of housing conditions and partner's activity. *Physiol Behav*, **67**, 475-482.
- Vazquez, A., Jimenez-Jimenez, F.J., Garcia-Ruiz, P. & Garcia-Urra, D. (1993) "Panic attacks" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol Scand*, **87**, 14-18.
- Veeneman, M.M., Broekhoven, M.H., Damsteegt, R. & Vanderschuren, L.J. (2012) Distinct contributions of dopamine in the dorsolateral striatum and nucleus accumbens shell to the reinforcing properties of cocaine. *Neuropsychopharmacology*, **37**, 487-498.
- Ventura, R., Cabib, S. & Puglisi-Allegra, S. (2001) Opposite genotype-dependent mesocorticolimbic dopamine response to stress. *Neuroscience*, **104**, 627-631.
- Ventura, R., Latagliata, E.C., Morrone, C., La Mela, I. & Puglisi-Allegra, S. (2008) Prefrontal norepinephrine determines attribution of "high" motivational salience. *PLoS One*, **3**, e3044.
- Vérin, M. (2009) Apathie et syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson: existe-t-il un continuum? *Revue Neurol*, **165**, 59-62.
- Viallet, F., Gayraud, D. & Bonnefoi-Kyriacou, B. (eds) (2001) *Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson*, Paris.
- Vingerhoets, F.J., Villemure, J.G., Temperli, P., Pollo, C., Pralong, E. & Ghika, J. (2002) Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*, **58**, 396-401.
- Vitek, J.L. (2002) Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord*, **17 Suppl 3**, S69-72.
- Vogt, M. (1970) Drug-induced changes in brain dopamine and their relation to parkinsonism. *Sci Basis Med Annu Rev*, 276-291.
- Volkman, J., Daniels, C. & Witt, K. (2010) Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, **6**, 487-498.
- Voon, V., Fernagut, P.O., Wickens, J., Baunez, C., Rodriguez, M., Pavon, N., Juncos, J.L., Obeso, J.A. & Bezaud, E. (2009) Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*, **8**, 1140-1149.
- Voon, V. & Fox, S.H. (2007) Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol*, **64**, 1089-1096.
- Voom, P., Vanderschuren, L.J., Groenewegen, H.J., Robbins, T.W. & Pennartz, C.M. (2004) Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci*, **27**, 468-474.

**W**

---

- Waelti, P., Dickinson, A. & Schultz, W. (2001) Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*, **412**, 43-48.
- Walf, A.A. & Frye, C.A. (2007) The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*, **2**, 322-328.
- Walsh, K. & Bennett, G. (2001) Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J*, **77**, 89-93.
- Walton, M.E., Behrens, T.E., Buckley, M.J., Rudebeck, P.H. & Rushworth, M.F. (2010) Separable learning systems in the macaque brain and the role of orbitofrontal cortex in contingent learning. *Neuron*, **65**, 927-939.
- Wang, J., Carnicella, S., Ahmadiantehrani, S., He, D.Y., Barak, S., Kharazia, V., Ben Hamida, S., Zapata, A., Shippenberg, T.S. & Ron, D. (2010a) Nucleus accumbens-derived glial cell line-derived neurotrophic factor is a retrograde enhancer of dopaminergic tone in the mesocorticolimbic system. *J Neurosci*, **30**, 14502-14512.
- Wang, J., Lanfranco, M.F., Gibb, S.L., Yowell, Q.V., Carnicella, S. & Ron, D. (2010b) Long-lasting adaptations of the NR2B-containing NMDA receptors in the dorsomedial striatum play a crucial role in alcohol consumption and relapse. *J Neurosci*, **30**, 10187-10198.
- Waraczynski, M.A. (2006) The central extended amygdala network as a proposed circuit underlying reward valuation. *Neurosci Biobehav Rev*, **30**, 472-496.
- Warburton, J.W. (1967) Depressive symptoms in Parkinson patients referred for thalamotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **30**, 368-370.
- Ward, N.M. & Brown, V.J. (1996) Covert orienting of attention in the rat and the role of striatal dopamine. *J Neurosci*, **16**, 3082-3088.
- Watabe-Uchida, M., Zhu, L., Ogawa, S.K., Vamanrao, A. & Uchida, N. (2012) Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons. *Neuron*, **74**, 858-873.
- Weintraub, D., Moberg, P.J., Duda, J.E., Katz, I.R. & Stern, M.B. (2003) Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, **16**, 178-183.
- Weintraub, D., Morales, K.H., Moberg, P.J., Bilker, W.B., Balderston, C., Duda, J.E., Katz, I.R. & Stern, M.B. (2005a) Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord*, **20**, 1161-1169.
- Weintraub, D., Newberg, A.B., Cary, M.S., Siderouf, A.D., Moberg, P.J., Kleiner-Fisman, G., Duda, J.E., Stern, M.B., Mozley, D. & Katz, I.R. (2005b) Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med*, **46**, 227-232.
- Wermuth, L. (1998) Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. A placebo-controlled trial. *Nord J Psychiatry*, **52**, 163.
- Westerink, B.H. (1985) Sequence and significance of dopamine metabolism in the rat brain. *Neurochem Int*, **7**, 221-227.
- Westerink, B.H. & Spaan, S.J. (1982a) Estimation of the turnover of 3-methoxytyramine in the rat striatum by HPLC with electrochemical detection: implications for the sequence in the cerebral metabolism of dopamine. *J Neurochem*, **38**, 342-347.
- Westerink, B.H. & Spaan, S.J. (1982b) Simultaneous determination of the formation rate of dopamine and its metabolite 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in various rat brain areas. *Brain Res*, **252**, 239-245.
- Whitehouse, P.J. (1987) Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Adv Neurol*, **45**, 393-397.
- Williams, G.V. & Castner, S.A. (2006) Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience*, **139**, 263-276.
- Williams, S.M. & Goldman-Rakic, P.S. (1998) Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cereb Cortex*, **8**, 321-345.
- Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Feuerstein, C., Bertrand, A. & Savasta, M. (2003) Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosci Res*, **72**, 259-267.
- Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Urbain, N., Chouvet, G., Feuerstein, C. & Savasta, M. (2000) Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur J Neurosci*, **12**, 4141-4146.
- Windels, F., Carcenac, C., Poupard, A. & Savasta, M. (2005) Pallidal origin of GABA release within the substantia nigra pars reticulata during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci*, **25**, 5079-5086.

- Winkler, C., Kirik, D., Bjorklund, A. & Cenci, M.A. (2002) L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis*, **10**, 165-186.
- Winn, P. (2006) How best to consider the structure and function of the pedunculo-pontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. *J Neurol Sci*, **248**, 234-250.
- Winter, C., von Rumohr, A., Mundt, A., Petrus, D., Klein, J., Lee, T., Morgenstern, R., Kupsch, A. & Juckel, G. (2007) Lesions of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats. *Behav Brain Res*, **184**, 133-141.
- Wise, R.A. (2004) Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews. Neuroscience*, **5**, 483-494.
- Wise, R.A. (2009) Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci*, **32**, 517-524.
- Wise, R.A. & Bozarth, M.A. (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*, **94**, 469-492.
- Wise, R.A., Spindler, J., deWit, H. & Gerberg, G.J. (1978) Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, **201**, 262-264.
- Wise, S.P. (2008) Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends Neurosci*, **31**, 599-608.
- Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J.P., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., Poncet, M. & Cherif, A.A. (2002) Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*, **59**, 408-413.
- Witt, K., Daniels, C., Reiff, J., Krack, P., Volkmann, J., Pinsker, M.O., Krause, M., Tronnier, V., Kloss, M., Schnitzler, A., Wojtecki, L., Botzel, K., Danek, A., Hilker, R., Sturm, V., Kupsch, A., Karner, E. & Deuschl, G. (2008) Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, **7**, 605-614.
- Witten, I.B., Steinberg, E.E., Lee, S.Y., Davidson, T.J., Zalocusky, K.A., Brodsky, M., Yizhar, O., Cho, S.L., Gong, S., Ramakrishnan, C., Stuber, G.D., Tye, K.M., Janak, P.H. & Deisseroth, K. (2011) Recombinase-driver rat lines: tools, techniques, and optogenetic application to dopamine-mediated reinforcement. *Neuron*, **72**, 721-733.
- Wogar, M.A., Bradshaw, C.M. & Szabadi, E. (1991) Evidence for an involvement of 5-hydroxytryptaminergic neurones in the maintenance of operant behaviour by positive reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)*, **105**, 119-124.
- Wolf, M.E. (2002) Addiction: making the connection between behavioral changes and neuronal plasticity in specific pathways. *Mol Interv*, **2**, 146-157.
- Wolf, M.E. & Roth, R.H. (1990) Autoreceptor regulation of dopamine synthesis. *Ann N Y Acad Sci*, **604**, 323-343.
- Wright, C.I., Beijer, A.V. & Groenewegen, H.J. (1996) Basal amygdaloid complex afferents to the rat nucleus accumbens are compartmentally organized. *J Neurosci*, **16**, 1877-1893.
- Wyvell, C.L. & Berridge, K.C. (2000) Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: enhancement of reward "wanting" without enhanced "liking" or response reinforcement. *J Neurosci*, **20**, 8122-8130.
- Wyvell, C.L. & Berridge, K.C. (2001) Incentive sensitization by previous amphetamine exposure: increased cue-triggered "wanting" for sucrose reward. *J Neurosci*, **21**, 7831-7840.
- Y**
- 
- Yamada, H., Matsumoto, N. & Kimura, M. (2004) Tonicly active neurons in the primate caudate nucleus and putamen differentially encode instructed motivational outcomes of action. *J Neurosci*, **24**, 3500-3510.
- Yamada, H., Matsumoto, N. & Kimura, M. (2007) History- and current instruction-based coding of forthcoming behavioral outcomes in the striatum. *J Neurophysiol*, **98**, 3557-3567.
- Yamaguchi, T., Sheen, W. & Morales, M. (2007) Glutamatergic neurons are present in the rat ventral tegmental area. *Eur J Neurosci*, **25**, 106-118.
- Yarnall, A., Rochester, L. & Burn, D.J. (2011) The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **26**, 2496-2503.
- Yin, H.H., Knowlton, B.J. & Balleine, B.W. (2004) Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *Eur J Neurosci*, **19**, 181-189.
- Yin, H.H., Knowlton, B.J. & Balleine, B.W. (2005a) Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci*, **22**, 505-512.

## Bibliographie

---

Yin, H.H., Ostlund, S.B., Knowlton, B.J. & Balleine, B.W. (2005b) The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci*, **22**, 513-523.

Yokel, R.A. & Wise, R.A. (1975) Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward. *Science*, **187**, 547-549.

Young, W.S., 3rd, Bonner, T.I. & Brann, M.R. (1986) Mesencephalic dopamine neurons regulate the expression of neuropeptide mRNAs in the rat forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **83**, 9827-9831.

## Z

---

Zahm, D.S. (1989) The ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat--II. Compartmentation of ventral pallidal efferents. *Neuroscience*, **30**, 33-50.

Zahm, D.S. (2000) An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev*, **24**, 85-105.

Zahm, D.S. & Brog, J.S. (1992) On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*, **50**, 751-767.

Zahm, D.S. & Heimer, L. (1990) Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *J Comp Neurol*, **302**, 437-446.

Zapata, A. & Shippenberg, T.S. (2002) D(3) receptor ligands modulate extracellular dopamine clearance in the nucleus accumbens. *J Neurochem*, **81**, 1035-1042.

Zarrindast, M.R., Sroushi, A., Bananej, M., Vousooghi, N. & Hamidkhaniha, S. (2011) Involvement of the dopaminergic receptors of the rat basolateral amygdala in anxiolytic-like effects of the cholinergic system. *Eur J Pharmacol*, **672**, 106-112.

Zetterstrom, T., Sharp, T., Collin, A.K. & Ungerstedt, U. (1988) In vivo measurement of extracellular dopamine and DOPAC in rat striatum after various dopamine-releasing drugs; implications for the origin of extracellular DOPAC. *Eur J Pharmacol*, **148**, 327-334.

Zhang, W.Q., Tilson, H.A., Nanry, K.P., Hudson, P.M., Hong, J.S. & Stachowiak, M.K. (1988) Increased dopamine release from striata of rats after unilateral nigrostriatal bundle damage. *Brain Res*, **461**, 335-342.

Ziegler, M.G. & Szechtman, H. (1990) Relation between motor asymmetry and direction of rotational behaviour under amphetamine and apomorphine in rats with unilateral degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Behav Brain Res*, **39**, 123-133.

Zigmond, M.J., Abercrombie, E.D., Berger, T.W., Grace, A.A. & Stricker, E.M. (1990) Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. *Trends Neurosci*, **13**, 290-296.

Zigmond, M.J., Acheson, A.L., Stachowiak, M.K. & Stricker, E.M. (1984) Neurochemical compensation after nigrostriatal bundle injury in an animal model of preclinical parkinsonism. *Arch Neurol*, **41**, 856-861.

Zigmond, M.J. & Stricker, E.M. (1973) Recovery of feeding and drinking by rats after intraventricular 6-hydroxydopamine or lateral hypothalamic lesions. *Science*, **182**, 717-720.



## RÉSUMÉ

A côté de la triade motrice symptomatologique de la maladie de Parkinson (MP), des troubles comportementaux et cognitifs sont également fréquemment observés, incluant notamment l'apathie, définie comme une importante diminution des comportements motivés et qui est souvent associée à de l'anxiété et de la dépression. De façon intéressante, ces troubles neuropsychiatriques sont souvent observés chez des patients parkinsoniens traités par la stimulation cérébrale à haute fréquence du noyau sous-thalamique. Bien que les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces troubles restent aujourd'hui encore inconnus, il a été récemment suggéré qu'il pouvait exister un lien entre la diminution du traitement dopaminergique (DA) (rendue possible par les effets bénéfiques sur le plan moteur de la stimulation cérébrale profonde) et la résurgence du syndrome d'apathie chez ces patients parkinsoniens stimulés.

Dans une première partie expérimentale, nous avons voulu déterminer le rôle du système DA dans l'émergence de ces troubles neuropsychiatriques d'identifier les projections DA ascendantes qui pourraient préférentiellement être impliquées. Notre modèle animal chez le rat, obtenu par des lésions neurotoxiques sélectives, bilatérales et partielles des différentes régions du continuum DA mésencéphalique nous a permis de mettre en évidence un rôle déterminant de la voie DA nigrostriatale dans les processus motivationnels et dans la régulation des comportements de type dépressif et anxieux, tout en s'affranchissant d'une altération des fonctions motrices. Dans une deuxième partie, une approche pharmacologique par des traitements chroniques à la L-DOPA ou au Ropinirole (agoniste D2/D3) nous a permis de vérifier la bonne valeur prédictive de notre modèle animal vis-à-vis des traitements utilisés en clinique. L'administration de différents agonistes DA sélectifs des récepteurs de type D1, D2 et D3 nous a permis par la suite de montrer une implication majeure des récepteurs D3 dans la capacité à corriger le phénotype induit par la lésion de la voie nigrostriatale, ce qui ouvre ainsi la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques.

Au final, les données obtenues au cours de ce travail doctoral apportent de nouveaux arguments en faveur d'une implication de la voie DA nigrostriée dans l'émergence des troubles apathiques. Le modèle lésionnel mis en place pourra permettre de mieux appréhender le rôle de la dopamine dans les processus qui sous-tendent ces troubles motivationnels et thymiques dans la MP et identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques mieux adaptées pour leur traitement.

Mots clés : maladie de Parkinson, apathie, système dopaminergique limbique et moteur, motivation, dépression, anxiété, modèle animal.

## ABSTRACT

Beyond the classical triad of motor symptoms observed in Parkinson's disease (PD), behavioural and cognitive disturbances are also commonly observed, including apathy, defined as a decrease in motivated directed behaviours, and which is often associated with anxiety and depression. Interestingly, these neuropsychiatric symptoms are frequently observed in parkinsonian patients with high frequency stimulation of the subthalamic nucleus. Although the pathophysiological mechanisms behind these troubles are still unknown, a link has been recently suggested between the reduction of dopaminergic drugs (DA) (made possible by the benefits on the motor ability of deep brain stimulation) and the resurgence of the apathetic syndrome in these stimulated patients.

In a first set of experiments, we set out to determine the role of the DA system in the emergence of such neuropsychiatric symptoms and which part of the DA ascending pathway is more specifically involved. Our lesion model in rats, by neurotoxic partial, selective and bilateral lesions of different regions of the DA midbrain continuum were performed allowed us to highlight a key role of the nigrostriatal DA pathway in the motivational processes and in regulating depressive- and anxiety-like behaviours, while avoiding motor impairments. In the second part, a pharmacological approach by chronic treatment with L-DOPA or Ropinirole (D2/D3 agonist) allowed us to verify the predictive value of our animal model in regard to treatment classically used in clinic. The administration of different selective agonists of the D1, D2 and D3 DA receptors has allowed us to show the major involvement of the D3 receptors in the efficiency to reverse the phenotype induced by the nigrostriatal pathway lesion, which opens the way for new therapeutic targets.

Finally, the data obtained during this doctoral work provides new arguments for an involvement of the nigrostriatal DA pathway in the emergence of the apathetic syndrome in PD. The lesion model developed can lead to a better understanding of the role of DA in the processes underlying these motivational and mood disorders in PD and to identify new therapeutic strategies, more suitable for further treatment.

Keywords: Parkinson's disease, apathy, limbic and motor dopaminergic system, motivation, depression, anxiety, animal model.