



HAL
open science

Plasticité synaptique corticostriatale à long terme chez de nouveaux modèles murins de Trisomie 21, Ms4Yah et Ts3Yah

Laetitia Domingos Domingos Perbet

► To cite this version:

Laetitia Domingos Domingos Perbet. Plasticité synaptique corticostriatale à long terme chez de nouveaux modèles murins de Trisomie 21, Ms4Yah et Ts3Yah. Sciences agricoles. Université d'Orléans, 2014. Français. NNT : 2014ORLE2074 . tel-01296434

HAL Id: tel-01296434

<https://theses.hal.science/tel-01296434>

Submitted on 31 Mar 2016

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.



UNIVERSITÉ D'ORLÉANS

ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

IRM, signaux, images et expression des gènes

THÈSE présentée par :

Laetitia Domingos

soutenue le : **25 mars 2014**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Neurobiologie

Plasticité synaptique corticostriatale à long terme chez de nouveaux modèles murins de Trisomie 21, Ms4Yah et Ts3Yah.

THÈSE dirigée par :

MEME William

Maître de conférence, université d'Orléans

RAPPORTEURS :

VENANCE Laurent

DR2 INSERM, Collège de France

POTIER Marie-Claude

DR2 CNRS, ICM

JURY :

PICHON Jacques

Professeur, Université Orléans

MOLGO Jordi

DR CNRS, Centre de recherche Gif sur Yvette

Les coïncidences n'existent pas

L.R.G.G

A ceux que j'aime...

Remerciements

Je remercie William Même d'avoir accepté que je travaille sur ce sujet de thèse, ainsi que pour m'avoir permis d'accéder à tout ce dont j'avais besoin pour mener à bien mes travaux et également pour m'avoir laissé une grande liberté d'organisation dans mon travail.

Je remercie également les membres de mon jury : le Pr Jacques Pichon qui a aimablement accepté de le présider, le Dr Laurent Venance et le Dr Marie-Claude Potier pour avoir accepté de lire mon manuscrit et le Dr Jordi Molgo qui a accepté de faire le déplacement jusqu'à Orléans pour évaluer mon travail.

Tout mon travail n'aurait pu se faire bien entendu sans la collaboration avec Yann Hérault, qui m'a permis de travailler sur de nouveaux modèles souris. Donc pour cela je dois également remercier Arnaud Duchon qui a participé à la création de ces modèles et m'a aidé sur certains points de génétique ou d'élevage quand j'en ai eu besoin. Je me dois également de remercier toutes les animalières qui ont participé à mon projet car sans elles je n'aurais pas pu récupérer et surtout obtenir régulièrement mes petites souris, merci donc à Christiane, Amélie, Flora, Elodie et Tamara.

L'aboutissement de cette thèse n'aurait pu être possible sans le soutien de mon équipe, merci à Martine, Fanny, Nicolas, Jean-Claude, Sandra, Patrice et Fred.

Je tenais également à remercier les personnes qui ont fait que la vie au labo a été agréable, merci à Mahdi, Fanny (la grande ☺), Hélène, Nadège, Yannick, Martial, Michel, Germaine et une dernière qui n'y est plus mais qui m'a énormément apporté Hélène Adihou (merci pour ta philosophie, tu m'as fait grandir).

Et bien sûr pour terminer, il faut que je remercie mes proches sans qui je ne serai sûrement pas là aujourd'hui, mes amis tout d'abord, merci Mi Amor de m'avoir supporté pendant 15 ans et de m'avoir toujours encouragé dans tout ce que je voulais faire. Merci L.V. (Niffer Clap Clap Clap), ma coupinech qui croit en moi plus que moi-même. Merci Sarah, reste comme tu es. Merci Luyan, j'aurais aimé avoir ta force. Merci à Olivier qui répond toujours présent (il ne dit jamais Scheiße à un ami).

Puis ma famille, toute ma famille bien sur car ils sont toujours là et ils sont fantastiques, muchas gracias mi familia ; muito obrigado mi familia...

Mes parents en particulier qui m'ont toujours soutenue et aidée, qui ont toujours été là et surtout surtout qui m'ont supportée jusqu'au bout...ce qui n'a pas été une mince affaire, merci et bravo à vous.

Je tiens également à adresser un remerciement tout particulier à ma première fan, ma petite petite sœur ☺ qui croit bien souvent à tort que je suis plus intelligente qu'elle...

Enfin pour terminer, un grand, un énorme merci à mon mari qui est en première ligne au front...et pardon...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I. La Trisomie 21	6
A. Histoire, les aneuploïdies	6
B. Principal facteur de risque, l'âge maternel	13
C. Etiologie du Syndrome de Down	14
D. Un phénotype important, le retard mental	17
E. Une structure cérébrale impliquée dans l'intégration d'habitudes, le striatum ...	17
F. Les modèles souris	20
1. <u>Le choix de ce modèle</u>	20
2. <u>Les régions d'homologie chez la souris avec le chromosome 21 humain</u>	23
3. <u>Les différents modèles murins créés</u>	24
G. Gènes d'intérêt dans l'intervalle Cstb-Prmt2	32
1. <u>S100β : S100 calcium binding protein B ; GENE D'INTERET</u>	32
2. <u>Pcbp3 : poly(rC) binding protein 3 ; GENE D'INTERET</u>	35
3. <u>Trpm2 : transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2 ;</u> <u>GENE D'INTERET</u>	37
4. <u>Dip2A : disco-interacting protein 2 homolog A</u>	38
5. <u>Pcnt : Pericentrine</u>	39
6. <u>Cstb : Cystatine b</u>	39

7. <u>Pwp2 : periodic tryptophan protein homolog</u>	39
8. <u>Trappc10 : trafficking protein particle complex 10</u>	39
9. <u>Mir678 : Micro RNA 678</u>	40
10. <u>Adarb1 : Adenosine deaminase RNA-specific b1</u>	40
11. <u>Dnmt3l : DNA (cytosine-5) methyl-transferase-3-like</u>	40
12. <u>Prmt2 : Protein Arginine Methyl-Transferase 2</u>	40
13... <u>Mcm3ap : Minichromosome Maintenance Complex Component 3 Associated Protein</u>	41
14. <u>Ube2g2 : Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2G 2</u>	41
15. <u>Pfkl : Phosphofructokinase, liver</u>	41
16. <u>Slc19a1 : Solute Carrier (folate transporter), member 1</u>	41
II. Mémoire et apprentissage	42
A. Le cerveau berceau de la mémoire	42
1. <u>Histoire et structures</u>	42
2. <u>Mémoires</u>	47
B. Les ganglions de la base	51
1. <u>Anatomie et fonctions</u>	52
2. <u>Noyaux composant les ganglions de la base</u>	62
3. <u>Ganglions de la base et fonctions cognitivo motrices : dissociation du système limbique et du système striatal</u>	67
4. <u>Le striatum</u>	73
C. Bases cellulaires de la mémoire	77
1. <u>La plasticité synaptique à long terme, support de la mémoire</u>	77

<u>2. Les circuits striataux (interneurones), parastriataux (neurones corticaux et neurones dopaminergiques) et la plasticité synaptique à long terme</u>	86
<u>3. Origine cellulaire de la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique : la PLT et la DLT</u>	98
<u>4. Implication des gènes candidats</u>	104

MATRERIEL ET METHODES

I. Les modèles murins : Ms4Yah et Ts3Yah	112
A. Le géotypage des animaux	112
B. Electrophysiologie	113
C. Montage des tranches sur le poste de patch-clamp en vue d'enregistrements électrophysiologiques	114
II. Enregistrements électrophysiologiques des NETMs	115
A. Propriétés électrophysiologiques des NETMs	115
B. La plasticité synaptique des NETMs	119
C. Analyses statistiques	120

RESULTATS

I. Propriétés électrophysiologiques des NETMs	122
II. La transmission synaptique corticostriatale	126
A. Une transmission glutamatergique	126

B. La plasticité synaptique corticostriatale à long terme	128
1. <u>Résultats obtenus chez les souris disomiques</u>	129
2. <u>Résultats chez les modèles Ms4Yah et Ts3Yah</u>	137
C. Les Protocoles hebbiens (avec dépolarisation du neurone postsynaptique)	161
3. <u>3 x 100 Hz, 3 secondes par train, dépolarisation à -20 mV pendant 49 secondes</u> ..	161
4. <u>3 x 100 Hz, 3 secondes par train, dépolarisation à -20 mV pendant 3 secondes</u>	163
5. <u>3 x 100 Hz, 1 seconde par train, dépolarisation à -10 mV pendant 1 seconde</u>	164
D. Impact du magnésium sur la plasticité corticostriatale à long terme	165

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Caryotype d'une femme atteinte de Trisomie 21.....	6
Figure 2: Image d'une patiente du Dr Langdon Down (1865).....	7
Figure 3 : Représentation du chromosome humain n°1, est le plus grand autosome du génome humain.....	9
Figure 4 : Représentation du chromosome humain n°21, le plus petit autosome du génome humain.....	9
Figure 5 : Phénotypes morphologiques physiques les plus souvent rencontrés chez les personnes atteintes de Trisomie 21	12
Figure 6 : Schéma représentant la complexité du lien entre génotype et phénotype.....	12
Figure 7 : Schémas représentant deux cas possibles de l'origine d'une Trisomie 21 totale libre.....	15
Figure 8 : Chronologie de l'évolution de la génétique et de l'étude de la Trisomie 21	16
Figure 9 : Schéma explicatif d'un protocole d'étude comportementale (évaluation du temps de réaction) chez les personnes atteintes de Trisomie 21 pour analyser l'implication d'une forme d'apprentissage et de mémoire associés au striatum.....	18
Figure 10 : <i>Homologies entre le chromosome 21 humain (Hsa21) et les chromosomes murins 10, 16 et 17 (MMU 10, MMU 16 et MMU 17)</i>.....	22
Figure 11 : Etalement de chromosomes en métaphase de cellule de foie d'une souris de la lignée Ts16, les flèches indiquent deux translocations Robertsoniennes.....	25
Figure 12 : Etalement de chromosomes en métaphase de cellules de rate provenant d'une souris de la lignée Ts65Dn, le pointeur indique le chromosome supplémentaire porté par cette lignée.....	26

Figure 13 : Schéma représentant certains modèles souris créés pour étudier la Trisomie 21 et leurs zones d'homologie avec le Hsa21	29
Figure 14 : <i>Recombinaison entre deux sites loxP par la recombinaise CRE</i>	30
Figure 15 : <i>Insertion des vecteurs porteurs des séquences d'intérêt dans le génome des cellules souches HM-1</i>	31
Figure 16 : Ensemble des gènes de l'intervalle génétique (Cstb-Prmt2) aneuploïde chez les modèles étudiés dans ce projet (Ms4Yah et Ts3Yah)	32
Figure 17 : Photomicrographies de marquages de S100b	34
Figure 18 : La liaison de la protéine S100b au récepteur à la dopamine D2 peut se faire de façon calcium dépendante (Ca²⁺-S100B) ou indépendante (apo-S100B)	35
Figure 19 : Schéma représentant une voie cellulaire activée par l'activation du récepteur μ aux opioïdes	36
Figure 20 : Les souris Trmp2^{-/-} ne mettent pas en place de DLT au niveau de l'hippocampe.....	38
Figure 21 : tableau de phrénologie de Fowlers et Wells, XIX^{ème} siècle.....	43
Figure 22 : Extrait de « Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Généralités, moëlle, ganglions rachidiens, bulbe et protubérances » rédigé par Ramon Y Cajal (1911).....	44
Figure 23 : Micrographie électronique d'une synapse chimique neuro-neuronique de rat (x 25 000)	46
Figure 24 : Schéma de l'organisation des différentes mémoires et processus d'encodage	49
Figure 25 : Séparation et fonctions de la mémoire implicite et de la mémoire explicite .	51
Figure 26 : Organisation anotomo-fonctionnelle des ganglions de la base	55

Figure 27 : Schéma représentant les perturbations de communication rencontrées au sein des ganglions de la base et des structures avec lesquelles ils communiquent dans la pathologie de Parkinson.....	56
Figure 28 : <i>Schéma représentant les perturbations de communication rencontrées au sein des ganglions de la base et des structures avec lesquelles ils communiquent dans la pathologie de Parkinson.....</i>	58
Figure 29: Imagerie et reconstruction des NETMs.....	63
Figure 30 : <i>Schéma des voies directe et indirecte allant du striatum vers les structures de sortie des ganglions de la base, la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne.....</i>	65
Figure 31 : paradigme d'apprentissage pour différencier système limbique et système contenant les ganglions de la base.....	73
Figure 32 : Voies cellulaires participant à la mise en place de la plasticité synaptique à long terme.....	89
Figure 33 : L'activation des récepteurs à la dopamine et au glutamate est importante pour l'induction des phénomènes de plasticité synaptique à long terme.....	91
Figure 34 : Implication d'autres récepteurs dans l'induction de la plasticité synaptique à long terme, rôle de l'A2A.....	91
Figure 35 : <i>Schéma d'un des mécanismes liant l'activation du récepteur à la dopamine D1 à la mise en place de la PLT.....</i>	92
Figure 36 : <i>Autre voie induite par l'activation de D1 dans la PLT, inhibition de messagers secondaires, les endocannabinoïdes.....</i>	93
Figure 37 : Implication du récepteur D2 dans la DLT.....	94
Figure 38 : <i>Implication des afférences corticales, rôle du neurone présynaptique dans la mise en place de la DLT.....</i>	95

<i>Figure 39 : Implication des interneurons Cholinergiques et des neurones nigraux dopaminergiques dans la mise en place de la DLT</i>	96
Figure 40 : Rôle du récepteur muscarinique de type M1 dans la mise en place de la PLT	97
<i>Figure 41 : les récepteurs M2 jouent un rôle sur la mise en place de la DLT en agissant via le neurone présynaptique cortical</i>	97
Figure 42 : Implication des interneurons à NO dans la mise en place de la DLT par inhibition des récepteurs AMPA	99
Figure 43 : Schémas représentant quelques voies impliquées dans la mise en place des deux formes de plasticité synaptique, la PLT et la DLT, qui ont été mises en évidence dans la littérature	100
Figure 44 : Un gène particulièrement ciblé dans la pathologie de la Trisomie 21 et la place de sa protéine au sein d'une voie cellulaire	101
Figure 45 : Test de prépulse inhibition, expériences comportementales réalisées par l'équipe du Dr Dierssen	108
<i>Figure 46 : Enregistrements en courant imposé des variations de potentiel des NETMs suite à l'injection de créneaux de courant</i>	118
<i>Figure 47 : Calcul de la résistance à partir d'un enregistrement en mode courant imposé</i>	118
Figure 48 : enregistrement représentatif (moyenne de 10 traces) d'un courant enregistré en mode voltage imposé d'un NETM	119
Figure 49 : il n'y a pas de différence significative des propriétés électrophysiologiques des NETMs entre les souris disomiques, le modèle Ms4Yah et le modèle Ts3Yah	124
Figure 50 : courbes de réponse passive de la membrane suite à l'injection de créneaux de courants, relation entre potentiel et courant chez les témoins et les modèles Ms4Yah et Ts3Yah	125

Figure 51 : <i>la transmission corticostriatale est de type glutamatergique</i>	127
Figure 52 : <i>Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence chez les souris témoins disomiques</i>	130
Figure 53 : <i>Séparation des cellules selon la réponse enregistrée suite au protocole de stimulation haute fréquence</i>	132
Figure 54 : <i>Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à basse fréquence chez les souris témoins disomiques</i>	134
Figure 55 : <i>Séparation des cellules selon la réponse enregistrée suite au protocole de stimulation basse fréquence</i>	136
Figure 56 : <i>Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence chez le modèle monosomique Ms4Yah</i>	138
Figure 57 : <i>Courbes comparatives représentant la plasticité synaptique à long terme suite à un protocole de stimulation à haute fréquence entre les différentes populations témoin et le modèle monosomique Ms4Yah</i>	139
Figure 58 : <i>Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence chez le modèle Trisomique Ts3Yah</i>	144
Figure 59 : <i>Courbes comparatives représentant la plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence entre les différentes populations témoins et le modèle Ts3Yah</i>	145
Figure 60 : <i>Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à basse fréquence chez les souris monosomiques Ms4Yah</i>	151
Figure 61 : <i>Courbes comparatives représentant la plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à basse fréquence chez les différentes populations témoins et le modèle monosomique Ms4Yah (n=10)</i>	152
Figure 62 : <i>Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à basse fréquence chez les souris Ts3Yah</i>	156

Figure 63 : <i>Courbes comparatives représentant la plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à basse fréquence chez les différentes populations témoins et le modèle Ts3Yah</i>	Erreur ! Signet non défini.
Figure 64 : <i>plasticité synaptique corticostriatale suite à l'application du protocole de stimulation haute fréquence à 3x100 Hz, 3 secondes par train, avec une dépolarisation à -20 mV pendant 49 secondes</i>	162
Figure 65 : <i>plasticité synaptique corticostriatale suite à l'application du protocole de stimulation haute fréquence à 3x100 Hz, 3 secondes par train, avec une dépolarisation à -20 mV sur 3 secondes</i>	163
Figure 66 : <i>plasticité synaptique corticostriatale suite à l'application du protocole de stimulation haute fréquence à 3x100 Hz, 1 seconde par train, avec une dépolarisation à -10 mV sur 3x1 seconde</i>	164
Figure 67 : <i>Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence chez les souris témoins disomiques avec et sans magnésium</i>	166
Figure 68 : <i>distribution des réponses par âge des souris testées</i>	166

TABLEAUX :

Tableau 1 : <i>modèles murins de Trisomies partielles</i>	24
Tableau 2 : <i>Tableau comparatif entre les signes cliniques rencontrés chez les personnes atteintes de Trisomie 21 et le modèle le plus étudié, Ts65Dn</i>	27
Tableau 3 : <i>Tableau récapitulatif des caractéristiques neurologiques et cognitives rencontrées chez les différents modèles souris de la Trisomie 21</i>	28
Tableau 4 : <i>Différents rôles attribués à la protéine S100b</i>	33

Tableau 5 : Vue d'ensemble de l'hétérogénéité des résultats rencontrés dans la littérature concernant la mise en place des différentes formes de plasticité synaptique à long terme.....	84
Tableau 6 : <i>S100b est un régulateur d'activité enzymatique au sein de la cellule, il régule en particulier l'activité de kinases essentielles à la mise en place de formes de plasticité synaptique à long terme (Donato et al., 2001)</i>.....	106
Tableau 7 : <i>propriétés électrophysiologiques des NETMs enregistrés chez les souris témoins et les modèles Ms4Yah et Ts3Yah</i>.....	125
Tableau 8 : <i>tableau récapitulatif des comparaisons de l'évolution des EPSCs suite à un protocole SHF entre les différentes populations témoins et le modèle Ms4Yah</i>.....	141
Tableau 9 : <i>tableau récapitulatif des comparaisons de l'évolution des EPSCs suite à un protocole SHF entre les différentes populations témoins et le modèle Ts3Yah</i>.....	148
Tableau 10 : <i>tableau récapitulatif des comparaisons de l'évolution des EPSCs suite à un protocole SBF entre les différentes populations témoins et le modèle Ms4Yah</i>.....	154
Tableau 11 : <i>tableau récapitulatif des comparaisons de l'évolution des EPSCs suite à un protocole SBF entre les différentes populations témoins et le modèle Ts3Yah</i>.....	159
Tableau 12 : <i>tableau récapitulatif de l'effet des protocoles SHF et SBF sur les modèles en comparaison aux témoins</i>.....	160

ABREVIATIONS

2N : disomie, deux chromosomes présents pour une paire

3N : trisomie, trois chromosomes pour une paire

6-HODA : 6-Hydroxydopamine

A2A : récepteur à l'adénosine

AC : adénilate cyclase

Adarb1 : adenosine deaminase RNA-specific b1

AMP/AMPC : adénosine monophosphate/cyclique

AMPA / AMPAR : acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl)propanoïque, récepteur à l'AMPA

CaMKII : calcium calmoduline II

CB1 : récepteur aux endocannabinoïdes

Cstb : Cystatine b

D1/D1R ; D2/D2R ; DAR : récepteur à la dopamine

DA : dopamine

DAG : diacylglycerol

DARP-32 : dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein-32

Dip2A : disco-interacting protein 2 homolog A

DLT : Dépression à Long Terme

Dnmt3l : DNA (cytosine-5)methyl-transferase-3-like

DSCR : Down Syndrom Critical Region

Dyrk1A : dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A

EC : endocannabinoïdes

GABA / GABAR : neurotransmetteur acide gamma aminobutyrique, récepteur à l'acide gamma aminobutyrique

GC : Guanylate cyclase

GGB : ganglions de la base

GluR : sous unité du récepteur AMPA

GMP/GMPc : guanosine monophosphate/cyclique

GP : globus pallidus

IP3 : inositol triphosphate

M1/M2 : récepteur à l'acétylcholine

Mcm3ap : minichromosome maintenance complex component 3 associated protein

mGluR : récepteurs métabotropiques au glutamate

Mir678 : micro RNA 678

MMU : Chromosome murin

nAchR : récepteur nicotinique à l'acétylcholine

NETM : Neurone Epineux de Taille Moyenne

NMDA/NMDAR : N-méthyl-D-aspartate, récepteur au NMDA

NO : oxyde nitrique

NOS : oxyde nitrique synthase

NR : sous-unité du récepteur NMDA

NST : noyau sous thalamique

Pcbp3 : poly(rC) binding protein 3

Pcnt : pericentrin

Pfkl : phosphofructokinase, liver

PIP3 : Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate

PK : protéines kinases

PLC : phospholipase C

PLT : Potentialisation à Long Terme

PP : protéines phosphatases

Prmt2 : protein arginine methyl-transferase 2

Pwp2 : periodic tryptophan protein homolog

Rcan1 : regulator of calcineurine 1

S100b : S100 calcium binding protein B

SD : Syndrome de Down

Slc19a1 : solute carrier (folate transporter), member 1

SNpc : substantia nigra pars compacta

SNpr : substantia nigra pars reticulata

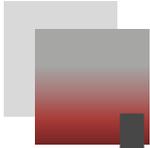
S-R : stimulus réponse

Trappc10 : trafficking protein particle complex 10

Trpm2 : transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2

Ube2g2 : ubiquitin-conjugating enzyme E2G2

VDCCs : canaux calciques dépendants du voltage (voltage dependant calcium channel)



Introduction

Au cours de l'évolution, le développement du cerveau et de ses capacités a permis de développer d'immenses facultés pour traduire les informations sensorielles en réponses motrices, permettant ainsi de générer des mouvements plus fins que des mouvements simples comme la préhension d'un objet, ce qui est le cas chez les mammifères en général et plus particulièrement chez les primates.

Au cours de nos activités quotidiennes, nous initions un grand nombre de mouvements variés en réponse aux stimuli que nous pouvons recevoir de notre environnement. La connaissance de l'environnement qui nous entoure permet l'utilisation, à bon escient, des objets se trouvant dans notre espace personnel proche. Ces actions se retrouvent dans nombre d'activités, comme l'habileté de la conduite d'une voiture, le maintien et l'utilisation du téléphone etc... Ces séries d'actions « intuitives » ont été appelées « cartographie sensorimotrice non-standard » par Wise et al. (1996). Ces facultés non verbalisables utilisées dans l'action (passage des vitesses lors de la conduite par exemple) sont imputées à une connexion forte entre le cortex, possédant les aires de réception sensorimotrices, et les ganglions de la base jouant quant à eux un rôle dans l'exécution de mouvements à partir d'habiletés motrices acquises et mémorisées.

Comprendre comment les associations sensorimotrices sont acquises et comment elles sont récupérées et utilisées lorsque le contexte les requiert, reste un thème de recherche stimulant au niveau des neurosciences cognitives.

L'avancement de ces recherches actuelles est dû principalement à des expériences comportementales chez l'homme et l'animal, où les sujets ont la tâche d'apprendre puis de restaurer leurs connaissances par différents moyens. Ainsi plusieurs formes de mémoires ont pu être mises en évidence. La neuropsychologie chez l'homme, sur des patients présentant des lésions cérébrales, a également permis de faire avancer ces recherches. Ce type d'expériences comportementales, mais également des expériences permettant l'étude du fonctionnement du cerveau au niveau de la communication entre neurones, du fonctionnement cellulaire neuronal et glial, qui prennent de plus en plus d'importance dans ces projets, permettent d'apporter de nouvelles réponses sur le fonctionnement de ces différents mécanismes.

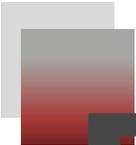
Les maladies impliquant des défauts cognitifs et des retards mentaux sont devenues sources de recherches intensives, notamment la Trisomie 21, autrement appelée syndrome de Down qui représente la forme génétique la plus fréquente à l'origine de retard mental chez l'homme.

Ce projet s'inscrit dans cette optique de comprendre les mécanismes de la mise en place des processus mnésiques et cognitifs, et en particulier dans le cas de la maladie de la Trisomie 21 ou Syndrome de Down. Pour cela nous avons utilisé de nouveaux modèles murins, nommés Ms4Yah et Ts3Yah, créés par l'équipe de Yann Hérault. Ces modèles possèdent des aneuploïdies (défauts de dosage génétique) d'un intervalle génétique compris entre les gènes *Cstb* et *Prmt2* portés par le chromosome murin 10. Le modèle murin Ms4Yah est monosomique pour cet intervalle, il ne porte donc qu'une seule copie de chaque gène de l'intervalle. Le modèle Ts3Yah quant à lui porte l'intervalle en trois exemplaires, il est trisomique. Nous avons cherché à savoir si les mécanismes de base de la mise en place de ces processus cognitifs et mnésiques étaient identiques à ceux de souris témoins de mêmes portées. Ainsi nous avons cherché à savoir si l'intervalle aneuploïde chez ces modèles (*Prmt2-Cstb*), avait une quelconque influence sur la mise en place des phénomènes mnémoniques.

Il est montré depuis des années, que ces phénomènes ont pour origine une modulation dans l'efficacité de communication neuronale, cette modulation a été appelée plasticité synaptique à long terme (Bliss et Lomo, 1973). Au départ ce sont les psychologues qui les premiers énoncèrent que le cerveau avait des facultés plastiques concernant sa capacité d'adaptation et ses variations quant au psychisme des patients, Freud fut l'un des premiers à appliquer ce terme au cerveau de manière généraliste (Freud, *L'Homme aux loups*, in *Cinq psychanalyses*, PUF, 1954, p.415 (traduction modifiée)). Le psychologue et philosophe William James, souvent présenté comme étant le fondateur de la psychologie en Amérique, fut l'un des premiers à énoncer un principe plus concret se rapprochant de la définition moderne de la plasticité dans son livre « *Principes de psychologie* » (1890), dans lequel il lie les propriétés plastiques du cerveau avec les habitudes comportementales. Il énonce également un autre principe qui est couramment utilisé et repris dans les idées actuelles, selon lequel il existe des mécanismes induisant un renforcement des connexions neuronales existantes, mais il avance

également que des composants, actifs au même moment, permettent la formation de nouvelles voies d'association.

Cajal fut le premier, en 1894, à proposer alors, que l'apprentissage nécessite la formation de nouvelles connexions entre les neurones. Konorski (1948) et Hebb (1949) proposent quant à eux que les propriétés de communication entre neurones, la force ou l'efficacité des synapses peuvent être modulées en résultat de l'activité. Hebb postule également que la détection coïncidente de l'activité neuronale permet aussi une modulation dans l'efficacité de la transmission du message nerveux. Cette modulation appelée plasticité synaptique se présente sous deux formes, un renforcement de la transmission du message nerveux, appelé POTENTIALISATION, découverte en 1973 par Bliss et Lomo, a été montrée comme étant un phénomène de type hebbien et potentiellement impliqué dans la mise en place des phénomènes de mémorisation, car étant mis en place sur une période longue et donc appelé : « long lasting potentiation ». Le phénomène « inverse » consistant en un affaiblissement de la transmission de ce message, appelé DEPRESSION a été découvert quelques années après, et en 1982 Ito et collaborateurs publient des expériences au niveau du cervelet qui présente ce phénomène également sur le long terme, ce phénomène de plasticité est alors appelé : « long lasting depression ». A partir de ces observations, des protocoles de stimulation ont été mis en place pour générer *in vitro* les deux types de plasticité, soit par des protocoles hebbiens (impliquant une dépolarisation de la cellule post synaptique couplée à la stimulation) soit des protocoles non-hebbiens (consistant en des stimulations à basse ou haute fréquence sans dépolarisation de la cellule postsynaptique). Ces deux phénomènes de plasticité permettent un codage précis du transfert des informations à travers les différentes structures du cerveau et la création de voies préférentielles pour la transmission de celles-ci. Nous avons choisi d'étudier ces phénomènes au niveau d'une structure impliquée dans les processus mnésiques et cognitifs, le striatum, en étudiant la voie de communication corticostriatale, et en particulier la mise en place des deux phénomènes de plasticité synaptique à long terme à ce niveau.



Etat de l'art

I. La Trisomie 21

A. Histoire, les aneuploïdies

La Trisomie 21, autrement appelée Syndrome de Down est la première cause génétique connue de retard mental. La cause de cette pathologie est la présence, dans le génome de la personne atteinte d'un chromosome 21 surnuméraire (Figure 1), ce défaut de dosage de gènes entraîne un certain nombre de phénotypes apparents pour certains, comme un faciès particulier et reconnaissable avec un front large et des yeux en amande et d'autres moins visibles incluant des problèmes rénaux, pulmonaires, cardiaques et immunologiques. Cette maladie est la première pathologie qui a été reliée au XX^{ème} siècle à une origine génétique et donc la première relation entre génotype et phénotype établie. On estime que cette aneuploïdie touchant le chromosome 21 touche 1 naissance pour 700-1000 naissances viables.



Figure 1 : Caryotype d'une femme atteinte de Trisomie 21 (Vialard et Molina Gomes, 2010).

La première description clinique de la maladie apparaît en 1838 dans le traité « Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-légal » rédigé

par le psychiatre français, Jean Etienne Esquirol (1722-1840) qu'il appela idiotie et dont il décrivit principalement les traits comportementaux.

C'est en 1866 que le médecin britannique John Langdon Down donne une description clinique plus précise en incluant les caractéristiques physiques que l'on connaît bien aujourd'hui (Figure 2), et c'est à partir de ce moment que son nom est attribué à la pathologie. Il l'appelle alors idiotie mongoloïde, dans son article « Observation on an ethnic classification of idiots » en raison du faciès des personnes trisomiques qui ressemble fortement à celui du peuple mongole (Down, 1866) :

« Un très grand nombre d'idiots congénitaux sont typiquement mongols [...] Les cheveux ne sont pas noirs, comme chez les vrais Mongols, mais de couleur brune, raides et étriqués. La face est plate et large, et dénuée de proéminence. Les joues sont rondes et élargies latéralement. Les yeux sont placés en oblique, et les canthi internes sont anormalement distants l'un de l'autre. La fissure palpébrale est très étroite. Le front est plissé transversalement [...] Les lèvres sont larges et épaisses avec des fissures transversales. La langue est longue, épaisse, et râpeuse. Le nez est petit. La peau a une teinte légèrement jaunâtre, déficiente en élasticité, donnant l'apparence d'être trop large pour le corps [...] il ne peut y avoir aucun doute que ces caractéristiques ethniques sont le résultat d'une dégénérescence [...] Ils ont une capacité considérable d'imitation [...] Ils sont comiques [...] Ils sont habituellement capables de parler ; le langage est simplet et indistinct, mais peut être amélioré grandement par une méthode bien dirigée de gymnastique de la langue. La faculté de coordination est anormale, mais pas si défectueuse qu'elle ne puisse être grandement renforcée. »



Patiente du Dr Langdon Down, 1865
Surrey History Service

Figure 2: Image d'une patiente du Dr Langdon Down (1865). Il fût le premier à associer les phénotypes morphologiques bien connus aujourd'hui à la pathologie qui porta son nom depuis lors.

C'est au XX^e siècle, plus précisément en 1959, que la cause génétique de cette maladie est proposée. L'équipe française composée de Jérôme Lejeune, Marthe Gauthier et Raymond Turpin, publient leurs résultats montrant que dans le caryotype d'enfants mongoliens il y avait une anomalie génétique caractérisée par la présence d'un chromosome 21 supplémentaire, c'est à partir de là que naît le terme de Trisomie (Lejeune et al., 1959).

La Trisomie 21 est la plus connue et la plus fréquente des aneuploïdies. Le chromosome 21 étant l'un des plus petits chez l'Homme (Figure 3 et 4); son bras long représente environ 1% de la séquence totale du génome et il possède 242 gènes codants, 325 gènes non codants et 153 pseudogènes (www.ensembl.org, juin 2013). Le chromosome 1 humain qui est le plus grand possède 2 073 gènes codants, 2 015 gènes non-codants et 1 200 pseudogènes (www.ensembl.org; juin 2013). Du fait du faible nombre de gènes impliqués dans cette trisomie, elle reste viable. Un autre fait qui joue dans le fait que cette aneuploïdie reste viable est que l'expression de tous les gènes du chromosome 21 ne se retrouve pas dans le quotient de 1,5 dans lequel elle devrait se trouver, certains gènes sont exprimés au-delà de cette valeur et d'autres sont sous-exprimés. Leur expression peut être compensée par d'autres gènes. En effet, 29% des régions d'expression du chromosome 21 sont surexprimées. Parmi ceux-ci, 22% sont surexprimés à hauteur proportionnelle du surdosage génétique, donc à 1,5. Les 7% restant sont surexprimés au-dessus du dosage attendu et ce, dans une lignée cellulaire lymphoblastoïdes (Aït Yahya-Graison et al., 2007). Le reste des régions d'expression (soit 71%) sont compensées ou exprimées de façon hyper variable selon les individus. Certains gènes ont donc pu être classés selon leur niveau d'expression, notamment dans cette étude, les gènes *Prmt2* et *Cstb* sont classés dans la catégorie IV, et sont donc sous-exprimés dans ce type cellulaire. La compensation peut provenir de régulation de la transcription ou de la stabilité de l'ARN, cette compensation pour chaque gène individuel semble être dépendante de l'âge et du tissu étudié (FitzPatrick, 2005). D'autres gènes, en dehors du chromosome 21 ont été mis en évidence comme étant la cible d'une dérégulation d'expression, par exemple l'expression du gène *Afp* (Alphafetoprotein) localisé sur le chromosome 4, est diminuée chez les personnes atteintes de Trisomie 21 et l'expression du gène *hCG* (humman Chorionic Gonadotropin), localisé sur le chromosome 19 est augmentée chez ces personnes (FitzPatrick, 2005).

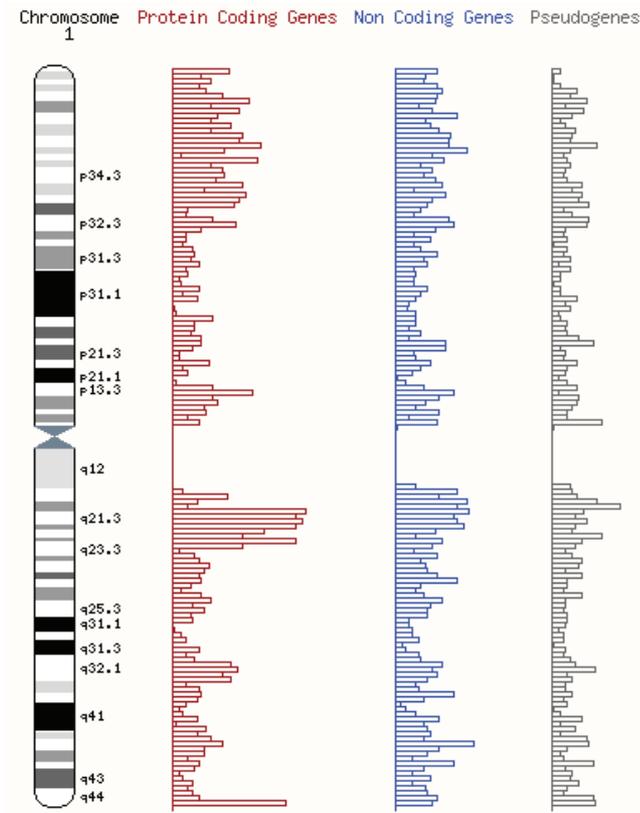


Figure 3 : Représentation du chromosome humain n°1, est le plus grand autosome du génome humain.

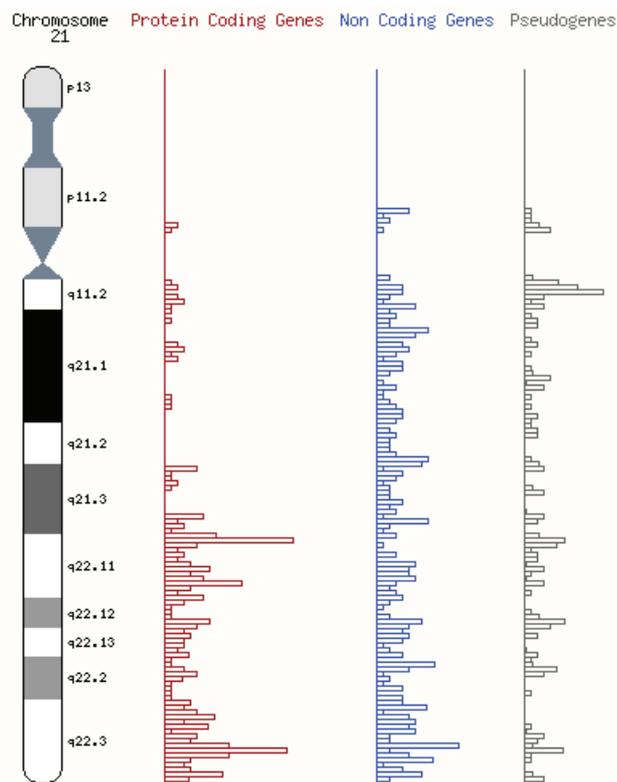


Figure 4 : Représentation du chromosome humain n°21, le plus petit autosome du génome humain. Comparé au chromosome n°1 présenté au-dessus on peut voir que les séquences codantes et non-codantes qu'il porte sont bien moins nombreuses.

Malgré ces interactions cette trisomie reste viable (espérance de vie jusqu'à 55 ans environs), ce qu'on ne retrouve jamais pour une trisomie complète d'aucun autre autosome, mais qui peut être retrouvé pour les gonosomes (XXY, XYY, XXYY). Il existe cependant certaines aneuploïdies de chromosomes complets permettant parfois à l'embryon de terminer son développement et la survie pendant quelques semaines après la naissance en général :

- La trisomie 13 ou syndrome de Klaus Patau : la plus rare des trisomies. Elle a des conséquences phénotypiques importantes et touche de nombreux organes. En général le fœtus présente un retard de croissance intra-utérin. 80 à 90% des fœtus décèdent in utero et la moitié des enfants arrivant à terme décèdent environs trois mois après leur naissance (Orphanet : <http://www.orpha.net> ; Mai 2008).
- La trisomie 18 ou syndrome d'Edwards : cette trisomie complète induit des phénotypes physiques incluant des malformations du cœur et du squelette, ainsi que des défauts dans le développement des muscles, 95% des fœtus meurent in utero (<http://www.orpha.net> ; Mai 2008).
- La trisomie de l'X ou syndrome de Klinefelter : c'est l'affection chromosomique sexuelle la plus fréquente avec une prévalence de 1/500 hommes. L'individu de phénotype masculin présente un chromosome X en plus (47, XXY). Les individus atteints par cette aneuploïdie sont généralement stériles et présentent un léger retard de développement accompagné d'un retard mental plus ou moins prononcé (<http://www.orpha.net> ; Mai 2008).

Il existe également des cas de monosomies, la seule monosomie viable est celle touchant le chromosome sexuel X, les autres ne sont pas compatibles avec la vie ou alors seulement si elles sont retrouvées en mosaïque dans l'organisme touché :

- Monosomie de l'X ou syndrome de Turner : les phénotypes sont très hétérogènes, mais la caractéristique redondante est un retard de développement (www.orpha.net ; Mai 2008).
- La monosomie 21 totale est incompatible avec la vie (Katz-Jaffe et al., 2004) mais quelques cas de monosomie 21 en mosaïque ont été décrits dans la littérature : Toral-Lopez et collaborateurs (2012) ont présenté un

cas de monosomie complète du chromosome 21, en mosaïque chez une petite fille mexicaine. Cette patiente présentait une atrophie corticale, une macrostomie, un pectum excavatum et des défauts immunitaires, elle survécu jusqu'à 16 mois. D'autres cas ont été présentés allant de 3 mois à 5 ans avec un tableau clinique très hétérogène allant de l'hypertrichose aux caractéristiques du syndrome de l'X fragile.

La Trisomie 21 entraîne quant à elle un grand nombre de phénotypes bien connus tels que des défauts morphologiques comme des fentes palpébrales en haut et en dehors, un épicanthus, une nuque plate, un visage rond et aplati, un nez petit, un pli palmaire unique bilatéral pour ce qui est des caractéristiques physiques visibles (Figure 5) et des phénotypes pathologiques tels que des complications cardiaques (canal atrio-ventriculaire) et digestives (atrésie duodénale), de la cataracte congénitale, des épilepsies des pathologies auto-immunes et endocriniennes, des leucémies un vieillissement plus précoce avec apparition de la maladie d'Alzheimer très tôt (www.orpha.net ; Mai 2008 ; Dierssen et al., 2009 ; Das and Reeves, 2011). On note chez le nouveau-né une hypotonie marquée, des capacités motrices retardées avec la posture assise acquise seulement vers un an et la marche vers deux ans. Ces symptômes présents à plus ou moins grande échelle sont pour tous les cas accompagnés par un retard mental d'importance variable selon les individus. Cette variation s'explique par différents paramètres, la gravité des différents symptômes peut s'expliquer par l'hétérogénéité allélique des gènes du chromosome 21, mais également par l'effet des empreintes génétiques (variabilité de l'expression d'un gène associée à l'origine parentale de la troisième copie du chromosome 21) ou les effets environnements pré et postnataux (Figure 6). Et alors que la plupart des symptômes physiques tels que ceux touchant le cœur ou le système immunitaire sont aujourd'hui assez facilement traités par médication ou chirurgie, le retard mental reste quant à lui incurable bien que quelques traitements aient été découverts permettant une amélioration relative de défauts cognitifs (Butler et al., 2006 ; De La Toore et Dierssen, 2012).



Figure 5 : Phénotypes morphologiques physiques les plus souvent rencontrés chez les personnes atteintes de Trisomie 21. A, un faciès particulier avec un front large et un nez aplati. B, une fente palmaire unique marquée. C, des yeux en amande (images tirées de Weijerman et al., 2010).

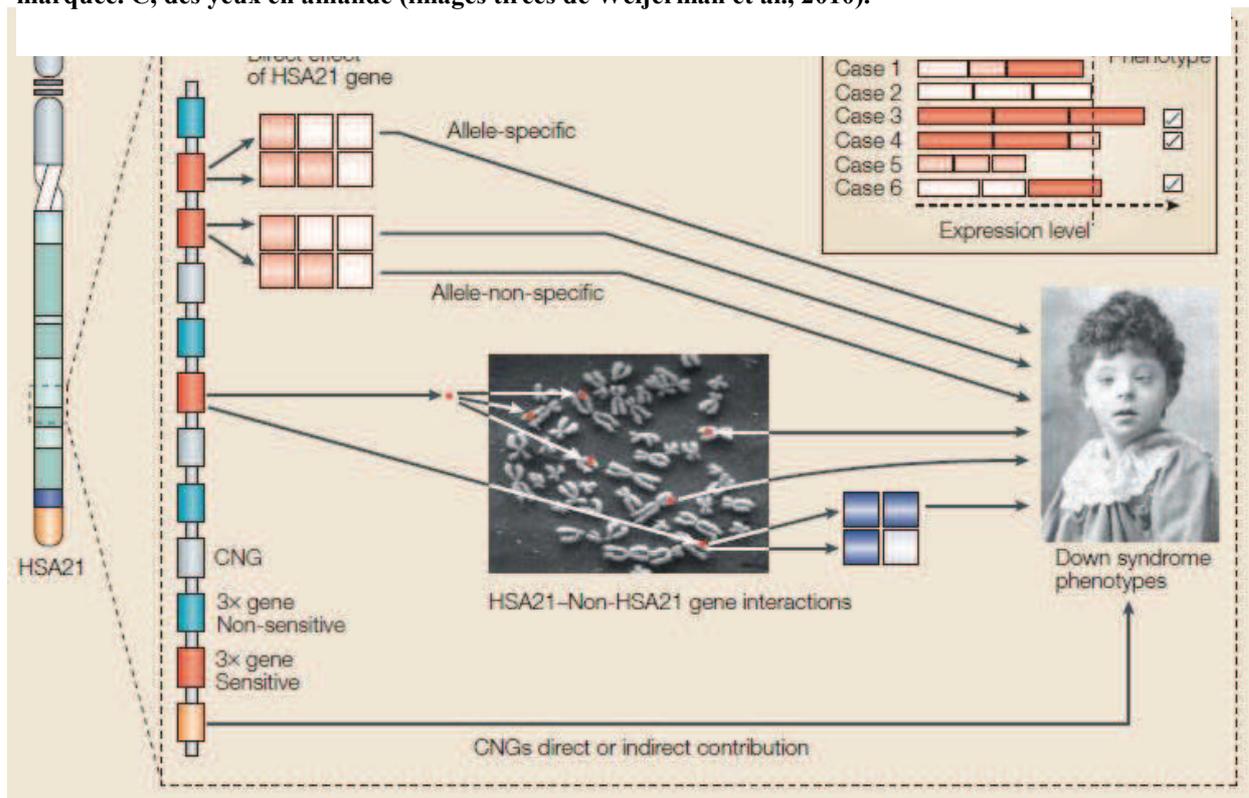


Figure 6 : Schéma représentant la complexité du lien entre génotype et phénotype (Antonarakis et al., 2004).

Dans les années 1950 les personnes atteintes avaient une espérance de vie allant seulement jusqu'à 20 ans, aujourd'hui, elle se rapproche de plus en plus de la moyenne de la population générale (50-55 ans, source : Association Française pour la Recherche sur la Trisomie 21) grâce à la prise en charge accrue de ces personnes et à l'amélioration des connaissances.

B. Principal facteur de risque, l'âge maternel

On estime aujourd'hui dans le monde à environs 60 millions le nombre de personnes atteintes par le Syndrome de Down. Cette pathologie apparaît avec une prévalence de 1 pour 2 000 en France en 2013 (estimation Orphanet due à l'augmentation de l'utilisation du dépistage prénatal). Une étude menée en France entre 1978 et 2005 a montré que la prévalence totale est passée de 14/10 000 à 23/10 000, ce qui est expliqué par l'augmentation de l'âge maternel, qui est passé de 26 à 30 ans.

Selon « Trisomie 21 France » :

- 1/1500 naissances si la mère a 20 ans
- 1/1000 à 30 ans
- 1/400 à 35 ans
- 1/187 à 38 ans
- 1/100 à 40 ans
- 1/28 à 50 ans

En 2005, le diagnostic prénatal fait atteindre jusqu'à 78% d'avortements thérapeutiques, ce qui fait passer la prévalence de la Trisomie 21 de 14/10 000 à 5,1/10 000 entre 1978 et 2005 (Rousseau et al., 2010). En avril 2013, le comité consultatif national d'éthique se prononce en faveur de la généralisation du test sanguin pour le dépistage de la Trisomie 21 en plus des mesures échographiques. Lors du premier trimestre un dosage de marqueurs sériques (l'hCG : gonadotrophine chorionique humaine, l'AFP : alpha foeto-protéine et l'oestriol) ainsi qu'une mesure de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale sont faits en un seul temps. Puis, si les risques sont trop importants, une amniocentèse ou une ponction de villosités choriales sera proposée afin d'étudier le caryotype du fœtus. Si le résultat est positif, les personnes concernées peuvent demander une interruption volontaire de grossesse pour raisons médicales.

C. Etiologie du Syndrome de Down

Dans les années 1980, l'origine parentale de la Trisomie 21 a été mise en évidence grâce aux hétéromorphismes chromosomiques et notamment la non-disjonction des chromosomes à la méiose. Puis l'utilisation de marqueurs polymorphes a permis d'améliorer ce type de diagnostic grâce à l'étude du génome de l'enfant et des parents. Ces études montrent que 90% des cas de Trisomie 21 ont une origine maternelle méiotique et 8% proviendraient d'une erreur de division paternelle (Antonarakis et al., 2004). En général une erreur lors de la première division méiotique chez la mère est trois fois plus fréquente que lors de la deuxième division et de fréquence égale dans les spermatocytes (Turleau et Vekemans, 2010). Une non-disjonction lors de la division méiotique chez la mère entraîne une Trisomie 21 libre et homogène, le chromosome 21 surnuméraire est libre et se retrouve dans sa totalité dans le génome de la personne atteinte au sein de toutes ses cellules (Figure 7). Dans 5% des cas la Trisomie 21 est due à une translocation, c'est-à-dire à la « fixation » du chromosome surnuméraire sur un autre chromosome acrocentrique (Dierssen et al., 2009). Cette translocation peut également impliquer le bras long du chromosome 21 avec n'importe lequel des chromosomes sans préférence, ce sont ces rares cas de Trisomie 21 partielles qui ont permis la mise en place d'une carte d'association génotype-phénotype. La moitié de ces cas de Trisomie sont hérités, les autres apparaissent *de novo*. La plupart de ces translocations sont dites Robertsoniennes et impliquent la fusion du chromosome 21 avec un autre au niveau du centromère ou du bras court de l'autre chromosome qui aboutit à la formation d'un chromosome mixte et qui implique la perte du chromosome uniquement formé de bras courts. Ce type de translocation, qui est non-réciproque (le chromosome 21 ne récupérant aucune partie du chromosome receveur) est appelé fusion centrique.

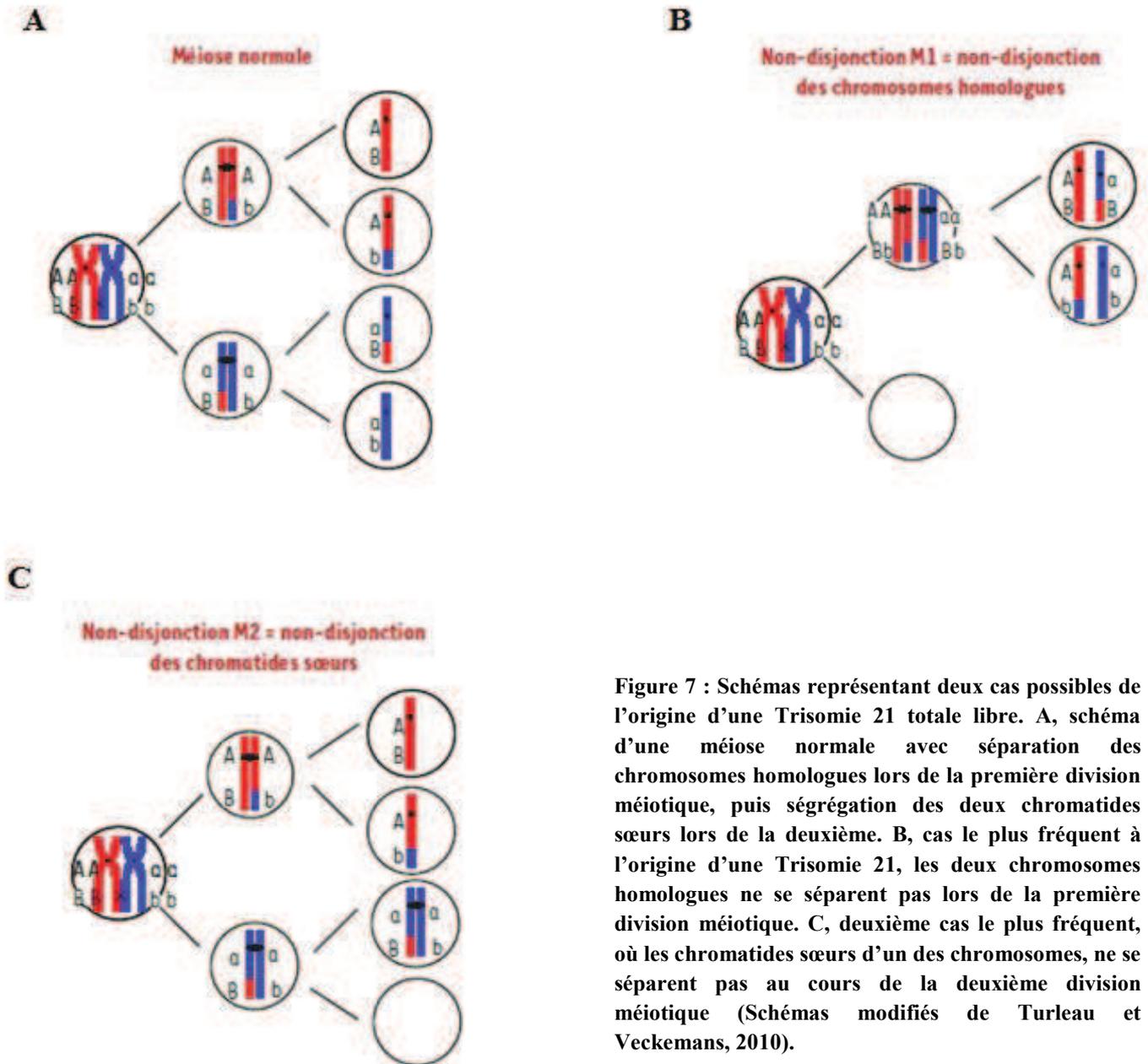


Figure 7 : Schémas représentant deux cas possibles de l'origine d'une Trisomie 21 totale libre. A, schéma d'une méiose normale avec séparation des chromosomes homologues lors de la première division méiotique, puis ségrégation des deux chromatides sœurs lors de la deuxième. B, cas le plus fréquent à l'origine d'une Trisomie 21, les deux chromosomes homologues ne se séparent pas lors de la première division méiotique. C, deuxième cas le plus fréquent, où les chromatides sœurs d'un des chromosomes, ne se séparent pas au cours de la deuxième division méiotique (Schémas modifiés de Turleau et Veckemans, 2010).

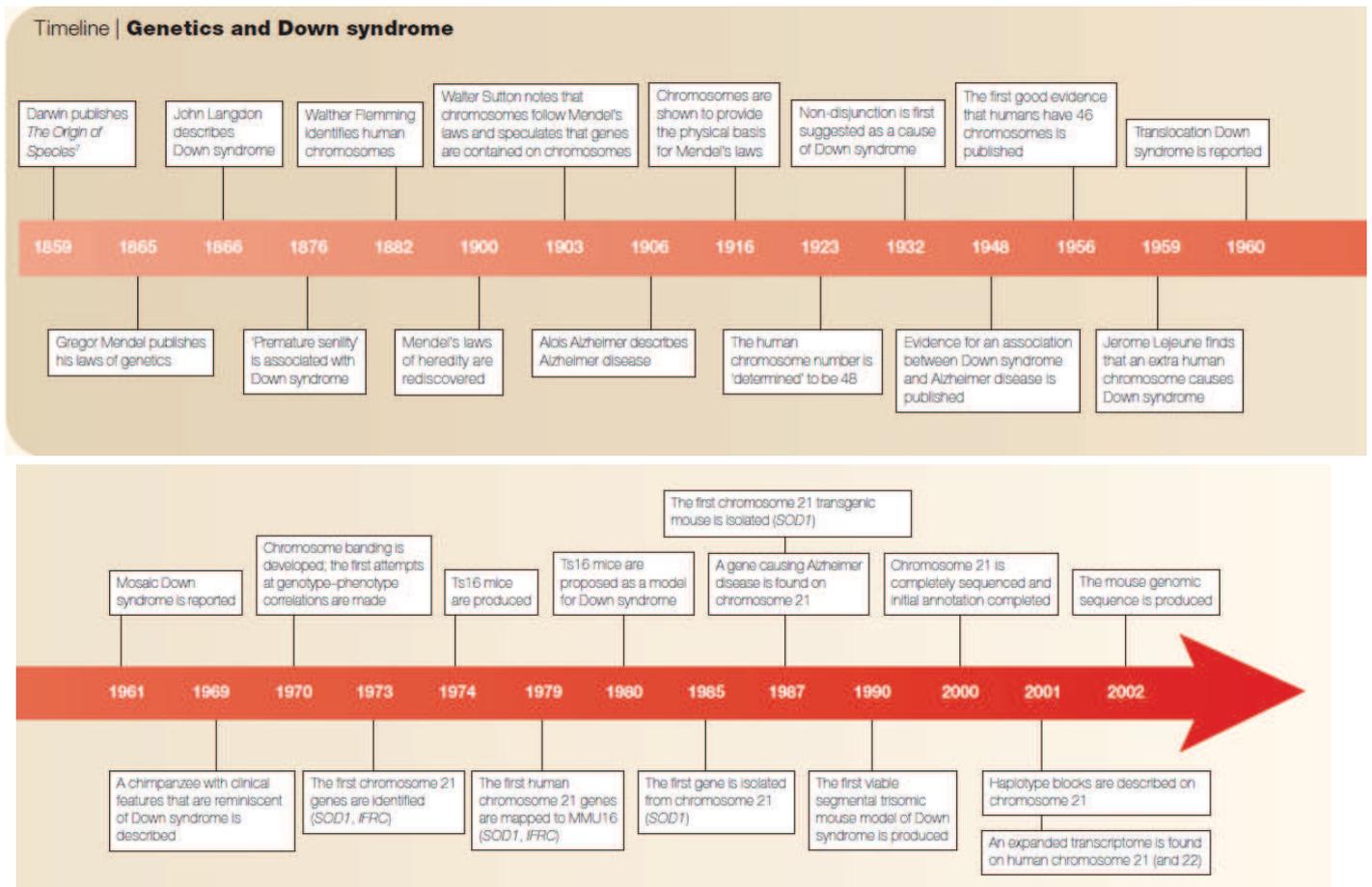


Figure 8 : Chronologie de l'évolution de la génétique et de l'étude de la Trisomie 21 (Patterson and Costa, 2005).

Dans 3% des cas est observée une Trisomie en mosaïque pour laquelle, une partie des cellules uniquement est génotypée Trisomique pour le chromosome 21. Selon le tissu analysé la Trisomie va être ou non retrouvée dans le caryotype et ce dans des proportions variables. Cette aberration chromosomique provient cette fois, non plus d'un défaut lors de la division méiotique mais d'une non-disjonction cette fois au niveau de la division mitotique, d'où la mise en place d'une mixité génotypique selon l'instant où s'est produite l'erreur. Il se peut que lors d'une division, il y ait gain ou alors perte d'un chromosome 21 et si l'individu était au départ disomique, $2N$ pour le chromosome 21 (i-e : 46, XX ou XY) ou trisomique $3N$ (47, XX, +21 ou 47, XY, +21), alors il se retrouvera avec une mosaïque pour la Trisomie 21 avec une population cellulaire $2N$ et une population cellulaire $3N$. Un individu mosaïque peut présenter des phénotypes extrêmement aléatoires dus à la cause inhérente à l'aneuploïdie qui peut être largement variable d'un tissu à l'autre.

D. Un phénotype important, le retard mental

Le handicap mental est défini par un retard, un ralentissement du développement des facultés cognitives caractérisé par des capacités intellectuelles amoindries incluant la perception et l'analyse, la compréhension, la motricité et l'adaptation sociale. Les personnes présentant un retard mental ont une capacité de traitement de l'information moins importante que la plupart des personnes (Dierssen et al., 2009). Parmi tous les signes cliniques, le retard mental est la caractéristique que l'on retrouve invariablement chez toutes les personnes atteintes de Trisomie 21 et ce retard mental se caractérise par des défaillances à plusieurs niveaux dans les catégories de traitements de l'information et à plusieurs degrés de gravité. Ce retard mental qui affecte notamment l'autonomie des personnes atteintes de Trisomie 21 est aujourd'hui considéré comme un problème de santé publique. En général les personnes atteintes de Trisomie 21 ont un quotient intellectuel autour de 50, avec des indices personnels allant de 30 à 70 (Rachidi et al., 2008), pouvant correspondre à un retard moyen à modéré selon les cas. Cette pathologie est d'ailleurs la première cause génétique de retard mental connue (Dierssen et al., 2009). Le retard mental touche environ 1-2% de la population et une grande partie de ces personnes présentent des défauts génétiques et parmi ceux-ci, la Trisomie 21 est le défaut le plus retrouvé et contribue pour environ 30% des cas modérés à sévères de retard mental (Galdzicki et al., 2001).

E. Une structure cérébrale impliquée dans l'intégration d'habitudes, le striatum

Bien que peu d'études aient démontré des défauts dans la mise en place des processus cognitifs permettant la création d'habitudes, une étude récente de Bussy et collaborateurs (Bussy et al., 2011) montre que ces facultés sont atténuées chez les enfants trisomiques. Ces enfants sont soumis à une tâche de réaction sérielle (Figure 9), une image représentant un chat apparaît sur un écran et il leur est demandé « d'attraper le chat le plus vite possible » en appuyant sur les touches du clavier (la touche S pour le côté gauche de l'écran, D pour le milieu gauche, K pour le milieu droit et L pour le côté droit). Un premier bloc de 40 essais est effectué pour familiariser le sujet avec l'expérience, ces essais étant présentés dans un ordre aléatoire. Puis six blocs d'entraînement sont proposés, le premier (B1) et le cinquième (B5) bloc présentent 90 essais aléatoires. Les autres blocs (B2, B3, B4 et B6) consistent à présenter

au sujet une séquence répétitive de 10 étapes répétées 9 fois, par exemple « 1-4-2-3-2-1-4-3-2-1 » où les chiffres 1 à 4 correspondent aux localisations de l'écran et où 1 correspond à la touche « gauche » (S) et 4 à la touche « droite » (L). Le temps de réponse est enregistré au fur et à mesure et normalement, au fil des blocs, le temps de réaction est censé diminuer par rapport au temps de réponse du premier bloc aléatoire. L'apprentissage se fait sans prise de conscience et la réaction est instinctive. Lorsque le bloc aléatoire 5 arrive suite à ces répétitions, le temps de réaction augmente car la séquence aléatoire demande un temps de réponse plus long. Mais lorsque le bloc 6 qui est de nouveau un bloc de séquences répétées apparaît, les enfants contrôles ont de bien meilleurs résultats que les enfants Trisomiques, l'apprentissage implicite ne reste pas imprimé sur le long terme comme pour les enfants contrôles. On note donc dans cette expérience un défaut flagrant de la mise en place de la mémoire procédurale.

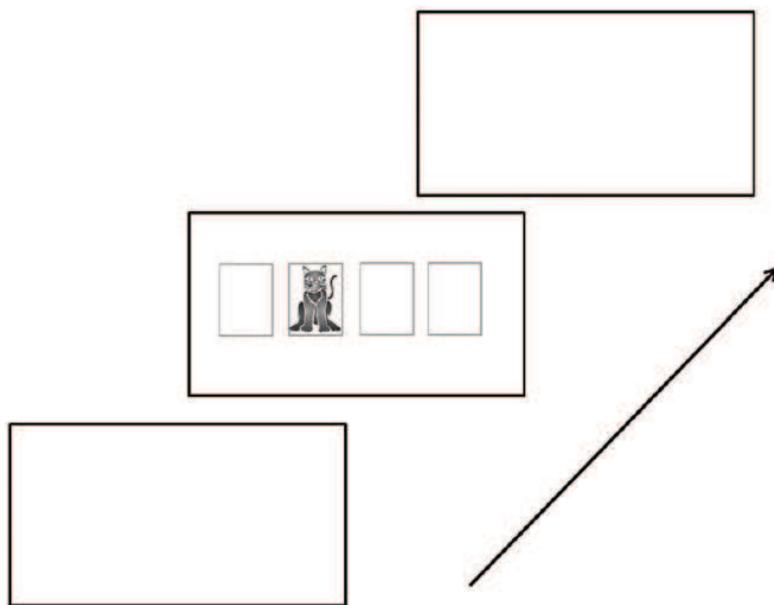


Figure 1 Design of the serial reaction time task. Each trial starts with a fixation point lasting 150 ms, immediately followed by the stimulus which is displayed until the individual presses the button, within a maximum of 30 s. After 30 s, a blank screen is displayed during 250 ms before the next stimulus appears on the screen.

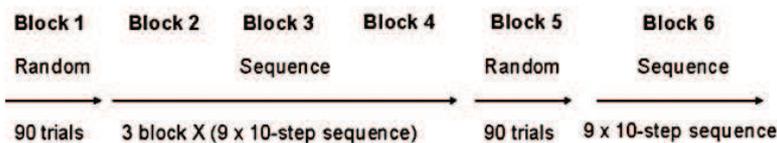


Figure 2 Paradigm design of the serial reaction time task.

Figure 9 : Schéma explicatif d'un protocole d'étude comportementale (évaluation du temps de réaction) chez les personnes atteintes de Trisomie 21 pour analyser l'implication d'une forme d'apprentissage et de mémoire associés au striatum (Bussy et al., 2011).

Une seconde étude, de Brunamonti et collaborateurs (2011) a montré que les personnes porteuses d'une Trisomie 21 présentaient des défauts dans la mise en place de processus

cognitifs moteurs nécessitant un bon fonctionnement et une bonne communication entre le cortex frontal, le cervelet et les ganglions de la base.

Peu d'études montrent des différences dans la mise en place de la mémoire procédurale chez des personnes atteintes de Trisomie 21, mais il faut cependant moduler l'analyse des résultats des différentes études. En effet, la structure qui permet la mise en place de ce type de mémoire, le striatum (Butter and 1979), qui sera décrit ultérieurement, présente un fonctionnement complexe. Il est possible que son implication dans certaines autres formes de mémoires, attribuées strictement à d'autres structures, comme la mémoire spatiale (reliée à l'hippocampe), par exemple, ne soit pas totalement nulle, ce qui est un point qui sera discuté plus tard également. On ne peut donc pas exclure que certains paradigmes utilisés pour l'étude du comportement, estimés comme spécifiquement reliés à l'étude de la mémoire spatiale de l'hippocampe, incluraient également en partie une implication striatale (Carlesimo et al., 1997 ; Rowe et al., 2006 ; Vicari et al., 2000, 2001). Ce domaine peu étudié, en particulier en ce qui concerne la Trisomie 21 reste donc un territoire à explorer.

Pour étudier les différents phénotypes de pathologies humaines, notamment la Trisomie 21, le modèle souris est couramment utilisé car il présente 99% de gènes homologues avec l'homme. Les dérégulations biologiques peuvent être mieux comprises grâce à ce modèle. Les lignées de souris modèles pour le Syndrome de Down présentent un grand nombre de phénotypes similaires à ceux rencontrés chez l'homme notamment au niveau de la physiologie cérébrale qui consiste globalement en une diminution du volume du cerveau, une diminution de la densité cellulaire et une modification de la morphologie et du nombre des épines dendritiques dans certaines structures (les plus étudiées et celles qui ont présenté le plus de différences ont été le cortex, l'hippocampe et le cervelet) et des modifications du comportement associées (Delabar et al., 2006 ; Rachidi et Lopes, 2008 ; Chen et al., 2009 ; Dierssen et al., 2009 ; Delabar, 2010 ; Gardiner et al., 2010 ; Liu et al., 2011 ; De La Torre et Dierssen, 2012 ; Lott, 2012). L'intérêt de ces modèles permet donc de faire des liens entre génotype et phénotype, en outre, chez l'homme les trisomies partielles sont rares (moins de 10%) en conséquence le développement de modèles animaux se révèle essentiel dans la complétion de la carte génotype/phénotype et dans la compréhension des mécanismes cellulaire, moléculaires biochimiques à l'origine des différents signes cliniques. Ils permettent

donc de proposer des traitements potentiels afin d'améliorer la vie des patients en particulier les traitements leur permettant une plus grande autonomie par une atténuation des phénotypes mentaux.

F. Les modèles souris

1. Le choix de ce modèle

La souris est un modèle communément utilisé en biologie pour étudier des pathologies humaines. En effet il a été montré qu'un grand nombre de caractéristiques morphologiques, cellulaires, biochimiques et moléculaires étaient communes avec l'Homme. L'emplacement, la physiologie et le fonctionnement des organes sont fortement semblables entre les deux espèces, notamment, le cerveau, ses différentes structures et aires peuvent se retrouver facilement chez la souris. Les études comportementales indiquent même que ce petit rongeur développe des réactions semblables à celles de l'Homme lorsqu'il se retrouve dans des conditions similaires. Notamment nous verrons plus tard qu'il est possible d'inculquer aux souris, différents types d'apprentissages proches de ceux qui ont été bien caractérisés chez l'Homme. Ce modèle animal présente également d'autres comportements proches de ceux qu'on peut retrouver chez l'homme, elles se prosternent quand elles ont peur ou sont stressées, elles sont curieuses, trait qui peut être utilisé pour estimer la mémoire par reconnaissance de nouveaux objets, elles se repèrent très bien dans l'espace ce qui permet de tester la mémoire spatiale et elles acquièrent des automatismes comme l'être humain, tous ces traits permettent d'étudier différents états physiologiques ou pathologiques et de les relier aux comportements humains. Ceci a pour finalité de comprendre le fonctionnement du comportement humain afin de développer des traitements sinon thérapeutiques mais au moins palliatifs (Wilesman et al., 2009 ; Créau, 2012).

La cause de cette ressemblance entre souris et Homme s'explique aisément quand on sait que le génome de ce modèle murin présente environ 200 régions de syntenie avec l'Homme (régions hautement conservées avec des séquences s'alignant avec peu d'erreur avec celle de l'Homme (Figure 10), gènes homologues et présents dans le même sens dans la séquence) avec le génome de l'Homme (Venter et al., 2001). De plus, certaines études ont montré que

presque 99% des gènes humains trouvent leur équivalent dans le génome de ce modèle (Tecott, 2003). En outre, nous avons utilisé des modèles souris sur fond génétique obtenus à partir de lignée consanguines, génétiquement identiques, ce qui permet de limiter les biais entre individus au niveau expérimental, si tant est que les conditions d'élevage soient rigoureusement identiques (nourriture, cycle jour/nuit, nettoyage des cages...). Ces individus permettent donc une reproductibilité fiable des résultats même lorsque le nombre d'expériences avec des sujets différents est élevé étant donné qu'ils sont tous génétiquement identiques.

Chez la souris on retrouve approximativement 23 Mb homologues à l'homme sur le chromosome murin 16 (MMU16), ~1,1 Mb sur le MMU 17 et ~2,3 Mb sur le MMU10 (FitzPatrick, 2005 ; Reymond et al., 2002). En effet, le bras long du chromosome 21 contient 33,5 Mb (megabases) et environ 430 gènes et 293 trouvent leur homologue dans le génome de la souris. Ces 293 gènes se répartissent dans trois régions chromosomiques en sythénie chez la souris, la plus grande est retrouvée sur le chromosome murin 16 (MMU16), qui porte une homologie correspondant à la partie distale du chromosome 21 humain correspondant à 224 orthologues compris entre les gènes *Lipi* et *Zfp295*. Une partie plus petite est retrouvée sur le chromosome murin 17 (MMU17), soit environ 22 gènes compris entre *Umodll* et *Hsf2bp*. La dernière région de sythénie se trouve sur le chromosome murin 10 (MMU10), elle contient 47 gènes et est comprise entre les gènes *Cstb* et *Prmt2*. Ces régions de sythénie, comme précisé plus haut, présentent les gènes dans le même ordre et la même orientation entre les deux espèces (Dierssen et al., 2009 ; Das et Reeves, 2011).

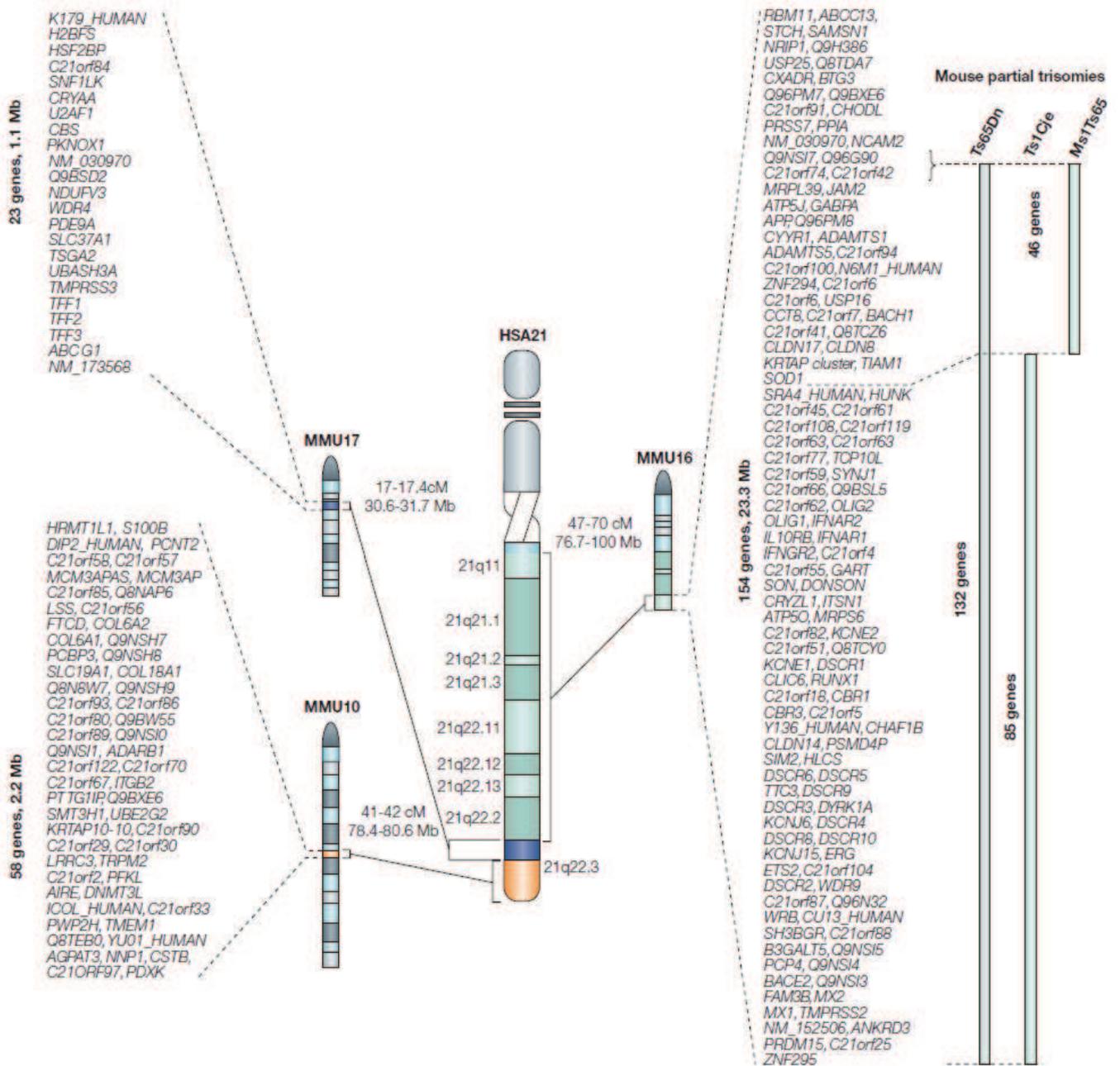


Figure 10 : Homologies entre le chromosome 21 humain (Hsa21) et les chromosomes murins 10, 16 et 17 (MMU 10, MMU 16 et MMU 17) (Antonarikis et al., 2004).

2. Les régions d'homologie chez la souris avec le chromosome 21 humain

La région comprise sur le MMU16 a été d'un intérêt tout particulier pour les recherches sur la Trisomie 21, en effet c'est dans cette région qu'a été localisée l'intervalle de gènes homologues à une région importante chez l'Homme, appelée Région Critique du Syndrome de Down (DSCR). Les premières hypothèses postulent que cette région est la plus importante et serait suffisante pour induire le retard mental. Mais aujourd'hui on sait que cette région n'est pas aussi restreinte et qu'il existe en fait plusieurs régions impliquées dans ce phénotype mais également dans d'autres caractéristique de la pathologie (Lyle et al., 2009). Ces nouvelles idées ont notamment vu le jour grâce à un nouveau modèle murin appelé Ts1Rhr, créé par Olson et collaborateurs (2007), portant une trisomie de l'intervalle *Cbr1-Orf9* correspondant à cette région critique. Ce modèle ne présentait pas des phénotypes aussi marqués que ceux rencontrés chez Ts65Dn en particulier en ce qui concerne les caractéristiques cranio-faciales et les performances cognitives (Dierssen et al., 2009).

De nombreux modèles souris ont été créés afin d'étudier l'impact du surdosage génétique sur différentes caractéristiques. Ils permettent entre autre de comparer les caractéristiques morphologiques, physiologiques et biologiques mais également d'estimer les déficits moteurs et cognitifs. Notamment les modèles murins portant des aneuploïdies de régions homologues au chromosome 21 humain ont été étudiés d'un point de vue comportemental afin d'étudier cet impact sur les capacités neurologiques (Tableau 1) et comprendre les mécanismes et les liens entre gènes et phénotypes.

Model	Genotype	Neurological phenotype
<i>Segmental trisomy</i>		
Ts16	Trisomy 16	Reduced brain size and some structural changes
Ts65Dn	Trisomic for <i>App-Znf295</i> (~132 known genes)	Learning and behavioural deficits Reduction of the cerebellar volume and granule cell density Reduced cell number and volume in the hippocampal dentate gyrus Reduction in excitatory (asymmetric) synapses in the temporal cortex at advanced ages Age-related degeneration of basal forebrain cholinergic neurons Astrocytic hypertrophy and increased astrocyte numbers Failure of retrograde NGF signalling
Ts1Cje	Trisomic for <i>Znf295-Sod1</i> (~85 known genes)	Learning and behavioural deficits (less severe than in Ts65Dn) Cerebellar dysmorphology (a subset of Ts65Dn features)
Ms1Cje/Ts65Dn (~46 known genes)	Trisomic for <i>App-Sod1</i>	Learning deficits (less severe than in Ts1Cje) Cerebellar dysmorphology (a subset of Ts65Dn features)
C10-2	Chimeric mice with free HSA21	Learning and behaviour impairment

Tableau 1 : modèles murins de Trisomies partielles (Antonarakis et al., 2004).

3. Les différents modèles murins créés

a) Le modèle Ts16

Le premier modèle créé a été un modèle comprenant une trisomie total du MMU16, étant donné que la plus grande partie du Hsa21 se retrouve sur ce chromosome murin. Le problème concernant ce modèle est que l'analyse des résultats reste peu fiable en rapport avec les personnes atteintes de Trisomie 21 car ce modèle possède une triplification de son chromosome 16 entier (Figure 11) comprenant certes, un grand nombre de gènes en homologie à l'Homme mais également d'autres qui ne le sont pas, voire qui ne trouve aucune homologie au sein du génome humain. De plus, le modèle Ts16 n'est pas viable et les fœtus meurent in utero, ce qui rend l'étude de ce modèle impossible en ce qui concerne les phénotypes neurologiques (Gropp, Kolbus et Giers, 1975 ; Patterson and Costa, 2005).



Figure 11 : Etalement de chromosomes en métaphase de cellule de foie d'une souris de la lignée Ts16, les flèches indiquent deux translocations Robertsoniennes (Galdzicki et al., 2001).

b) Le modèle Ts65Dn

Ensuite un modèle très étudié depuis sa création, Ts(1716)65Dn (Davisson et al., 1990) ou Ts65Dn (Figure 12), a permis quant à lui d'apporter un grand nombre de réponses sur les origines et les mécanismes induisant certains phénotypes comportementaux chez l'homme, en particulier le retard mental et les difficultés mnémoniques associées. Ce modèle a également permis de tester différentes hypothèses quant à l'efficacité de certains traitements pharmacologiques et l'enrichissement de l'environnement permettant d'améliorer ces symptômes (Kleschevnikov et al., 2004, 2012 ; Baamonde et al., 2011 ; Martinez-Cue et al., 2002, 2005 ; Bianchi et al., 2010 ; Siddiqui et al., 2008, Escorihuela et al., 1995 ; Costa et al., 2010 ; Faizi et al., 2011). Ts65Dn est un modèle qui a été généré en créant une translocation de la partie distale du MMU16 sur la partie centromérique du MMU17 (Reeves et al., 1995, Cabin et al., 1998), il présente une trisomie des gènes allant de *Mrpl39* à *Zfp295* (Davisson et al., 1993 ; Patterson et Costa, 2005). Ce modèle présente donc 167 gènes en trisomie incluant la DSCR ainsi que 5% du chromosome MMU17 sur lequel a été transloqué une partie du MMU16 et qui ne présente pas d'homologie avec le Hsa21.



Figure 12 : Etalement de chromosomes en métaphase de cellules de rate provenant d'une souris de la lignée Ts65Dn, le pointeur indique le chromosome supplémentaire porté par cette lignée (Gladzicki et al., 2001).

L'avantage de cette lignée c'est que les souris survivent après la naissance, il est donc facile d'étudier différentes caractéristiques de ce modèle et notamment des traits cliniques tardifs comprenant le vieillissement prématuré avec apparition de certains traits comparables à la maladie d'Alzheimer chez l'Homme, de façon précoce similairement aux personnes atteintes de Trisomie 21, avec des signes tels qu'une dégénération des neurones cholinergiques septohippocampaux et une hyperphie astrocytaire (Holtzman et al., 1996) (Tableau 2). Chez les souris on observe une diminution des facultés de mémorisation qui sont observées aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer, mais également des signes de dégénérescence neuronale . Ce modèle est celui qui présente le plus de traits communs avec l'Homme, tant au niveau morphologique que biologique et notamment il présente les mêmes défauts cognitifs (Holtzman et al., 1996, Escorihuela et al., 1995, 1998 ; Martinez-Cue et al., 2005, 2002 ; Bianchi et al., 2010 ; Heinen et al., 2012 ; Costa et al., 2009).

Feature	Down syndrome	Ts65Dn
Learning and memory deficits that potentially implicate abnormal hippocampal function	Yes	Yes
Learning and memory decline with age	Yes	Yes
Altered synaptic endocytosis	Yes	Yes
Degeneration of basal forebrain cholinergic neurons	Yes	Yes
Decreased TrkA receptors with increasing age	Yes	Yes
Decreased hippocampal volume	Yes	Yes
Decreased dendritic spines on cortical pyramidal cells	Yes	Yes
Hyperactivity	Some	Yes
Seizures	Some	Some
Stereotypical (repetitive) behaviours	Some	Yes
Difficulty in suppressing inappropriate behaviour	Some	Yes
Pain response	Altered	Altered
Decreased cerebellar volume	Yes	Yes
Decreased cerebellar granule cells	Yes	Yes

Tableau 2 : Tableau comparatif entre les signes cliniques rencontrés chez les personnes atteintes de Trisomie 21 et le modèle le plus étudié, Ts65Dn (Patterson and Costa, 2005).

c) Le modèle Ts1Cje

Le modèle Ts1Cje, produit dans le laboratoire de Charles Epstein, correspond quant à lui à une translocation entre les chromosomes 12 et 16 (Ts(1216)Cje), le point de cassure de la translocation sur le chromosome 16 se trouve au niveau du gène *Sod1*, ce qui l'inactive (Sago et al., 1998). La région trisomique se trouve entre ce gène *Sod1* inactivé et *Znf295* et comprend 105 gènes. Les souris survivent à l'âge adulte comme Ts65Dn et présentent également des troubles cognitifs et d'apprentissage mais moins sévères que ceux rencontrés chez le modèle Ts65Dn (Belichenko et al., 2007, 2009 ; Dierssen et al., 2009). La plupart des phénotypes présentés par ce modèles sont moins marqués que ceux rencontrés chez le modèle Ts65Dn, ce qui suppose que des régions en amont et en aval de *Sod1* interfèrent dans ces différents phénotypes rencontrés chez les personnes atteintes de Trisomie 21 (Dierssen et al., 2009).

d) Le modèle Tc1

Le modèle Transchromosomique (Tc) possède un chromosome humain 21 entier dans son génome. Elles sont trisomiques pour 92% des gènes du Hsa21 mais restent viables. Elles présentent différentes caractéristiques comparables à celles retrouvées chez les personnes atteintes de Trisomie 21 notamment les problèmes cognitifs (Tableau 3 : O'Doherty et al., 2005).

Table 1 – Trisomic mouse models for Down syndrome, their human syntenic genes and their neurological dysfunctions		
Models	Human syntenic region and genes	Neurological dysfunctions similar to DS
Ts16	(21q21.1–21q22.3) Trisomic for STCH-ZNF295 region: 165 genes	Decreased brain size; cellular hypoplasia; abnormal neuronal migration
Ts65Dn	(21q21.2–21q22.3) Trisomic for MRPL39-ZNF295 region: 136 genes	Decreased cerebellum/ granular cells, dentate gyrus/CA2; synaptic defects in CA1/cortex; BFCN and neurotransmitters alterations; learning and memory deficits
Ts1Cje	(21q22.11–21q22.3) Trisomic for SOD1-ZNF295 region: 83 genes	Reduced cerebellar volume and some brain defects similar to Ts65Dn, learning deficits
Ms1Ts65	(21q22.2–21q22.11) Trisomic for MRPL39-SOD1 region: 53 genes	Spatial learning impairment even less severe than Ts65Dn and Ts1Cje
Tc1	(HC21 with 2 gaps: Cxadr-D21S1922; Ifnar1-Runx1) Trisomic for 92% of HC21 genes	Altered cerebellar neuronal number, synaptic plasticity, learning and memory

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques neurologiques et cognitives rencontrées chez les différents modèles souris de la Trisomie 21 (Rachidi et lopes, 2008).

e) Les modèles du projet : Ms4Yah et Ts3Yah

Les modèles Ms4Yah (Duchon et al., 2011) et Ts3Yah, sont les modèles qui nous intéressent et qui seront étudiés ici en ce qui concerne les problèmes cognitifs. Ces modèles ont été créés par l'équipe de Yann Héroult au TAAM d'Orléans (Transgénèse et Archivage d'Animaux Modèles). Ils sont aneuploïdes pour un intervalle génétique compris entre les gènes *Cstb* et *Prmt2* du chromosome murin 10, comprenant 47 gènes contrairement à tous les premiers modèles souris créés qui comportaient des aneuploïdies concernant principalement le chromosome 16 murin. Ms4Yah contient dans son génome, cet intervalle en un seul exemplaire, c'est le modèle monosomique, Ts3Yah possède cet intervalle en trois exemplaires, c'est le modèle trisomique. Ces modèles ont été créés afin de compléter la carte génétique de liaison entre génotype et phénotype (Figure 13). La plupart des modèles créés, comme ceux présentés plus haut, se concentraient sur le MMU16 comprenant la DSCR, les autres gènes impliqués dans la Trisomie 21 mais ne se trouvant pas sur le MMU16 mais plutôt sur le MMU10 ou 17 ont donc été laissés de côté jusqu'à récemment (Dp(17)1Yey ; Dp(10)1Yey ; Df(17)1Yey ; Df(10)1Yey). En effet depuis peu il existe des modèles portant des aneuploïdies du MMU10 et du MMU17 avec un nombre de gènes plus ou moins importants. Enfin, de plus en plus de modèles murins sont créés ne portant qu'une aneuploïdie concernant un seul gène (*S100β* KO/Ts, *Dyrk1a* KO/Ts ou Ts *SOD1*...).

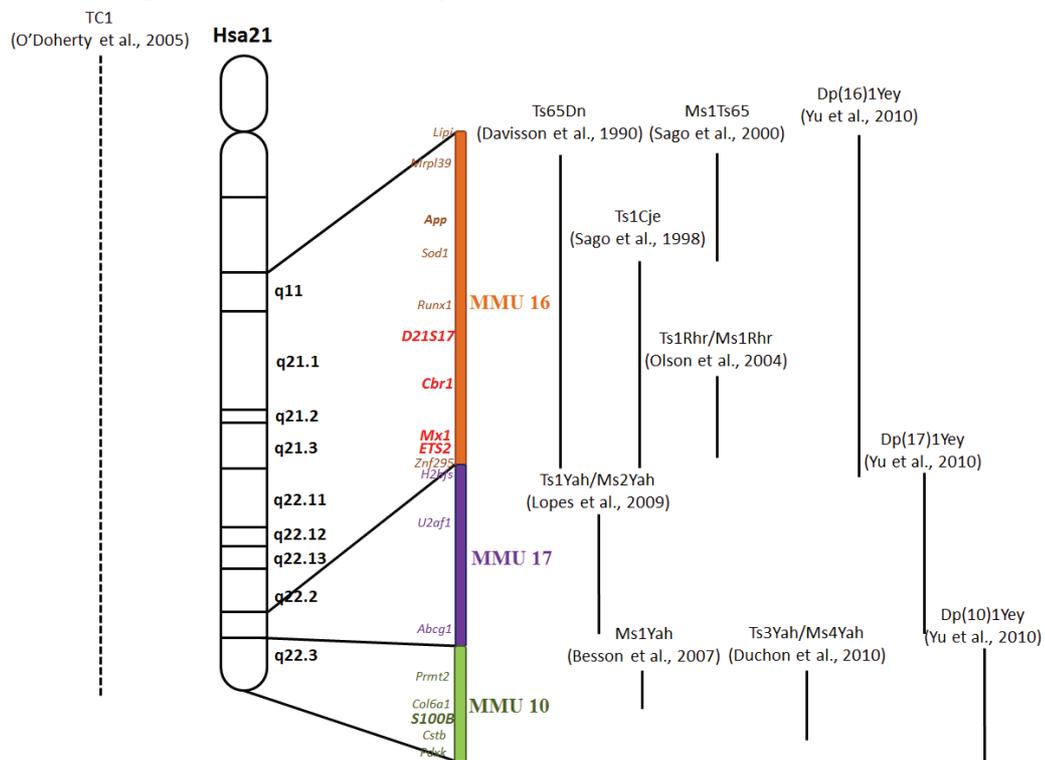


Figure 13 : Schéma représentant certains modèles souris créés pour étudier la Trisomie 21 et leurs zones d'homologie avec le Hsa21.

Ces deux lignées de souris portant respectivement une délétion et une duplication d'un intervalle génétique de 47 gènes compris entre les gènes *Cstb* et *Prmt2* ont été obtenues par l'équipe de Yann Héroult au TAAM d'Orléans (UPS 44). Pour cela ils ont utilisé un système de recombinaison utilisant des lignées de souris portant la recombinase Cre et des sites LoxP judicieusement choisis dans une approche in vivo (Brault et al., 2006 ; 2007). La recombinase Cre reconnaît la séquence LoxP et génère une recombinaison efficace d'un intervalle génétique situé entre deux de ces séquences (Figure 14). Si les sites LoxP sont orientés dans le même sens sur la séquence nucléotidique alors cela génère une délétion de l'intervalle génétique compris entre les deux sites LoxP. Si les sites LoxP sont par contre orientés en sens inverse, alors l'action de la protéine Cre va conduire à l'inversion de la région concernée (Figure 14). Si ces sites LoxP sont présents dans le même sens mais cette fois plus dans la continuité d'une même séquence mais sur deux chromosomes homologues on pourra obtenir par action de la Cre, à la fois une délétion et une duplication.

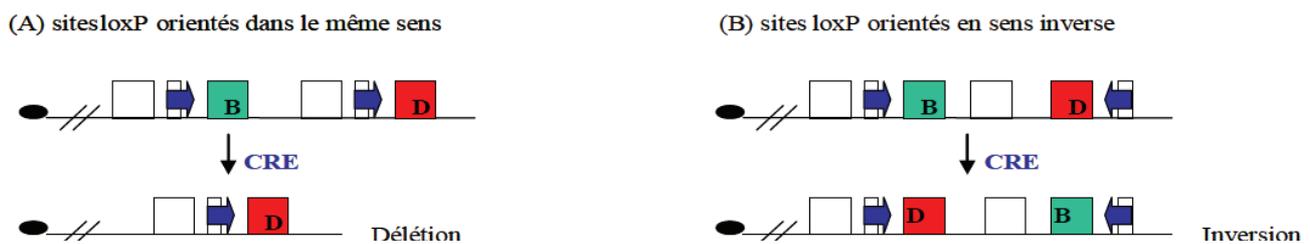


Figure 14 : Recombinaison entre deux sites loxP par la recombinase CRE (Hernandez et Fisher, 1999). A, les sites loxP sont orientés dans le même sens (*en cis*), cette disposition entraîne une délétion de l'intervalle génétique entouré par les séquences loxP. B, les deux sites loxP sont orientés en sens inverse, la recombinase induit alors à une inversion de l'intervalle compris entre les deux sites loxP.

La première étape de création de ces deux lignées a été d'insérer les sites LoxP autour de la région d'intérêt (*Cstb*-*Prmt2*) dans les souris. Pour cela les vecteurs de ciblage génétique ont été isolés à partir de banques d'ADN génomique de phage λ . Les banques ont donc été criblées avec une sonde spécifique pour *Cstb* et une pour *Prmt2*. Les sites LoxP ont ainsi pu être insérés près des deux loci des gènes d'intérêt grâce à des recombinaisons homologues en cellules souches HM-1. Les vecteurs portant des gènes de sélection ont permis le « tri » des cellules souches porteuses des gènes d'intérêt avec les séquences LoxP (Figure 15). L'injection de ces cellules souches embryonnaires dans des blastocystes réimplantés ont permis de maintenir deux lignées une avec *Cstb* l'autre avec *Prmt2* avec les LoxP à proximité.

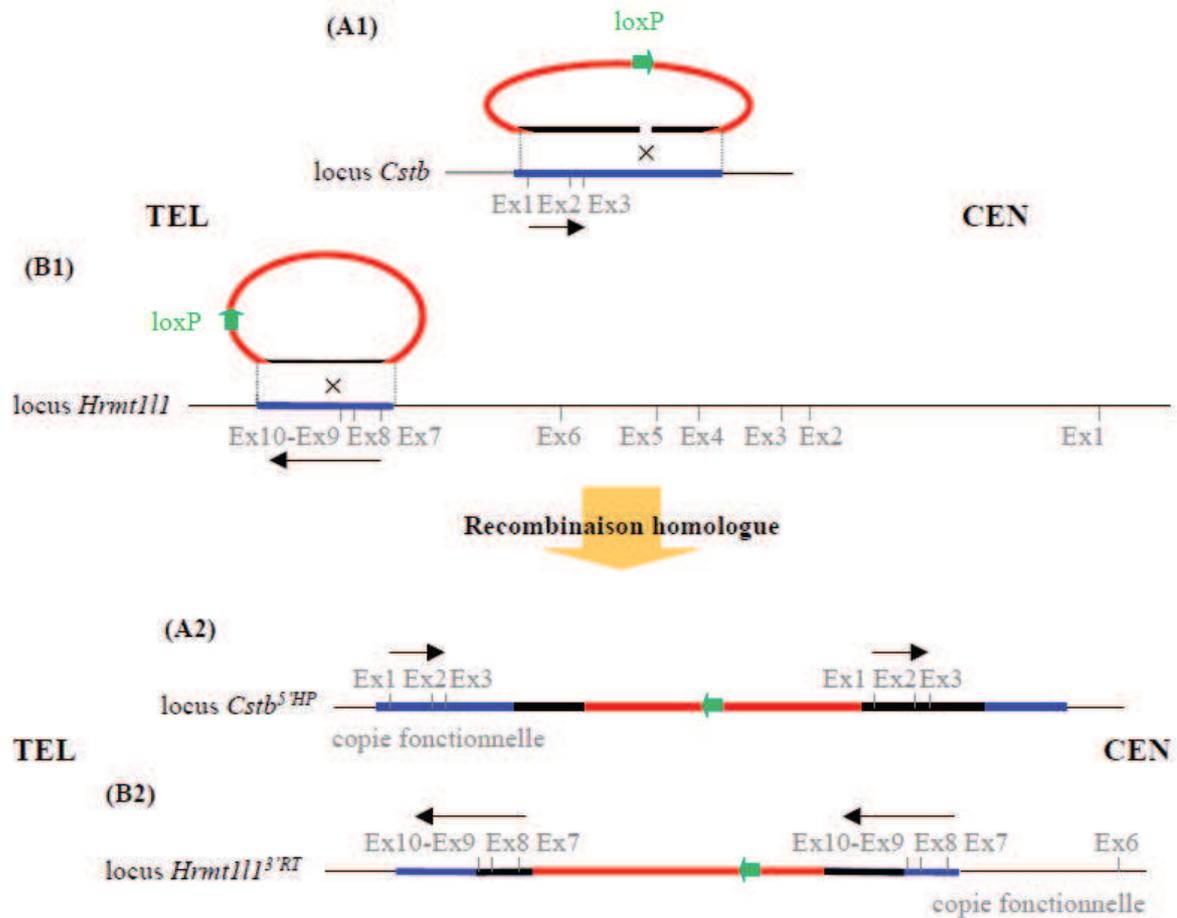


Figure 15 : Insertion des vecteurs porteurs des séquences d'intérêt dans le génome des cellules souches HM-1. **A1**, le vecteur p5'-HP(Cstb) peut s'insérer au niveau de la séquence Cstb grâce à son homologie de séquence sur le chromosome murin 10. Le vecteur possède trois exons du gène Cstb. **A2**, le vecteur p5'-HP(Cstb) inséré dans le génome au niveau du locus correspondant. Les trois exons du gène Cstb sont dupliqués. **B1**, le vecteur p3'-RT(Prmt2) peut s'insérer au niveau de la séquence Prmt2 grâce à son homologie de séquence. Le vecteur possède quatre exons du gène Prmt2. **B2**, le vecteur p3'-RT(Prmt2) inséré dans le génome au niveau du locus correspondant. Les quatre exons du gène Prmt2 sont dupliqués. Le sens de transcription des gènes Cstb et Prmt2 est indiqué par une flèche noire (Arnaud Duchon, 2011).

La deuxième étape a consisté à générer en soi les modèles grâce à la méthode TAMERE (Héroult et al., 1998). Cette méthode consiste à générer des modèles porteurs des sites LoxP et exprimant la Cre de telle sorte que la recombinaison se fasse aux stades précoces du développement. Les premiers croisements n'ont pas abouti aux réarrangements attendus mais à une distribution mendélienne des allèles sans recombinaison notable. Certains animaux présentaient cependant un crossing over entre les LoxP ce qui aura permis par la suite grâce à une nouvelle lignée de souris porteuse d'une Cre exprimée tôt dans le développement, de

générer les premières souris transgéniques pour l'intervalle *Cstb-Prmt2* (Figure 16), délétées pour cet intervalle : Ms4Yah (Duchon et al., 2008). Plus tard la lignée Ts3Yah a été générée grâce à une nouvelle lignée de souris Cre permettant la duplication de la région (en 2010 la lignée est en cours de backcross afin de générer une population d'étude stable).

L'intérêt de ces modèles provient donc du fait que l'impact de l'intervalle génétique *Cstb-Prmt2*, qui est impliqué dans la Trisomie 21 et dont tous les gènes trouvent leur homologue sur Hsa21, n'a pas encore été étudié et l'autre particularité de ce projet provient du fait que la mémoire procédurale qui, déjà, a été très peu étudiée chez l'Homme dans le contexte de la Trisomie 21, ne l'a pas du tout été dans les modèles souris créés pour étudier cette pathologie.

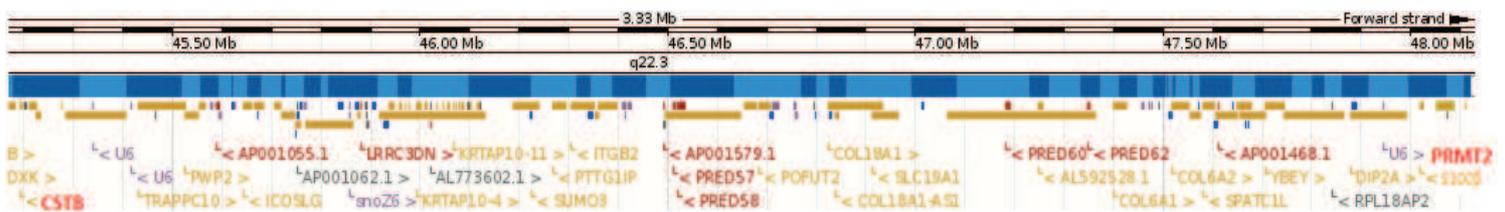


Figure 16 : Ensemble des gènes de l'intervalle génétique (*Cstb-Prmt2*) aneuploïde chez les modèles étudiés dans ce projet (Ms4Yah et Ts3Yah) (Base de données ENSEMBL).

G. Gènes d'intérêt dans l'intervalle *Cstb-Prmt2*

1. S100 β : S100 calcium binding protein B ; GENE D'INTERET

La protéine S100 β n'est pas une protéine ubiquitaire, elle est retrouvée uniquement chez les vertébrés et est donc nouvelle d'un point de vue phylogénétique. Elle fonctionne en dimères (homo ou hétérodimères), et son nom lui a été donné car elle est soluble dans une solution saturée à 100% de sulfate d'ammonium (Zimmer et al., 1995). Cette protéine a de nombreuses fonctions (Tableau 4), notamment au niveau cérébral, elle permet non seulement la survie neuronale mais elle serait également un facteur neurotrophique, et serait importante au cours du développement mais aussi pour la régénération nerveuse (Tableau 4). Son

fonctionnement est principalement calcium dépendant et son action est d'inhiber la phosphorylation de nombreuses protéines (Donato et al., 2001). Elle inhibe notamment la phosphorylation de ses protéines « cibles » par régulation de la protéine kinase C (PKC), une enzyme largement impliquée dans l'apprentissage et la mémorisation (Gromov et al., 1992) et dans les processus de plasticité synaptique (Sheu et al., 1994 ; Calabresi et al., 2000).

Extracellular effects of S100 proteins

S100 protein	Effect	Suggested mechanism
S100B	Neurite extension activity [176-178,181,184,187,188] and pro-survival effects on neurons [177-179,182,183,186-188]	Nuclear translocation of NF- κ B [187,188] via RAGE-dependent activation of the Ras/MAP kinase and the cdc42 Rac pathways and stimulation of Bcl-2 expression [188]
	Stimulation of astrocyte proliferation [195]	Unknown
	Astrocyte apoptosis [217]	Induction of iNOS in astrocytes [217]
	Neuronal apoptosis [188,214,215,218]	RAGE-dependent, cytochrome C-mediated activation of caspase-3 and down-regulation of Bcl-2 expression [188]; stimulation of Ca ²⁺ influx in neurons [214] and up-regulation of expression of <i>c-fos</i> , <i>c-jun</i> , <i>bax</i> , <i>bcl-x</i> , <i>p-15</i> , and <i>p-21</i> [218]
	Stimulation of IL-6 secretion by neurons [213]	Nuclear translocation of a novel κ B-binding factor expressed in neurons (NKBF) [213]
Stimulation of NO secretion by astrocytes [217]	Induction of iNOS in astrocytes [217]	
Stimulation of NO secretion by microglia [219,220]	Induction of iNOS in microglia [219,220], likely by binding to RAGE [192]	

Tableau 4 : Différents rôles attribués à la protéine S100b (Donato et al., 2001).

Il a été montré que chez des souris S100 β KO il y avait dans l'hippocampe un renforcement de la plasticité synaptique avec une augmentation de la PLT ainsi qu'une amélioration des facultés en rapport avec cette structure concernant la mémoire spatiale, sans pour autant qu'il y ait observation de modifications dans l'architecture histologique de la structure. L'injection de protéines S100 β recombinantes, permet la restauration d'un phénotype normal chez les souris KO. La surexpression de S100 β mime les conditions pathologiques de maladies impliquant des troubles neuronaux comme dans le syndrome de Down. La surexpression constitutive de S100 β peut causer des dommages neuronaux chroniques et irréversibles (Nishiyama et al., 2002). Cette protéine régule donc l'activité neuronale avec l'effet bénéfique d'empêcher les dommages neuronaux associés à l'hyperactivité présynaptique. Il a été observé que lors d'une PLT il y avait une augmentation de la quantité de la protéine S100 β (Pustyl'nyak et al., 2011) ce qui montre l'effet protecteur rétroactif de cette protéine.

Contrairement aux souris KO, les souris surexprimant S100 β , présentent des défauts de PLT ainsi que des défauts de mémoire spatiale associée (Gerlai et al., 1995). De plus ce type de souris présente des caractéristiques communes aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson (Liu et al., 2011). Il a également été montré que cette protéine avait un impact sur les phénotypes neuronaux chez les personnes atteintes de Trisomie 21 (Esposito et al., 2008 ; Lu et al., 2011 ; Mrak and Griffin, 2004) qui est plutôt mise en lien avec la maladie d'Alzheimer, notamment S100 β est surexprimée et est impliquée dans la formation des dégénérescences neurofibrillaires. On peut voir cette surexpression au niveau des astrocytes, ainsi qu'une augmentation du nombre de ce type cellulaire chez des personnes atteintes de Trisomie 21 à différentes étapes de la vie (Figure 17).

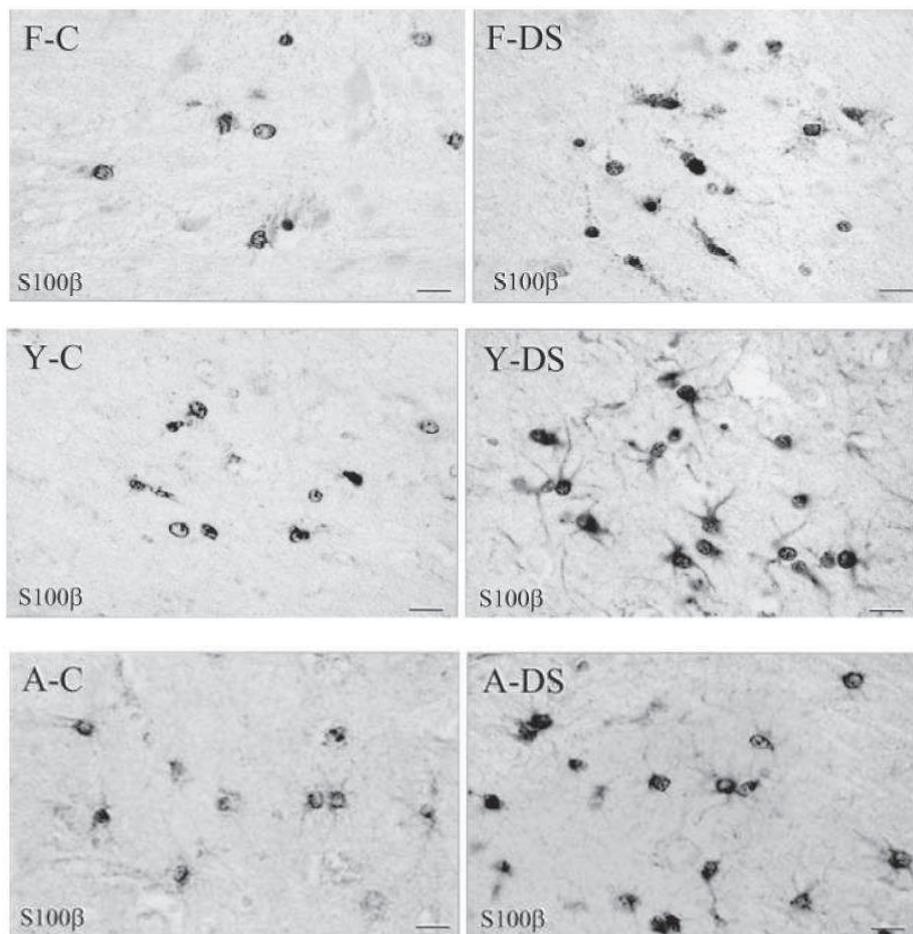


Figure 17 : Photomicrographies de marquages de S100b. Astrocytes S100b+ dans le néocortex de personnes saines (C : control) et porteuses d'une Trisomie 21 (Down Syndrome : DS) à différentes étapes du développement, au niveau fœtal (F), chez des personnes jeunes (Y : young) et chez des adultes (A). Les barres correspondent à 15 μ m (Griffin et al., 1998).

Il a été montré que cette protéine agissait via le récepteur RAGE (Receptor of Advanced Glycation End products) et que sa délétion était impliquée dans des pathologies impliquant des défauts cognitifs, notamment la dyslexie (Poelmans et al., 2011). Bien que son interaction ne soit pas encore très bien établie, il semblerait que cette protéine agisse également via le récepteur à la dopamine D2 (Figure 18) et entraînerait les cascades sous-jacentes à l'activation de ce récepteur (Liu et al., 2008 ; Dempsey and Shaw, 2011 ; Liu et al., 2011).

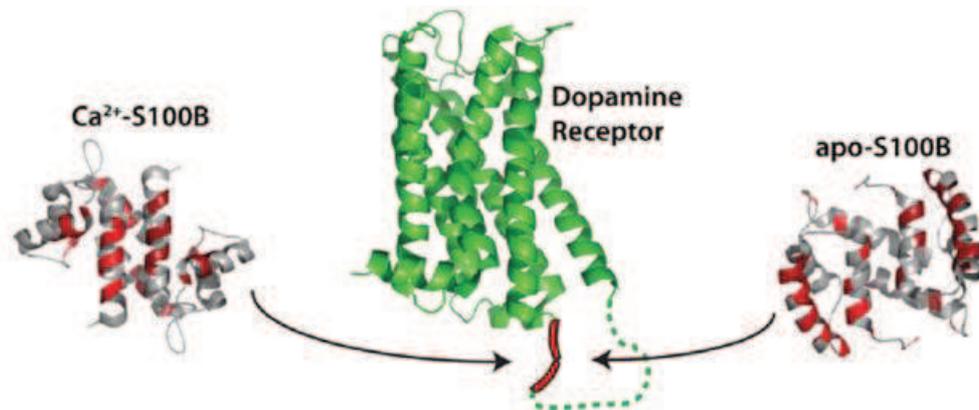


Figure 18 : La liaison de la protéine S100b au récepteur à la dopamine D2 peut se faire de façon calcium dépendante (Ca²⁺-S100B) ou indépendante (apo-S100B) (Dempsey et Shaw, 2011).

2. Pcbp3 : poly(rC) binding protein 3 ; GENE D'INTERET

Cette protéine fait partie de la famille des protéines de complexe alpha (α CP) qui sont connues pour être des protéines de liaison à l'ARN qui interagissent de façon séquence-spécifique avec une séquence poly-C simple brin. Ces protéines sont principalement impliquées dans des modifications post-transcriptionnelles telles que la stabilisation de l'ARN ou l'activation/inhibition de la traduction. En particulier, Pcbp3 se fixe spécifiquement sur la séquence poly-C essentielle pour le récepteur opioïde μ (MOR : Mu Opioid Receptor) et inhibe l'activité de ce récepteur au niveau transcriptionnel. MOR, une fois activé par un de ses agonistes (opiacés endogènes : enképhaline, endorphines et dynorphines ; opiacés de synthèse : opium, héroïne...) entraîne des cascades cellulaires (Figure 19) permettant la régulation des voies de communication au niveau du striatum notamment (Choi et al., 2007). En effet, l'activation des MORs entraîne des cascades de signalisations cellulaires impliquées clairement dans la plasticité synaptique (Sullivan et al., 2013).

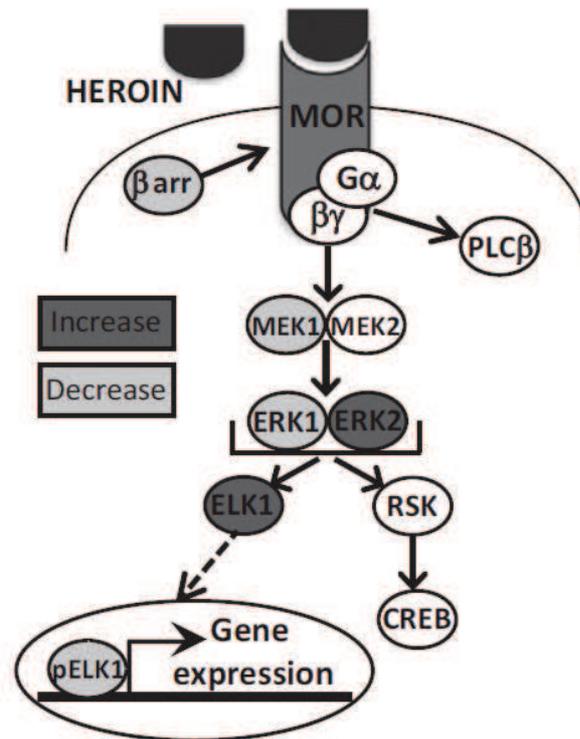


Figure 19 : Schéma représentant une voie cellulaire activée par l'activation du récepteur μ aux opioïdes. La protéine Pcbp3 inhibe l'activité du récepteur aux opioïdes μ qui sont impliqués dans la plasticité synaptique (Sullivan et al., 2013).

De plus, par des mécanismes d'inhibition des interneurons GABAergiques inhibiteurs, l'activation des MORs permet de compenser par exemple la déplétion en dopamine rencontrée dans la maladie de Parkinson, dans laquelle, la déplétion en dopamine entraîne une augmentation de la libération d'opioïdes endogènes, notamment les enképhalines des neurones de projection de la voie indirecte porteurs des récepteurs à la dopamine, D2 (Ponterio et al., 2013). Ces récepteurs auraient donc un effet compensatoire par modulation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson. Ce type de récepteur pourrait donc être impliqué dans les phénomènes d'apprentissage (Koizumi et al., 2013 ; Ponterio et al., 2013 ; Sullivan et al., 2013). On rencontre pour ce cas de récepteurs particuliers surtout des études permettant la compréhension d'une forme de plasticité renommée plasticité synaptique de l'addiction (Luscher et Malenka, 2011). L'addiction à une drogue utilise le même principe que l'apprentissage et suit le même schéma d'habituation induite par des modifications de la plasticité synaptique.

L'activation de ces récepteurs aux opiacés induit entre autre, l'inhibition de l'adenylate cyclase, la fermeture de canaux calciques et la modulation de ERK1 et ERK 2. Les MORs entraînent une forte inhibition des interneurons cholinergiques du striatum et sont présents également au niveau des terminaisons des afférences corticales ce qui permet une régulation présynaptique du neurotransmetteur. En général on retrouve ces récepteurs plutôt sur les récepteurs des neurones de projections GABAergiques de la voie directe porteurs de récepteurs à la dopamine D1.

Les récepteurs D1 et D2 sont bien connus pour être impliqués dans la modulation de la plasticité synaptique au niveau des Neurones Epineux de Taille Moyenne (NETMs) du striatum.

3. *Trpm2* : transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2 ; GENE D'INTERET

La protéine codée par ce gène est un canal ionique non-sélectif aux cations qui a été clonée pour la première fois à partir du cerveau et identifiée comme un effecteur de flux calciques suite à un stress oxydatif. Au départ la protéine TRPM2 a été reliée fonctionnellement à la mort cellulaire, la production de cytokines et la sécrétion d'insuline.

Mais l'expression de cette protéine est largement retrouvée dans le système nerveux central, il a donc été intéressant de savoir quel rôle elle pouvait y jouer. Il a d'abord été proposé qu'elle jouait un rôle dans les maladie neurodégénératives, puis Olah et collaborateurs (2009) ont testé son impact sur la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe, structure dans laquelle ils avaient trouvé une grande quantité de TRPM2. Il a également été montré que cette protéine était régulée par l'ADP-ribose qui permet la fixation de calcium sur le canal. En effet TRPM2 possède un domaine homologue à l'ADP-ribose hydrolase qui est le départ de la chaîne de réaction menant à la fixation de calcium nécessaire à l'activation de ce récepteur (Xie et al., 2011).

TRPM2 a été reliée à la mise en place de la plasticité synaptique dans l'hippocampe. En effet il a été montré que l'activation de ce récepteur était sensibilisée par l'activation

concomitante des récepteurs NMDA. La délétion de ce gène entraîne, suite à une rampe dépolarisante, une perte des courants lents induits par ces récepteurs chez les souris KO en comparaison des souris témoins, sans qu'il y ait pour autant de changement dans les pics de calcium enregistrés. Aucun changement non plus n'est observé pour la réponse NMDA dépendante. L'activité de TRPM2 dépend de NMDAR et pas l'inverse. Le rôle de cette protéine dans la plasticité synaptique a été prouvé lorsqu'il a été montré que l'induction de la DLT était absente chez les souris TRPM2^{-/-} (Figure 20) et aucun effet n'a été observé sur la mise en place de la PLT. Grâce au ratio AMPAR/NMDAR il a été montré également qu'il y avait un défaut dans l'équilibre chez les mutants, ce qui pourrait expliquer le défaut de DLT. Un dosage de la protéine PSD-95 (Postsynaptic Density 95 protein) montre qu'il y a effectivement moins d'AMPA (Xie et al., 2011). Peu d'études ont été menées concernant cette protéine au niveau du striatum, cependant, des courants TRPM2 dépendants ont été trouvés au niveau de cette structure chez le rats (Hill et al., 2006).

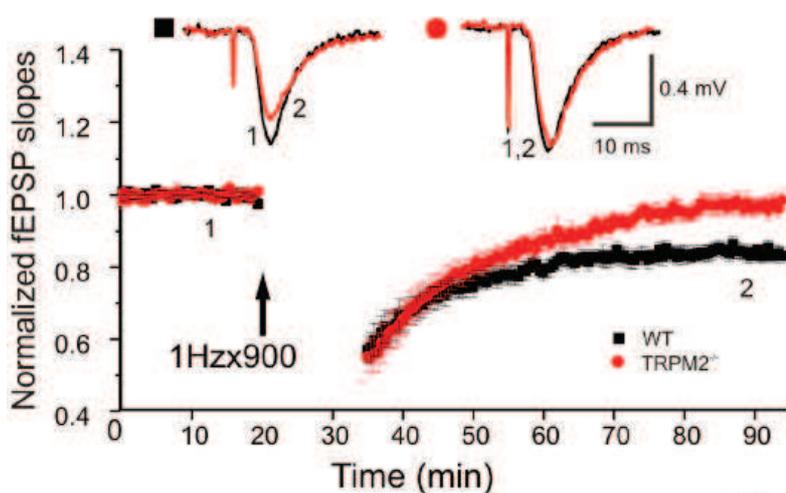


Figure 20 : Les souris *Trmp2*^{-/-} ne mettent pas en place de DLT au niveau de l'hippocampe. (Xie et al., 2011)

4. Dip2A : disco-interacting protein 2 homolog A

Comme S100 β , Dip2A est un gène dont l'implication a été montrée dans une pathologie mettant en jeu des problèmes d'apprentissage, la dyslexie. Notamment, la protéine codée par ce gène, associée à la DMAP1, la DNMT1 et HDAC2 permet une régulation négative d'un facteur important dans la mise en place de la plasticité synaptique, Elk1 (Poelmans et al., 2011).

5. Pcnt : Pericentrine

Le gène Pcnt a également été relié à la dyslexie. La protéine produite par ce gène induit la migration neuronale des interneurons du striatum (Endoh-Yamagami, 2010) et interagit avec la PKA et la PKC, deux protéines bien connues pour être impliquées dans la mise en place de la plasticité synaptique (Sheu et al., 1994 ; Valjent et al., 2005 ; Calabresi et al., 2000, 2007 ; Hearst, 2010).

6. Cstb : Cystatine b

La protéine traduite à partir de ce gène a aussi une implication dans des phénomènes neuronaux, ne concernant pas cette fois des effets sur les capacités mentales mais des atteintes de type, neurodégénérescence, attaques, ataxie (Kaasik et al., 2007). Cette protéine, exprimée autant dans les cellules souches neurales que chez l'adulte (Brannvall et al., 2003) est notamment impliquée dans l'épilepsie myoclonique d'Unverricht-Lundborg (maladie qui représente la forme la moins sévère d'épilepsie myoclonique progressive) lorsqu'elle est retrouvée en surexpression, induit donc une atteinte neuronale. Quand elle est sous exprimée au contraire, on observe une diminution de la quantité des terminaisons GABAergiques (Buzzi et al., 2012).

7. Pwp2 : periodic tryptophan protein homolog

Protéine également impliquée dans l'épilepsie myoclonique progressive d'Unverricht Lundborg (NCBI Genebank) .

8. Trappc10 : trafficking protein particle complex 10

Protéine transmembranaire impliquée dans le transport vésiculaire du réticulum endoplasmique vers le Golgi. Elle est, elle aussi impliquée dans l'épilepsie myoclonique progressive d'Unverricht Lundborg (NCBI Genebank).

9. Mir678 : Micro RNA 678

Ce petit ARN non-codant permet tout comme Pcbp3 une régulation post-transcriptionnelle de gènes spécifiques, par fixation sur la séquence d'ARNm avec le complexe RISC (NCBI Genebank).

10. Adarb1 : Adenosine deaminase RNA-specific b1

Les précurseurs de mir (miRNA), sont largement édités par les protéines ADAR.

11. Dnmt3l : DNA (cytosine-5) methyl-transferase-3-like

La protéine codée par ce gène n'a pas d'activité méthyl-transférase elle-même, mais elle stimule la méthylation *de novo* par la DNA methyl-transferase 3A et 3B des îlots CpG (O. Van Emburgh et Robertson, 2011). les protéines de la famille des DNMT permettent la mise en place de l'empreinte maternelle sur certains gènes et sont importantes lors du développement embryonnaire (O'Doherty et al., 2012). Cette protéine permet également la répression transcriptionnelle (Nikes et al., 2013) grâce à son interaction avec HDAC1 (Histone Désacéthylase 1).

12. Prmt2 : Protein Arginine Methyl-Transferase 2

Comme la précédente, la protéine PRMT2 a un impact sur la méthylation d'autres protéines permettant la régulation d'activités protéiques par interaction directe, mais également l'activation/répression de la transcription de gènes. Elle inhibe notamment l'activité transcriptionnelle de Nf- κ B et interagit avec les histones H3 et H4 (Ganesh et al., 2006 ; www.genecards.org, 14/05/2013).

13. Mcm3ap : Minichromosome Maintenance Complex Component 3 Associated Protein

Protéine essentielle dans l'initiation de la réplication de l'ADN et régule la transcription par association avec d'autres protéines (Poole et al., 2012).

14. Ube2g2 : Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2G 2

Cette protéine agit également sur d'autres protéines afin de réguler cette fois, seulement leur activité sans toucher à l'activité transcriptionnelle. Elle agit en ubiquitynilant ses cibles ce qui entraîne leur destruction. C'est une protéine de type E2 qui participe à la seconde étape d'ubiquitynilation, elle est dite « enzyme conjugante »

15. Pfkfb3 : Phosphofruktokinase, liver

Même si cette protéine semble spécifique du foie on retrouve cette forme de sous-unité à dose modérée dans le cerveau (~12%). Elle est principalement exprimée au cours du développement embryonnaire et est retrouvée en grande quantité chez les personnes atteintes de Trisomie 21, également dans les érythrocytes et les fibroblastes. Cette protéine joue un rôle central dans le métabolisme de la cellule, en effet elle est une protéine clé dans la glycolyse et permet le passage de la Fructose-6-phosphate en Fructose-1,6-bisphosphate de façon ATP-dépendante (Elson et al., 1994).

16. Slc19a1 : Solute Carrier (folate transporter), member 1

L'acide folique, connu aussi sous le nom de vitamine B9, est un précurseur d'un coenzyme impliqué dans la synthèse des bases nucléiques, il est donc très important pour la synthèse nucléique. Les gènes impliqués dans le métabolisme de l'acide folique semblent importants dans la mise en place des phénotypes impliqués dans la Trisomie 21 (Wu et al., 2013).

Les gènes Pttg1ip (Pituitary Tumor-Transforming 1 Interacting Protein) et Krtap 12-1 (Keratine Associated Protein 12-1) codent pour des protéines impliquées dans la formation de tumeurs et associée à la kératine respectivement.

II. Mémoire et apprentissage

A. Le cerveau berceau de la mémoire

1. Histoire et structures

Le cerveau a été depuis des millénaires un objet d'étude passionnant pour l'homme. Source de recherches intenses, de découvertes et de discussions passionnées, il a pourtant été longtemps considéré comme un organe secondaire ayant bien d'autres fonctions que celles en rapport avec l'intellect. Et c'est au VI^{ème} siècle avant notre ère qu'Alcmeon de Croton fut le premier occidental à proposer que cet organe soit le siège de la gouvernance du corps humain. Ses théories ont fortement influencé des philosophes et scientifiques dans les siècles qui ont suivi, Hippocrate et Aristote furent deux d'entre eux et ils ont suivi ou non ses idées, en tout cas toujours est-il que cela a conduit le monde scientifique à poser certaines questions quant à la fonction de cet organe central dont on sait aujourd'hui qu'il est à l'origine des pensées, des émotions, de la réflexion et des comportements.

Au cours du Moyen-âge et de la Renaissance nombre de théories sur son fonctionnement émergent, celle de Descartes se basant sur une théorie thermique, puis des idées fondées sur la chimie apparaissent progressivement. Tout cela finira par aboutir à une théorie cellulaire acceptée depuis longtemps.

En 1664, Thomas Willis, un anatomiste anglais, est le premier à apporter une identification claire des ganglions de la base dans son texte sur l'anatomie du système nerveux central, *Cerebri Anatomi*, appelés alors « *corpus striatum* » incluant, le noyau caudé, le putamen, et le globus pallidus. Il est en effet le premier à décrire l'existence de structures sous corticales localisées dans la partie antérieure des hémisphères cérébraux, caractérisées par une alternance de stries de matière blanche et de matière grise.

C'est à la fin du XVII^{ème} siècle que naît la phrénologie (Figure 21), ce qui amènera au siècle suivant les scientifiques à commencer à relier les fonctions cognitives à différentes aires cérébrales.

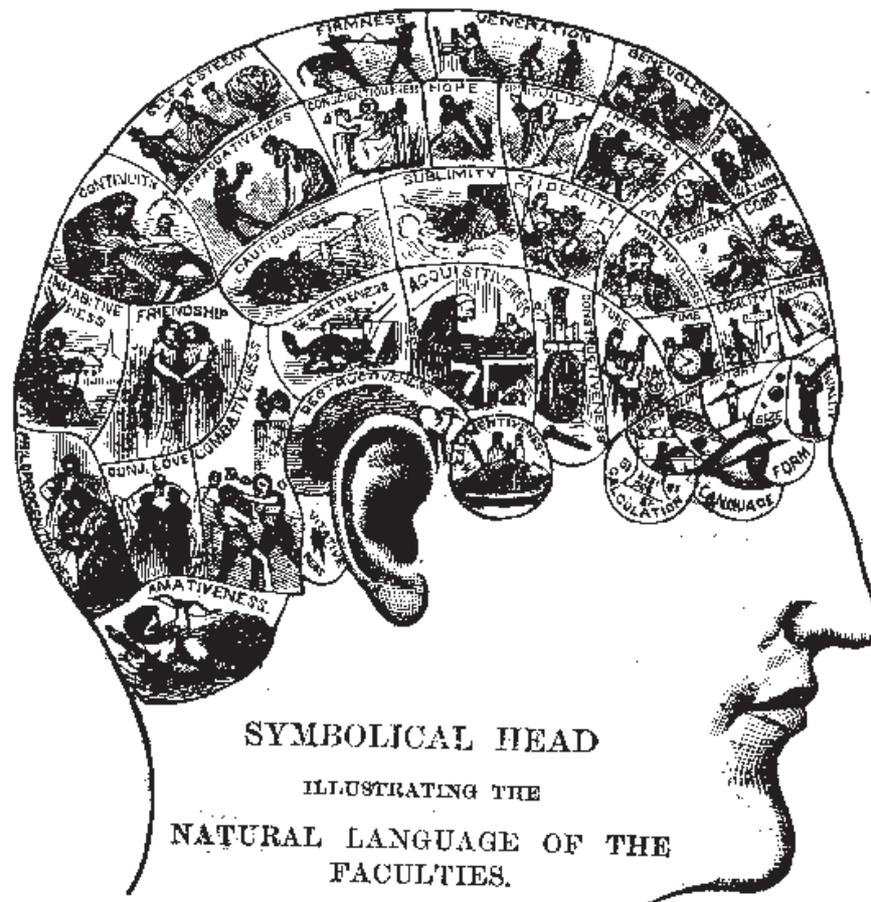


Figure 21 : tableau de phrénologie de Fowlers et Wells, XIXème siècle. Les différentes aires du cerveau sont considérées comme étant rattachées à différentes émotions, habiletés ou comportements, c'est une vision déjà moderne et proche de celle qui sera développée plus tard.

Au cours du XVIIIème siècle des avancées notamment en physique permirent, entre autres pour la contraction musculaire, de montrer que celle-ci était due à un phénomène proche de la propagation électrique. C'est aussi à ce moment-là que naissent les premières expériences en électrophysiologie dite macromoléculaire et qu'est démontré le lien entre phénomènes électriques et fonctionnement des nerfs et des muscles. Les perfectionnements en microscopie permettent de d'observer les neurones à une échelle permettant d'atteindre des cellules isolées afin de mesurer leurs paramètres. Les premières mesures de potentiels membranaires et d'activités électriques globales sont effectuées et plus tard la théorie membranaire puis la théorie ionique vont apparaître. Ces différentes mesures peuvent être faites grâce à la technique électrophysiologique du patch clamp (technique décrite dans la partie matériel et méthodes).

Grâce à un grand nombre d'avancées scientifiques et techniques, notamment le postulat de Théodore Schwann qui en 1839 soutient que « *la cellule est l'unité fondamentale de tous les organismes vivants* » de nouvelles portes s'ouvrent quant au fonctionnement du cerveau. Cependant, il va falloir attendre Franz Nissl (1860-1919) et sa coloration permettant l'observation des noyaux cellulaires, puis Camillo Golgi (1843-1926) qui permettra quant à lui de l'appliquer aux cellules neuronales par dépôt argentique pour reconnaître que le cerveau est également composé de cellules. Ces techniques permirent d'observer les neurones et d'en déterminer la forme. Cependant la séparation cellulaire ne sera pas posée encore et la théorie « réticulariste » présentant un réseau de « canalisation » (les neurones forment un syncytium) semblable à celui qui représente la circulation sanguine persistera jusqu'à ce que les travaux de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) montrent que le réseau neuronal n'est pas dans une forme de continuité cytoplasmique mais est constitué de cellules libres (Figure 22), communiquant les unes avec les autres, ce qui différencie cette matrice cérébrale des autres tissus biologiques. Cette vision « neuroniste » ou « neuronale » émerge donc à cette époque et c'est Charles Scott Sherrington (1857-1952) qui intègre, suite à ces idées, le terme de « synapse » en 1897 pour décrire l'espace de communication entre les cellules nerveuses, introduites dans les termes médicaux à partir de 1881 par l'anatomiste allemand Heinrich Wilhelm Waldeyer (1836-1921) sous le terme de « neurones » utilisé depuis lors.

Si la faculté de croissance des neurones chez l'adulte et leur pouvoir de créer de nouvelles associations nous expliquent la capacité d'adaptation de l'homme et son aptitude à changer ses systèmes idéologiques, ...on conçoit également que l'amnésie, l'indigence des associations d'idées, la torpeur intellectuelle, l'imbécillité et la démence puissent se produire, lorsque pour de causes plus ou moins morbides l'articulation entre neurones devient lâche, c'est-à-dire lorsque l'expansion s'atrophie et cessent d'être en contact... Notre hypothèse rend même compte de la conservation plus grande des souvenirs anciens.....par cela même qu'elles ont été formées à l'époque où la **plasticité des neurones** atteignait son plus haut degré. (Ramón y Cajal, 1911, p. 890, bold added)

Figure 22 : Extrait de « Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Généralités, moëlle, ganglions rachidiens, bulbe et protubérances » rédigé par Ramon Y Cajal (1911).

C'est à cette époque que la question du mode de stockage des informations dans le cerveau commence à se poser. En effet l'observation selon laquelle il n'y a pas d'augmentation du nombre d'unités permettant le stockage (les neurones) au cours de la vie, mène les scientifiques à se demander comment la mémoire se forme. Avant les premières découvertes permettant de répondre à cette question, d'autres avancées vont permettre d'associer certains types de mémoires à différentes aires cérébrales ce qui a été une avancée majeure dans les neurosciences.

La première fût la découverte de l'aire de Broca par Paul Broca (1824-1880), centre moteur du langage articulé situé au niveau du lobe frontal gauche commence à apporter certaines réponses, en particulier sur la localisation des mémoires. Une vision compartimentée de l'activité cérébrale apparaît à partir de là. Suite à cela, un grand nombre de questions, sur les différentes parties du cerveau et leur implication dans les différentes manifestations physiques qu'elles engendrent, se posent. C'est ainsi que sont déterminées les fonctions de nombreuses zones du cerveau : localisation des aires visuelles, motrices, sensorielles, cognitives, mnésiques... Ces découvertes sont principalement faites à partir d'observation de lésions du cerveau et de leurs conséquences sur les facultés cognitives des patients. Notamment les lobotomies étaient très utilisées sous prétexte d'avoir un but thérapeutique. Le plus connu et le plus étudié de ces patient se nommait Henry Molaison plus connu sous l'appellation « patient H. M. ». Celui-ci souffrait d'une forme d'épilepsie sévère incurable. William Beecher Scoville, un neurochirurgien entreprit pour le guérir de pratiquer une ablation des deux lobes temporaux médians en 1954. Cette résection comprenait l'hippocampe et impliqua par la suite une amnésie rétrograde : bien que ses mémoires de travail et procédurales fussent restées intactes, il ne pouvait plus intégrer la moindre information référant à sa mémoire explicite. Il pouvait apprendre de nouvelles tâches motrices sans pour autant pouvoir énoncer la façon dont il les apprenait. Depuis cette opération les neuropsychologues l'ont beaucoup étudié et cela a permis d'apporter un grand nombre d'informations dans ce domaine. Il mourut en 2008 et son cerveau fut alors tranché en coupes histologiques à San Diego pour continuer à être étudié. Il a eu une influence importante non seulement sur la compréhension des problèmes de mémoires et l'amnésie mais aussi, grâce à son opération chirurgicale très précise qui a permis d'améliorer les connaissances au niveau du lien entre structures cérébrales et les processus de mémorisation auxquels elles sont liées.

Notamment, sa capacité à accomplir des tâches qui nécessitent une implication de la mémoire à court terme ou la mémoire procédurale mais pas la mémoire épisodique à long terme.

En 1893, le neuropsychiatre Eugenio Tanzi formule l'hypothèse selon laquelle la mémoire associative et les capacités motrices dépendantes de l'entraînement dépendent d'une facilitation localisée de la transmission synaptique et ce, quatre années avant l'apparition du terme de synapse moderne (proposé par Sherrington en 1897).

Ce n'est qu'au XX^{ème} siècle qu'apparaît le modèle physiologique du cerveau bien connu aujourd'hui, proposé par Jean-Pierre Changeux qui propose que cet organe est composé de milliard de neurones interconnectés entre eux et entre lesquels circulent des messages sous forme d'impulsions électriques et de signaux chimiques. Et c'est au début du siècle que l'on fait les premières observations de l'activité du cerveau, notamment grâce à l'électroencéphalogramme, mis au point par Hans Berger. Et c'est en 1949 que Ling et Gerard présentèrent la première microélectrode de verre capable d'être introduite dans un neurone pour enregistrer son activité. A partir de là se développe la technique du patch clamp. Et c'est en 1955 que Sanford Palay (1918-2002), observe pour la première fois une fente synaptique au microscope électronique et confirme ainsi la théorie neuroniste (Figure 23).

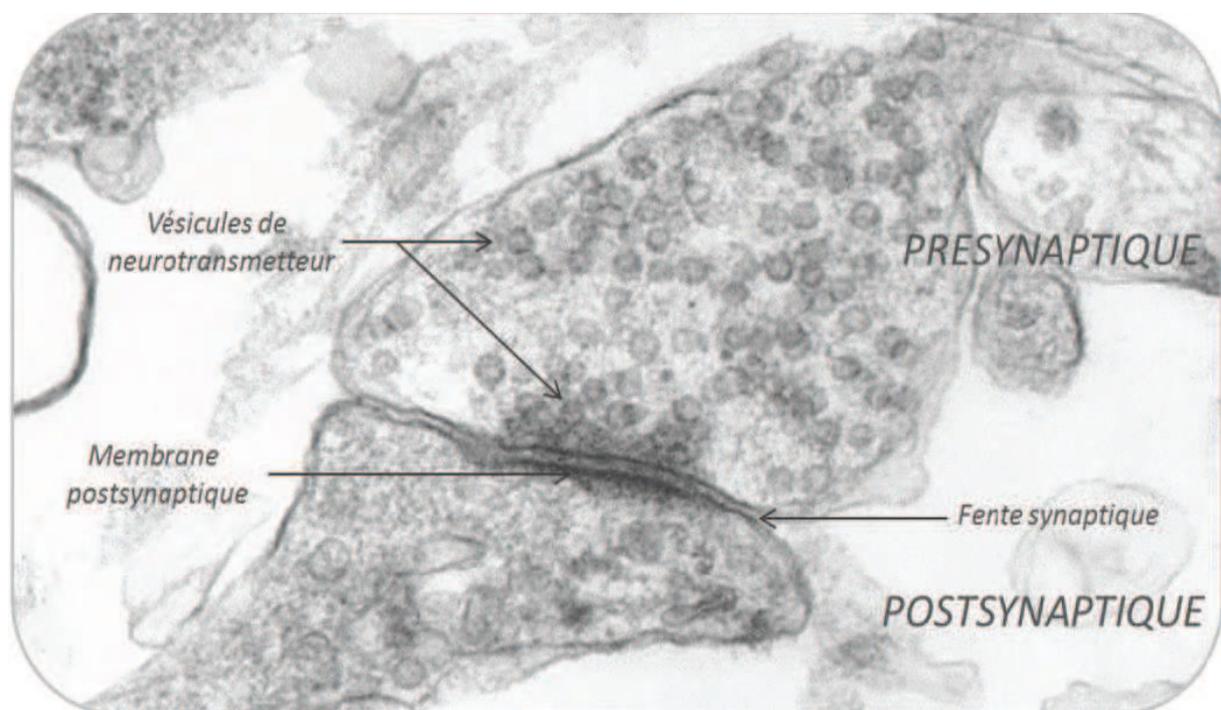


Figure 23 : Micrographie électronique d'une synapse chimique neuro-neuronique de rat (x 25 000) (F. Robert, Laboratoire de de métabolisme cérébral et neuropathologies, Orléans).

La mémoire joue un rôle fondamental dans les facultés impliquées dans le comportement social, affectif et cognitif. Elle permet de conserver des informations (sensorielles, cognitives, émotionnelles) et également de les faire revenir consciemment. Un grand nombre de structures en relation avec les fonctions cognitives et mnésiques chez l'homme, a été mis en évidence. Le lobe temporal contient des aires impliquées dans la mémorisation et est impliqué dans le langage ou l'identification des visages. Le cortex préfrontal est considéré comme étant le siège de l'intelligence humaine, cette partie du cerveau a subi le plus fort développement au cours de l'évolution et est quasiment absent chez la plupart des mammifères alors qu'il représente près d'un quart de la surface du cortex chez l'homme. Il reçoit des afférences de toutes les parties du cerveau et permet le traitement des informations qu'elles amènent et permet ensuite une prise de décision. L'hippocampe, une structure localisée dans le lobe temporal médian, est impliqué dans une forme de mémoire à long terme particulière, dite déclarative. Cette structure permet la conversion des événements en souvenirs qui pourront être par la suite explicités et retransmis verbalement. Le striatum, qui est un des noyaux des ganglions de la base, est quant à lui une structure impliquée dans une forme de mémoire à long terme différente. Cette structure permet la rétention d'informations liées à l'instinct, aux compétences acquises qui ne pourront pas être retransmises verbalement mais qui réapparaîtront dans l'action par des automatismes, l'expression « avoir le tour de main » représente bien ce rôle. Cette structure est aussi liée aux capacités prédictives des individus en jouant un rôle dans la perception et l'estimation temporelle ce qui permet par la suite la mise en place de réponses motrices appropriées (Hinton et Meck, 1997).

2. Mémoires

La mémoire est depuis longtemps un sujet d'étude très répandu quant à cette fonction cérébrale vitale. Ce sont les sciences cognitives qui permettent l'étude de ses origines et de ses manifestations, elles rassemblent la psychologie expérimentale et les neurosciences (neuroanatomie, neurophysiologie, neurochimie etc...). Aujourd'hui l'intérêt se porte bien plus sur la détérioration des facultés mnésiques (Alzheimer, retard et maladies mentales...) que sur leur amélioration.

En sciences cognitives, la mémoire désigne la capacité à structurer l'information acquise dans le but de la réutiliser. La mémorisation d'une information nécessite la perception de messages externes sensoriels nommés stimuli.

Elle a été structurée en trois étapes importantes : l'encodage (acquisition et consolidation) ; le stockage (création et enregistrement) ; et la récupération (utilisation des informations stockées). Plusieurs schémas ont été imaginés pour représenter ce phénomène encore bien incompris.

On distingue trois grands types de mémoires, la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme qui peut être divisée en plusieurs sous-classes. Les informations perçues par les organes sensoriels au sein de l'environnement sont traitées rapidement par la mémoire sensorielle, et si elles sont utiles à conserver elles passent par la mémoire de travail (mémoire à court terme). Puis cette mémoire de travail peut conserver les informations en mémoire à long terme, qui peuvent être récupérées consciemment par la mémoire de travail ou alors inconsciemment (automatismes) si ces informations passent directement de la mémoire à long terme vers les centres moteurs. Cette classification provient d'un modèle appelé modal qui prédomine depuis la fin des années 1960. La mémoire à court terme est caractérisée par une faible capacité de rétention comprenant peu d'items, alors que la mémoire à long terme peut encoder une quantité jugée illimitée d'informations (Figure 24).

On distingue trois catégories temporelles de mémoires :

- Les mémoires sensorielles ou registre sensoriel : concernant le stockage des informations visuelles, auditives, olfactives, gustatives, tactiles, kinesthésiques, chacune située dans une aire cérébrale particulière. Les organes des sens transmettent des informations à ces aires et elles sont traitées et analysées très brièvement. C'est la mémoire flash de notre cerveau, elle enregistre toutes les informations qu'elle reçoit au niveau sensoriel mais ne les conserve que très brièvement. Ce sont des informations dont nous ne prenons pas conscience car alors elles passeraient dans le registre de la mémoire à court terme. Dans le cas d'une information visuelle ou auditive on parle de mémoire de représentation perceptive.
- Mémoire à court terme ou mémoire de travail : c'est un type de mémoire permettant l'enregistrement immédiat d'informations données dans un temps court ou alors

l'utilisation spontanée en condition de travail de connaissances stockées par la mémoire à long terme avec de nouvelles données. C'est elle qui permet le rappel des informations stockées en mémoire à long terme, cette mémoire a une capacité limitée, l'empan mnésique est de 7 ± 2 éléments selon l'élément présenté (lettre, mot, dessin...). Elle comprend trois sous-systèmes : l'administrateur central, la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial. Dans ce modèle, l'administrateur central est en charge de coordonner et contrôler les traitements logiques. Il permet également de faire le lien entre le registre sensoriel et la mémoire à court terme, c'est en quelque sorte lui qui correspond à l'élément de prise de conscience qui permet à une information de passer de la mémoire sensorielle à la mémoire à court terme. Puis, les deux modes de stockage prendraient la suite ; la boucle phonologique permet de conserver des informations verbales pendant quelques secondes et enfin le calepin visuo-spatial permet quant à lui de conserver des informations de type visuel ou spatial.

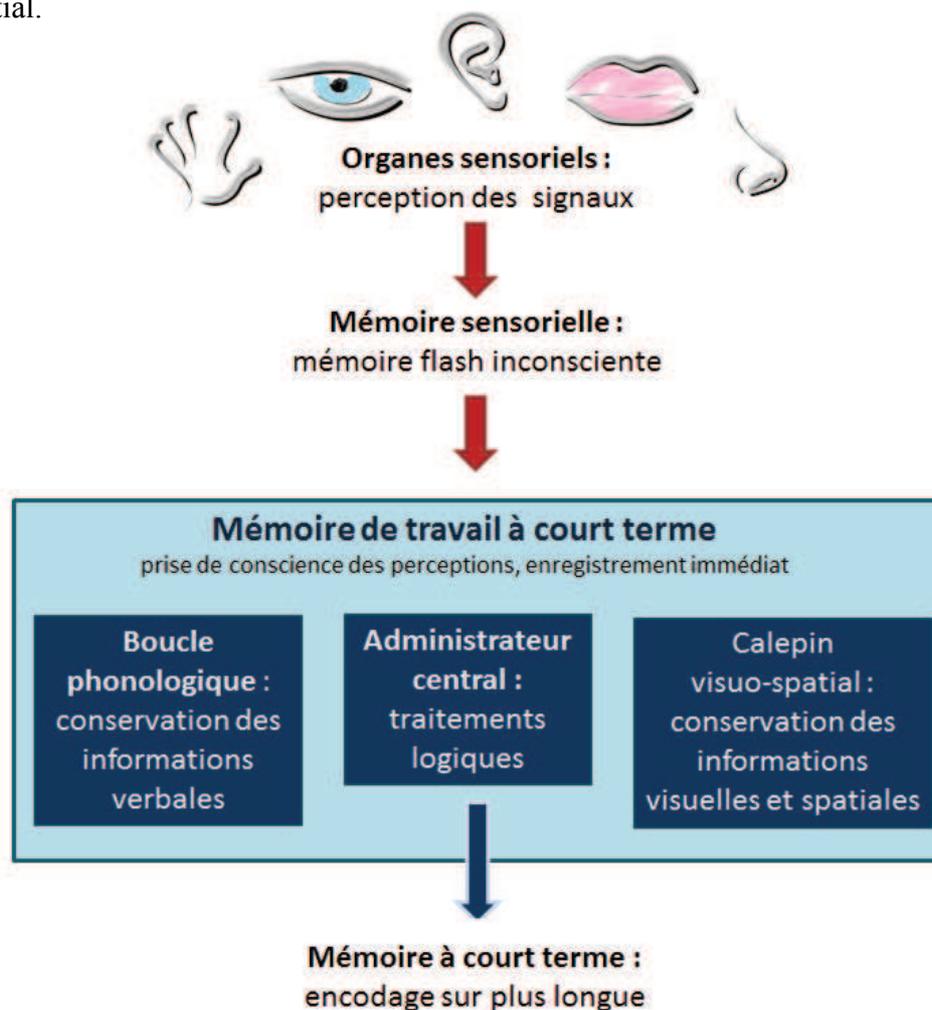


Figure 24 : Schéma de l'organisation des différentes mémoires et processus d'encodage.

- Mémoire à long terme (Figure 25) : elle comprend, la mémoire implicite qui est celle des automatismes permettant l'enchaînement de gestes sans pouvoir pour autant verbaliser les connaissances à l'origine de ceux-ci (par exemple conduire, faire du vélo, jouer au tennis...). En général elle est due à la répétition de ce qui est à acquérir et ne nécessite pas d'effort conscient de rappel. Ce type de mémoire se manifeste comme une facilitation, une augmentation des performances dans une tâche perceptive, cognitive ou motrice sans référence consciente à une expérience antérieure. Elle se subdivise en mémoire procédurale (ou mémoire motrice) et mémoire émotive. La mémoire procédurale peut être générée par différents biais, par un apprentissage non associatif qui représente les réactions spontanées à l'environnement, ou par conditionnement classique (Pavlovien) où le comportement est dirigé non seulement par l'environnement mais également par des stimuli artificiels associés (chien de Pavlov), stimuli inconditionnés et conditionnés qui donnent lieu à des réponses inconditionnées et conditionnées. Comme cité précédemment, le striatum (mais également le cervelet) est une structure très importante dans la mise en place de ce type de mémoire qui est affectée par des lésions de ces structures mais pas par exemple par une amnésie antérograde (White, 2009). Il y a aussi la mémoire affective en lien avec les émotions, un fait peut être enregistré plus ou moins longtemps selon la force des émotions associées (la plupart des personnes se rappellent de l'endroit, les personnes environnantes proches et le moyen par lequel il a appris l'effondrement du World Trade Center en 2001 à cause du fort impact émotionnel que cela a généré). Son centre névralgique est l'amygdale qui reçoit des informations par deux circuits, thalamique et cortical, ayant des contraintes temporelles différentes, rapide et lente respectivement. Enfin la mémoire déclarative (ou explicite). Cette dernière par contre permet la verbalisation des acquis (récit d'une poésie, résolution d'un problème...), elle n'est pas spontanée et nécessite un effort de mémorisation contrairement à la mémoire procédurale. Cette mémoire est d'abord épisodique (première étape de l'enregistrement de l'information comprenant également des faits entourant l'apprentissage) puis sémantique, elle permet de garder les acquis en mémoire sur un très long terme et garde leur aspect général et leur sens, ce sont alors des informations concrètes et réutilisables (les examens pour les étudiants sont une forme de bilan des connaissances emmagasinées dans ce registre de la mémoire). L'hippocampe est une structure importante dans la mise en place de ce type de mémoire.

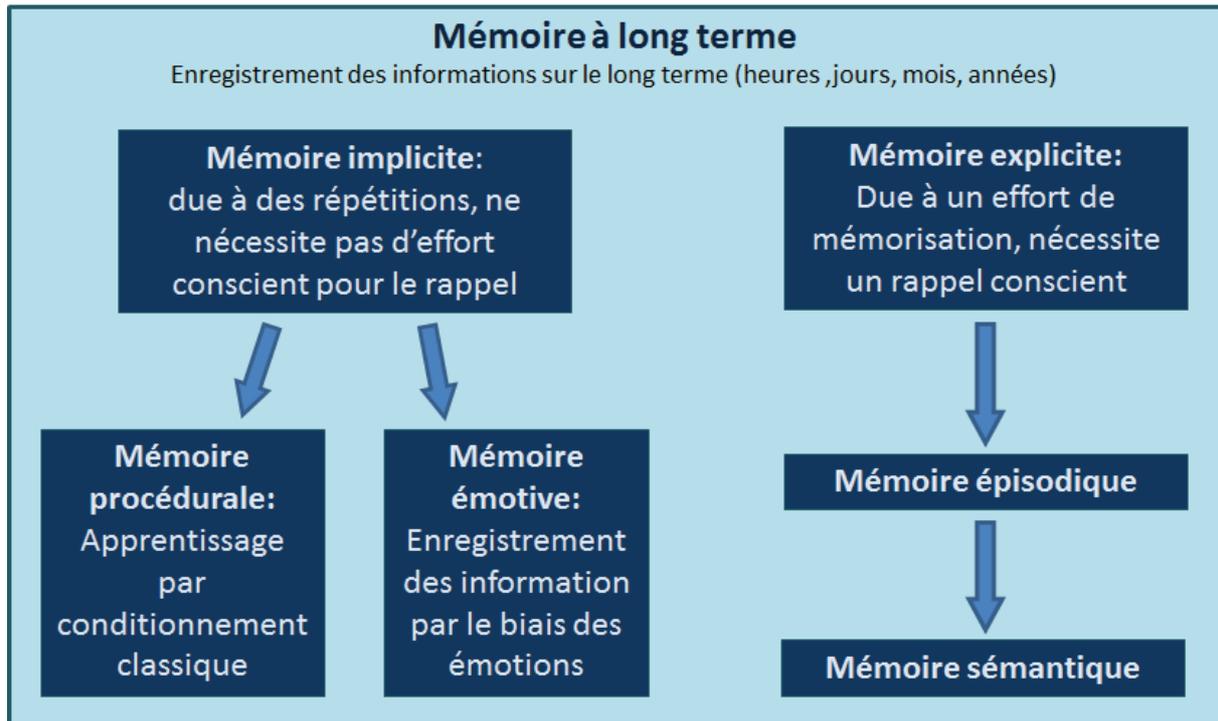


Figure 25 : Séparation et fonctions de la mémoire implicite et de la mémoire explicite.

Tous les registres de mémoires sont interconnectés les uns aux autres ils peuvent s'associer ou se contrarier pour former les idées et les actions appropriées à une situation donnée. Ils permettent ainsi l'acquisition facilitée de nouvelles connaissances.

B. Les ganglions de la base

Les ganglions de la base, qui occupent une position centrale au sein du cerveau, représentent le plus gros noyau sous cortical du cerveau humain. Cette superstructure permet le lien entre la perception sensorielle transférée des différents organes sensitifs vers les différentes aires corticales et les aires motrices du cerveau permettant la génération d'une action appropriée.

Les ganglions de la base forment une structure fonctionnelle composée de quatre noyaux interconnectés entre eux : le striatum (noyau caudé et putamen), le globus pallidus (interne et externe), la substance noire (pars compacta et pars reticulata) et le noyau sous thalamique. Tous ces noyaux sont organisés en boucles fonctionnelles, les boucles cortex-ganglions de la

base-thalamus-cortex. Ils sont impliqués dans l'élaboration et l'exécution de processus moteurs grâce notamment à leurs connectivités avec des structures externes (Graybiel, 1995). De plus il a été établi depuis plusieurs années que cette structure importante joue un rôle prépondérant dans la mise en place de certaines formes de mémoires et d'apprentissages, notamment de séquences cognitivo-motrices répondant à des stimuli environnementaux (Graybiel et al., 1998 ; Packard et Knowlton, 2002). Ils ont la fonction d'intégrer et de traiter des informations de natures diverses (motrices et sensorielles) pour transmettre ces informations vers des structures cibles telles que des noyaux sous thalamiques et des noyaux prémoteurs du tronc cérébral qui seront en charge d'initier l'action. Des dysfonctions des ganglions de la base, et des boucles fonctionnelles dans lesquelles ils sont impliqués, conduisent à des désordres cognitivo-moteurs et comportementaux importants, c'est ce qu'on retrouve par exemple dans le cas de la maladie de Parkinson (caractérisée par une hypokinésie) où ce sont les afférences dopaminergiques provenant de la substance noire qui sont touchées (Piconi et al., 2008), ou encore la maladie de Huntington (caractérisée par une hyperkinésie) où cette fois ce sont les neurones striataux eux même qui sont détruits (Paulsen et al. 1993).

1. Anatomie et fonctions

a) Anatomie :

En 1664, l'anatomiste Thomas Willis dans son livre sur l'anatomie fondamentale du système nerveux central *CEREBRI ANATOMI*, décrit une vaste région sous corticale qu'il nomma « *corpus striatum* ». Pour Willis et ses contemporains, ce corps strié incluait le thalamus, mais plus tard, en 1876, l'anatomiste français Vicq d'Azyr propose que le striatum et le thalamus n'appartiennent pas à la même entité anatomique.

Les techniques de traçage neuronal développées au cours des années 1950 ont permis de déterminer les connexions de ce corpus striatum, et le terme ganglions de la base a été adopté pour définir ce groupe de structures sous corticales qui comprenaient comme composants premiers le noyau caudé et le putamen (ces structures sont indifférenciées chez le rat mais séparées par la capsule interne chez les primates), le globus pallidus et le claustrum. Heimer et

Van Hoesen ont proposé le terme de striatum ventral pour séparer les structures plus ventrales du striatum (noyau accumbens) des régions plus dorsales (noyau caudé). En plus des régions cœur des ganglions de la base, la substance noire, l'aire ventrale tegmentale et le noyau sous thalamique sont considérés comme étant associés aux ganglions de la base de par leurs nombreuses connections réciproques avec les structures cœur. La dernière définition des ganglions de la base met en lumière six noyaux sous corticaux interconnectés. Le striatum et le noyau sous thalamiques sont les deux structures d'entrée des ganglions de la base, les deux structures de sortie sont la substance noire *pars reticulata* et le noyau entopédonculaire. Le globus pallidus quant à lui est un noyau relais et la substance noire *pars compacta* est un noyau neuromodulateur.

Les ganglions de la base sont majoritairement GABAergiques, en effet, quatre de leurs noyaux présentent des projections de ce type : le striatum, la substance noire *pars reticulata*, le noyau entopédonculaire et le globus pallidus. Mais il y a également un noyau glutamatergique, le noyau sous thalamique ainsi qu'un centre dopaminergique, la substance noire *pars compacta*.

Ils exercent leur action sur la motricité par leur étroite collaboration avec le cortex cérébral. Ils n'ont aucun accès direct aux motoneurones spinaux, ils influencent donc le comportement psychomoteur en agissant principalement sur les neurones pré-moteurs du thalamus et du tronc cérébral.

Les ganglions de la base sont donc un ensemble de noyaux formant une superstructure sous corticale et celle-ci est connue pour son impact important sur le contrôle des comportements moteurs volontaires (Graybiel, 1995). Cependant, des études sur les noyaux composant les ganglions de la base ont montré un ensemble de fonctions diverses, il a donc été établi que le classement de cette structure en un système strictement moteur n'était pas justifié (Graybiel et al., 1998). Il a même été démontré que cette structure avait une implication dans des fonctions non motrices comprenant la mémorisation et l'apprentissage. L'hypothèse selon laquelle les ganglions de la base ont un rôle important dans les fonctions cognitives, provient aussi des découvertes de Kiennier Wilson (Critchley, 1988) et de Cécile et Oskar Vogt (Reinhard et Friede, 1975) qui révèlent des troubles moteurs chez l'homme suite à des lésions du noyau caudé. Cette hypothèse sera vérifiée également par des

expériences de lésions du noyau caudé chez l'animal et sur leurs performances dans différentes expériences comportementales.

b) Des voies de communications :

Les premières preuves concernant cette hypothèse sont les observations de l'existence de nombreuses voies communicantes corticostriatales, ou plus généralement de la présence d'une importante quantité de fibres ascendantes qui se projettent sur les différents noyaux et la présence d'un grand nombre de fibres émergeant de ces structures, ce qui suppose que ces noyaux à la fois recevraient une grande partie des signaux sensoriels venant des organes récepteurs de ces signaux mais également qu'ils initieraient les actions motrices conséquentes à cela. En effet, les ganglions de la base reçoivent une importante innervation provenant du cortex cérébral par des afférences glutamatergiques excitatrices. Ces informations arrivent par la principale structure d'entrée des ganglions de la base qui se trouve être le striatum, recevant des informations de quasiment toutes les aires corticales, et dans une moindre mesure, par le noyau sous thalamique, la seconde structure d'entrée des ganglions de la base (Goldman et Nauta, 1977 ; Canteras et al., 1990).

Des expériences ont montré que la communication corticostriatale était ultra-spécifique et organisée, en effet la fonction mnémonique du noyau caudé est organisée de façon à ce que la nature des afférences corticales influent sur différentes régions topographiques de cette structure, en effet, des lésions du cortex frontal ou de la région médiane du noyau caudé sur laquelle il projette ont les mêmes effets (Divac 1972 ; Kolb 1977 ; Butters et Rosvold 1968, Goldman et Rosvold, 1972).

Une fois les informations traitées par le striatum, elles sont transmises au thalamus et au tronc cérébral via les structures de sortie des ganglions de la base, la substance noire *pars reticulata* et le globus pallidus interne par une transmission GABAergique des neurones de sortie du striatum. En ce qui concerne le thalamus, en retour de cette innervation striatale, il va projeter quant à lui vers les structures d'entrée des ganglions de la base mais également vers le cortex cérébral, ceci forme alors la boucle cortico-ganglions de la base-thalamo-corticale (Parent et Hazarti, 1993, 1995). Le tronc cérébral, qui est la structure motrice prépondérante au sein du cerveau n'est pas en reste et met en place des boucles permettant

l'initiation du mouvement suite à la transmission des informations par les ganglions de la base.

En résumé, les ganglions de la base reçoivent une innervation glutamatergique importante provenant essentiellement des aires corticales, puis transmettent l'information via les structures de sortie par une transmission GABAergique inhibitrice sur des structures permettant la finalisation de la réalisation d'une tâche telles que le thalamus et certaines structures du tronc cérébral telles que le colliculus supérieur (Figure 26).

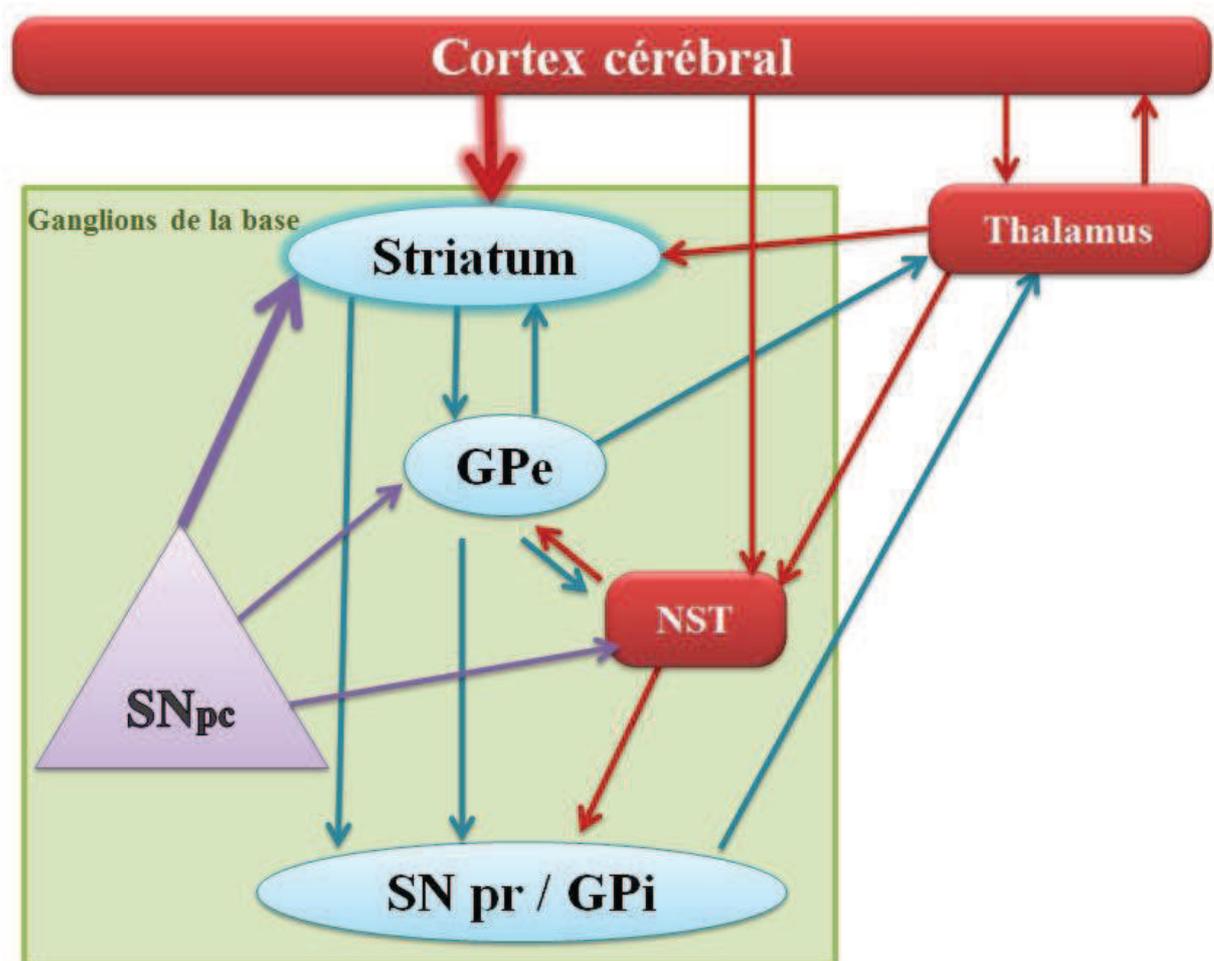


Figure 26 : Organisation anotomo-fonctionnelle des ganglions de la base. (noyaux bleus : GABAergiques, noyaux rouges : glutamatergiques, noyau violet : dopaminergique. GPe/GPi : globus pallidus externe/interne, SNpc/SNpr : substance noire pars compacta/pars reticulata, NST : noyau sous-thalamique)

c) Physiopathologie :

Ce rôle des ganglions de la base dans les processus mnésiques et cognitifs chez l'homme a également été mis en lumière par des études neuropsychologiques chez des patients présentant

des perturbations neurologiques touchant les ganglions de la base (maladie de Parkinson ou Chorée de Huntington par exemple) ainsi que par des techniques de neuroimagerie. Des patients atteints de maladies impliquant des troubles du mouvement ont permis dans les années 1980, de proposer une explication quant à l'organisation anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base. Les personnes atteintes de désordres au niveau des ganglions de la base présentent un certain nombre de déficits dans l'application de tâches cognitives motrices (Glosser, 2001), dans l'acquisition de procédures et d'automatismes. Des études sur différentes pathologies ont notamment participé par la suite à l'approbation de cette hypothèse sur cette fonction mnésique cognitive des ganglions de la base.

La maladie de Parkinson, par exemple, qui est une maladie neurodégénérative à évolution progressive, à l'origine de troubles essentiellement moteurs caractérisés par une hypertonie extrapyramidale (rigidité des membres) et une akinésie (difficultés dans l'initiation des mouvements), a été reconnue comme étant liée aux ganglions de la base (Figure 27). Elle a pour origine la mort progressive des neurones de la substance noire, ce qui conduit à une perte des afférences dopaminergiques sur le noyau caudé et le putamen (contrôle nigrostriatal).

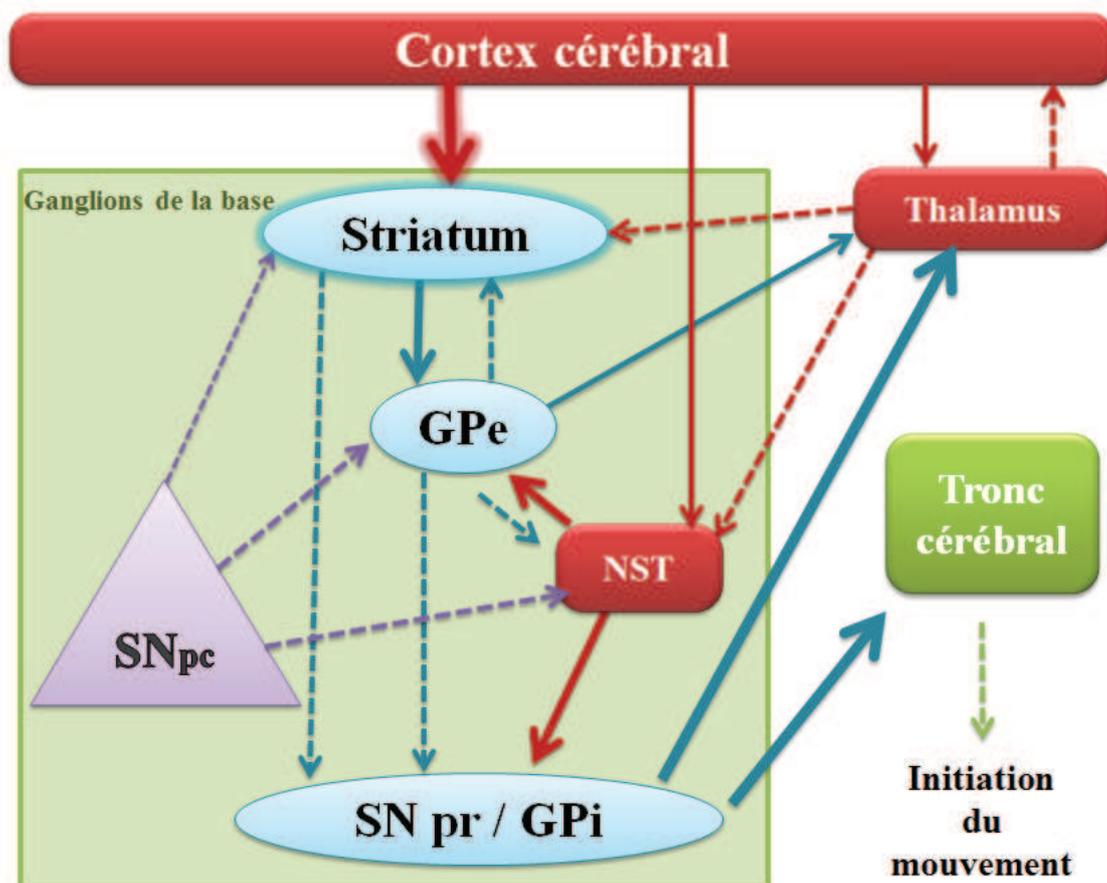


Figure 27 : Schéma représentant les perturbations de communication (tirets) rencontrées au sein des ganglions de la base et des structures avec lesquelles ils communiquent dans la pathologie de Parkinson.

La maladie de Huntington, qui est également une maladie dégénérative progressive héréditaire qui se traduit par des troubles moteurs, comme les troubles de l'équilibre, de l'élocution ainsi que des troubles cognitifs, de la mémoire, de la manipulation des connaissances acquises ainsi qu'un ralentissement du traitement de l'information. Ces symptômes sont dus notamment à une dégénérescence nette des ganglions de la base et notamment est observée une mortalité neuronique pouvant atteindre jusqu'à 90% dans le neostriatum (Figure 28). Dans les stades précoces de la maladie, ce sont principalement les neurones inhibiteurs de la voie indirecte (striato-pallidale) qui sont touchés. Ceci entraîne une diminution des messages striataux efférents et donc une excitation accrue des neurones thalamiques. Il peut aussi y avoir des atteintes du système de sortie indirect. Chez des patients atteints de la maladie de Huntington, des expériences neuropsychologiques ont montré que les facultés de prédiction dues à un apprentissage de compétences motrices, liées aux ganglions de la base étaient fortement diminuées. Ceci a été montré notamment par des expériences de biais de poids pour laquelle ces patients présentent un effet augmenté du biais (Heindel et al. 1991). Cet effet de biais apparaît car le système d'apprentissage moteur est influencé par les expériences précédentes, les patients présentent ce déficit à cause d'un problème dans la mise en place de programmes d'adaptation moteurs basés sur l'expérience. Ces patients présentent également des facultés diminuées lors de l'apprentissage de capacités motrices-perceptuelles, ils font plus d'erreurs dans une tâche mettant en jeu leur adaptation visuo-perceptuelle, lors de la réadaptation post-apprentissage avec adaptation à la perturbation visuelle (tâche d'adaptation visuo-motrice suite au port de lunettes prismatiques (Paulsen et al. 1993, J. Fernandez-Ruiz et al. 2003). On observe aussi une plus faible adaptation prismatique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, probablement due à une incapacité à développer de nouveaux programmes moteurs à cause des dysfonctions des connections corticostriatales.

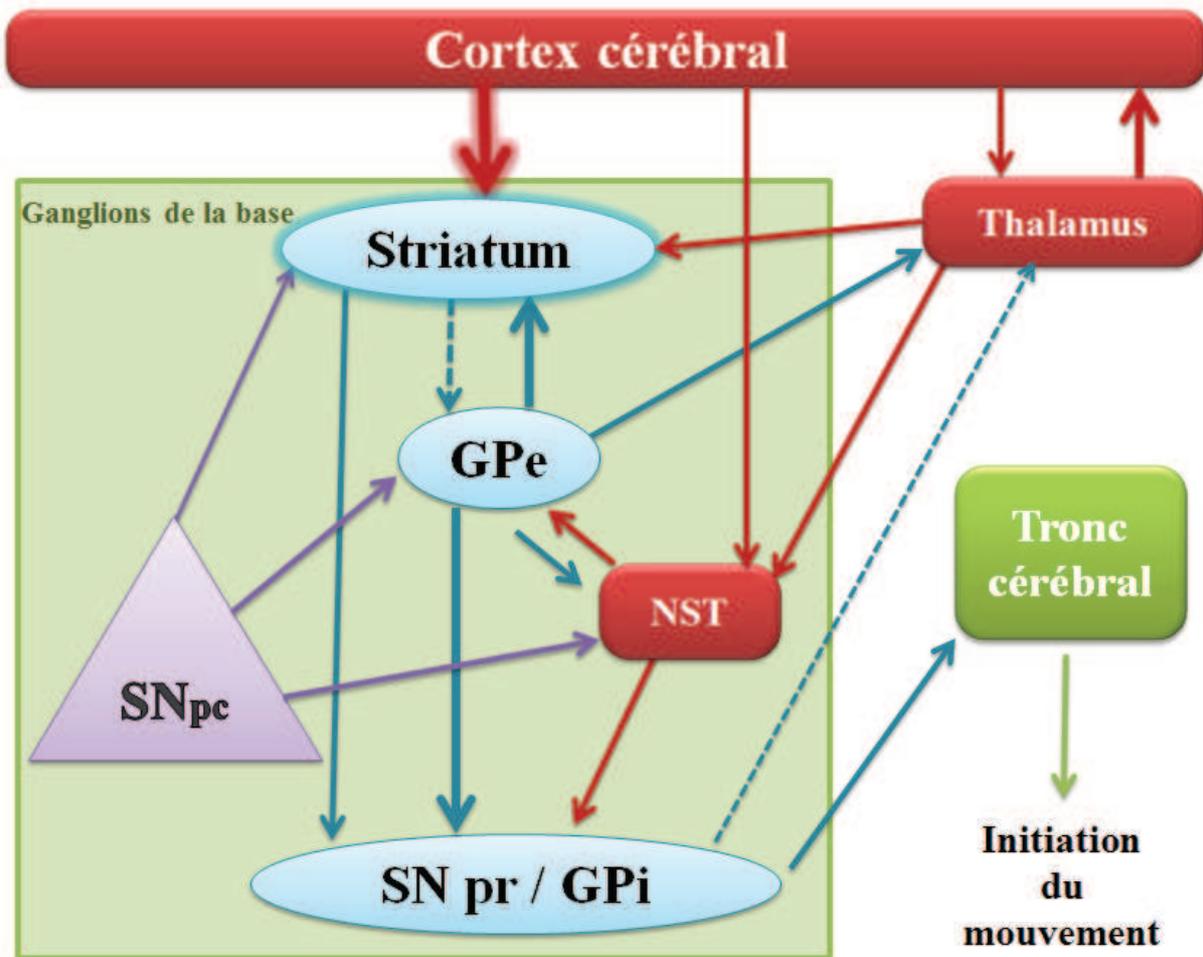


Figure 28 : Schéma représentant les perturbations de communication (tirets) rencontrées au sein des ganglions de la base et des structures avec lesquelles ils communiquent dans la pathologie de Parkinson.

Pour l'ensemble de ces patients, les déficits moteurs sont les conséquences les plus évidentes des maladies affectant les ganglions de la base. Cependant, comme cela a pu être décrit chez les modèles expérimentaux animaux, la démonstration de déficits non moteurs consécutifs à une dysfonction des ganglions de la base suggère un rôle plus varié de cette structure dans le comportement chez l'homme, notamment dans les processus d'apprentissage et de mémorisation.

Au contraire, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ne présentent pas ces défauts d'adaptations cognitivo-moteurs car cette maladie touche plus particulièrement les centres de l'apprentissage cognitif, comme l'hippocampe par exemple.

Pour diminuer les mouvements dystoniques chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et les mouvements hyperkinétiques chez les patients atteints de la maladie de Huntington, des stimulations haute fréquence ont été appliquées au niveau du globus pallidus interne avec des résultats encourageants (Bonelli et Gruber, 2002 ; Moro et al., 2004).

Les principales voies de traitement envisagées pour ces maladies concernent à l'heure actuelle le remplacement des neurones en dégénérescence. Il est envisagé des greffes de tissu striatal fœtal ou l'administration de facteurs neurotrophiques par exemple. Cependant les premiers essais cliniques ne montrent pas de résultats probants sur les capacités motrices ou cognitives (Kim, 2013).

Les patients atteints de dysfonctions des ganglions de la base présentent des déficits dans des tâches impliquant l'acquisition de procédures et d'automatismes. Les patients avec des dysfonctions des ganglions de la base présentent notamment des déficits dans l'acquisition d'un apprentissage de compétences motrices. Cependant une diminution des performances motrices peut perturber l'interprétation des résultats quant aux tests sur ces formes d'apprentissage. Par exemple des patients atteints de la maladie de Huntington, présentent un effet réduit du biais de poids. Dans cette étude, les sujets soulèvent des poids et jugent après un temps de la lourdeur d'un nouveau set de poids. L'expérience antérieure des sujets avec les poids influence leur jugement : s'ils avaient soulevé des poids lourds, ils jugent les poids tests plus légers que s'ils avaient soulevé des poids légers avant les poids tests. Cet effet de biais apparaît car le programme moteur pour soulever les poids est influencé par les expériences précédentes (c'est-à-dire, si le sujet vient juste de soulever des poids lourds, le système moteur est alors préparé à soulever des poids lourds). Cet effet de biais ne met pas en jeu la mémoire déclarative pour les expériences avec des poids car les patients de la maladie d'Alzheimer présentent les mêmes biais que les sujets contrôles. Les déficits rencontrés par les patients atteints de la maladie de Huntington se mettent en place à cause d'un problème dans la mise en place de programmes d'adaptation moteurs basés sur l'expérience.

Les patients atteints de la maladie de Huntington présentent également des déficits dans l'apprentissage de compétences motrices perceptuelles. Par exemple, dans la tâche d'adaptation aux prismes, les sujets portent des lunettes à prismes qui modifient leur environnement visuel. Au départ les sujets commettent des erreurs lorsqu'ils portent les lunettes, mais avec de la pratique, ils arrivent à diminuer les erreurs qu'ils commettent.

Lorsque les sujets enlèvent les lunettes, ils ont encore une période d'adaptation au cours de laquelle ils commettent encore des erreurs importantes, jusqu'à ce que le système moteur-perceptuel permette la réadaptation à l'environnement visuel normal. Les patients atteints de la maladie de Huntington ne s'adaptent pas aussi bien que les sujets contrôles, alors que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont capables de s'adapter autant que les sujets contrôles malgré leurs problèmes de mémoire déclarative. Donc il apparaît que les changements du comportement moteur basé sur les informations perceptuelles dépendent du striatum, et pas des régions corticales ou des lobes médio-temporaux affectés par la maladie d'Alzheimer (Paulsen et al., 1993).

Un autre ensemble de tâches qui sont dues à des processus mnémoniques des ganglions de la base correspondent à un apprentissage de séquences. Dans la tâche de temps de réaction sérielle, au départ les sujets voient une série de stimuli, comme des astérisques, apparaître sur un écran, et leur tâche est de cliquer sur la bonne case dès que l'astérisque apparaît. Sans que les sujets n'en soient informés, les astérisques apparaissent dans un ordre précis, une séquence choisie. Au fur et à mesure que les sujets pratiquent cette tâche, leur temps de réaction décroît, ils cliquent plus vite sur la case correspondante. Il a été montré que des patients atteints de lésions des ganglions de la base présentent des performances moins importantes. Les résultats obtenus montrent que les ganglions de la base sont essentiels dans l'acquisition d'une séquence visuo-motrice. Et, fait marquant, des personnes atteintes d'amnésie présentent un apprentissage visuo-moteur normal.

d) Pharmacologie :

Des études ayant utilisé des traitements intracérébraux localisés post-entraînement ont contribué de façon significative à la compréhension des bases neuroanatomiques et neurochimiques de la mémoire et du rôle du striatum dans ce phénomène. Les toutes premières découvertes posent l'hypothèse selon laquelle la mémoire est d'abord encodée dans un état labile immédiatement après le processus d'apprentissage et est, au fil du temps, consolidée dans une forme beaucoup plus stable. En accord avec cette théorie de la consolidation, les expériences de manipulations par traitements suivent des procédés dépendant du temps et il a été montré que ceux-ci sont beaucoup plus efficaces administrés

directement après la période d'entraînement et perdent en efficacité lorsque l'intervalle de temps entre l'entraînement et l'administration du traitement augmente. Ces études pharmacologiques visaient à étudier les neurotransmissions glutamatergique, dopaminergique et cholinergique dans les processus de mémorisation au niveau du striatum dorsal.

Concernant la dopamine, la 6-Hydroxydopamine (6-HODA) a été utilisée pour supprimer la dopamine striatale ce qui a permis de proposer une première hypothèse postulant qu'une implication de la voie dopaminergique nigrostriée jouerait un rôle dans les fonctions mnémoniques des ganglions de la base (Neill et al. 1974 ; White 1988 ; Zis et al. 1974). Des injections intracaudales d'agonistes aux récepteurs à la dopamine ont montré une amélioration dans les facultés mnésiques impliquant les ganglions de la base et notamment le striatum (Carr et White 1984, Viaud et White 1989). Ces injections intracaudales post-entraînement de différents agonistes des récepteurs à la dopamine (amphétamine, agonistes de D1 et D2) augmentent les facultés mnésiques pour la tâche win-stay, dépendante du striatum (qui sera expliquée plus tard dans les expériences comportementales) dans le labyrinthe radial et n'ont pas d'effet sur la tâche win-shift. De la même façon, des injections intracaudales d'amphétamine augmentent les performances des rats dans les tâches de plateformes à réponse S-R dans les labyrinthes aquatiques mais n'ont pas d'effet sur la tâche de plateforme cachée impliquant la mémoire spatiale. Pour toutes ces expériences, l'injection d'amphétamine dans le système hippocampique induit l'effet inverse en augmentant les capacités tenant à la mémoire spatiale.

On observe le même type d'effet pour les systèmes cholinergique (Deadwyler et al. 1972 ; Haycock et al. 1973 ; Neill et Grossman 1971 ; Packard et al. 1996 ; Prado-Alcala et al. 1972), GABAergique (Kim et Routtenberg 1976 ; Salado-Castillo et al. 1996) et glutamatergique (Packard et Teather 1997 ; Packard et al. 2001), avec une augmentation des facultés d'apprentissage lors d'injections d'agonistes et l'inhibition de ces facultés avec des antagonistes, et ceci seulement pour le type de mémoire S-R relié aux ganglions de la base.

Une fois qu'à été prouvée l'importance de ces différents systèmes de communication neuronaux dans les processus mnémoniques au sein des ganglions de la base, un grand nombre de questions ont alors été soulevées quant aux différents mécanismes neuronaux intégrant les fonctions de ces différents neurotransmetteurs.

Une hypothèse postule que les projections glutamatergiques apportent au striatum dorsal des informations sensorielles qui sont à la base des associations S-R, alors que les afférences GABAergiques vers le globus pallidus engendrent les éléments moteurs et de réponse de la mémoire des automatismes.

Les afférences dopaminergiques touchant le striatum dorsal semblent apporter un signal renforçateur qui relie les associations S-R entre elles. Des lésions à la 6-HODA de la voie nigrostriée dopaminergique bloque l'amélioration des facultés mnésiques des injections intracaudales d'agents cholinergiques. Cela suggère une interaction entre les systèmes cholinergiques et dopaminergiques dans les processus de mémorisation liés au striatum (White et al., 1994).

2. Noyaux composant les ganglions de la base

a) Le striatum

Cette structure d'entrée des ganglions de la base a été d'abord introduite par Vogt et Vogt en 1920 et se référait à un ensemble télencéphalique formé du noyau caudé et du putamen. Ces deux structures sont séparées par la capsule interne. C'est le noyau le plus gros des ganglions de la base et il est composé d'une partie ventrale, appelée noyau accumbens et d'une partie dorsale appelée striatum dorsal. Nos expériences se sont portées sur le striatum dorsal et plus particulièrement sur le striatum dorsolatéral. Le striatum a été mis en relation avec les facultés d'acquisition des réponses instrumentalisées, l'apprentissage et la planification motrice (c'est pourquoi cette structure est de plus en plus étudiée concernant la maladie de Parkinson) mais surtout la mise en place d'habitudes. Différents tests comportementaux permettent de jauger les fonctions striatales : les tâches d'apprentissages moteurs comme des séquences motrices répétées, des entraînements d'acquisition de facultés visuo-motrices, l'apprentissage d'utilisation d'un levier en tant qu'instrument et des tests de réactions en série, qui toutes impliquent le striatum. Cette structure reçoit principalement des afférences glutamatergiques corticales et thalamiques ainsi que des afférences dopaminergiques provenant de la substance noire et de l'aire ventrale tegmentale et elle présente également des neurones dopaminergiques en son sein (Smith et Kieval, 2000). Le

striatum dorsal reçoit principalement des afférences dopaminergiques provenant de la substance noire pars compacta, alors que l'aire ventrale tegmentale projette sur le noyau accumbens (Cerovic et al., 2013). La substance noire est relativement bien préservée de la dégénérescence par rapport à l'aire ventrale tegmentale dans la Trisomie 21 (Mann et al., 1986), cependant très peu d'études s'intéressent au système dopaminergique dans la pathologie du Syndrome de Down. Suite à la réception d'informations excitatrices provenant des structures citées précédemment, le striatum les convoie via une transmission GABAergique inhibitrice. Cette transmission vers les structures de sortie des ganglions de la base se fait par le biais de deux voies bien distinctes, la voie dite directe et la voie dite indirecte. Ces efférences striatales se font grâce à une population neuronale constituant la majeure partie de cette structure (90% du striatum) dont les neurones sont appelés neurones épineux de taille moyenne (Figure 29 : NETMs). Il est possible de différencier les NETMs selon la voie à laquelle ils appartiennent (Figure 30) grâce à des marqueurs cellulaires spécifiques.

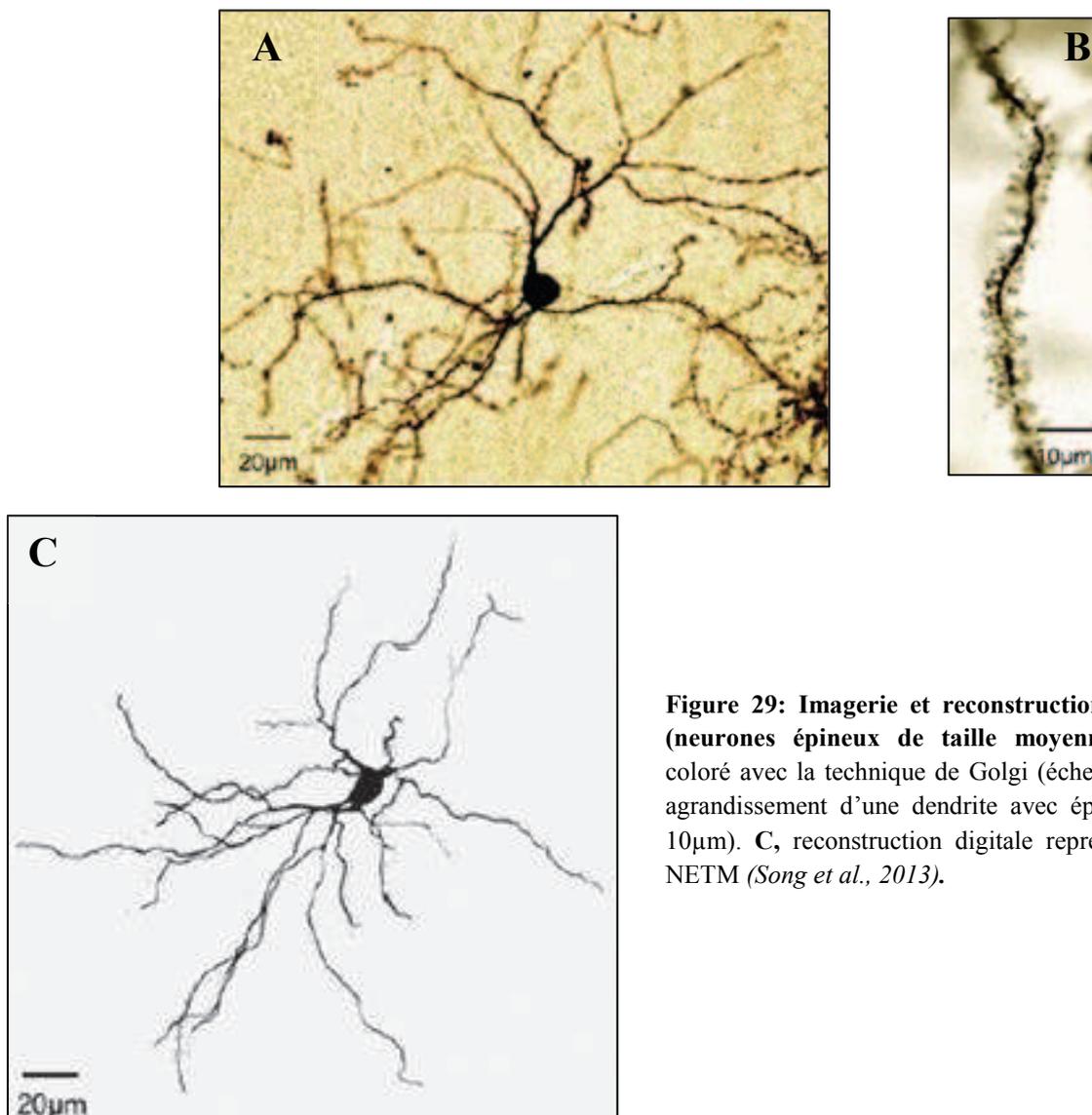


Figure 29: Imagerie et reconstruction des NETMs (neurones épineux de taille moyenne). A, NETM coloré avec la technique de Golgi (échelle : 20µm). B, agrandissement d'une dendrite avec épines (échelle : 10µm). C, reconstruction digitale représentative d'un NETM (Song et al., 2013).

La voie directe (Figure 30) correspond à une communication monosynaptique entre le striatum et la substance noire *pars reticulata* ou le globus pallidus interne, elle est aussi désignée comme voie striatonigrale. Les NETMs appartenant à cette voie expriment préférentiellement la substance P, la dynorphine et les récepteurs D1 (Alexander et Crutcher, 1990 ; Gerfen, 1992). Etant donné que les neurones efférents de la substance noire *pars reticulata* et du globus pallidus interne sont de type GABAergiques, l'activation des NETMs va supprimer l'action inhibitrice de la substance noire *pars reticulata* et du globus pallidus sur leurs structures cibles, à savoir, le tronc cérébrale et le thalamus (Chevalier et Deniau, 1990).

La voie indirecte quant à elle, représente la voie striato-pallido-subthalamo-nigrale. Celle-ci commence donc par des projections striatales vers le globus pallidus (étape striato-pallidale). Les NETMs de cette voie expriment les enképhalines et des récepteurs D2 à leur surface (Alexander et Grutcher, 1990 ; Gerfen, 1992). Puis il y a projection, de type GABAergique du globus pallidus vers le noyau sous thalamique. Cette projection est toniquement active et exerce une inhibition importante sur le noyau sous thalamique. Le noyau sous thalamique quant à lui envoie des afférences glutamatergiques excitatrices sur la substance noire *pars reticulata* et le globus pallidus interne. L'activation des NETMs du striatum permet d'exercer une inhibition de la transmission de type GABAergique inhibitrice provenant du globus pallidus vers le noyau sous thalamique. Ceci va permettre à ce dernier d'exercer une action excitatrice glutamatergique sur les structures de sortie des ganglions de la base (Maurice et al, 1998). L'activité inhibitrice des structures de sortie sur leurs structures cibles (tronc cérébral et thalamus) sera augmentée, ce qui induira une limitation dans l'exécution de la tâche. En résumé, l'activité de la voie directe permet l'initiation du mouvement alors que l'activation de la voie indirecte l'inhibe.

Le striatum en plus d'être impliqué dans la mise en place d'habitudes permet également l'acquisition de séquences motrices permettant la réalisation de tâches complexes et notamment l'implication des deux voies de sortie semble importante à ce niveau. Certaines études ont postulés que ces deux voies agissaient en parallèle afin d'enregistrer et produire une action (Albin et al., 1989 ; DeLong, 1990, Graybiel, 1995) mais d'autres proposent que ces deux voies sont utilisées de façon concomitante pour ce but (Jin et al., 2014).

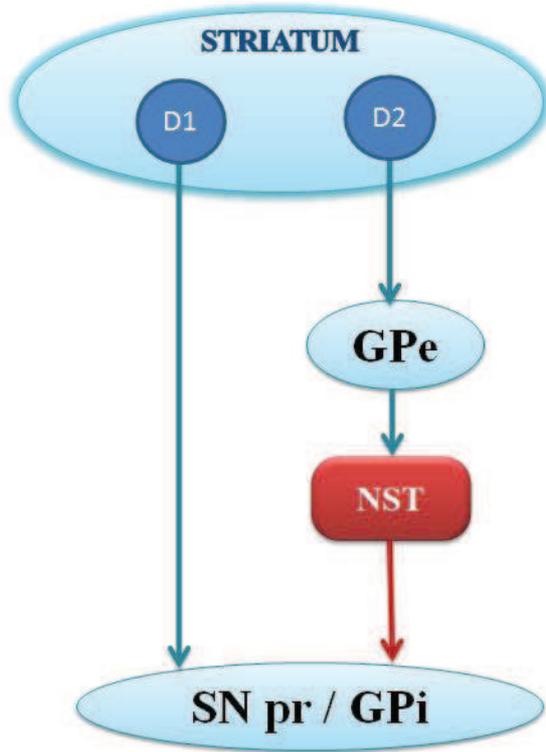


Figure 30 : *Schéma des voies directe et indirecte allant du striatum vers les structures de sortie des ganglions de la base, la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne. Les NETMs appartenant à la voie directe et indirecte présentent des marqueurs spécifiques, notamment ils possèdent spécifiquement des récepteurs à la dopamine D1 et D2 respectivement. GPe : Globus pallidus externe ; NST : Noyau Sous Thalamique ; SNpr : Substance noire pars reticulata ; GPi : Globus Pallidus interne*

b) Le globus pallidus

Cette structure relais au sein de la voie indirecte exerce un tonus inhibiteur fort sur le noyau sous-thalamique grâce à ses projections GABAergiques. Il reçoit des afférences excitatrices glutamatergiques du noyau sous-thalamique mais également GABAergiques inhibitrices du striatum.

C'est une structure de type cunéiforme localisée entre le putamen et la partie postérieure de la capsule interne. Il est situé au niveau médian par rapport au putamen et est séparé de ce dernier par une fine couche de fibres myélinisées appelée lamina médullaire latérale. Une séparation similaire, la lamina médullaire médiane, divise le globus pallidus en une partie latérale (ou externe) et une partie médiane (ou interne).

Cette structure est divisée en trois domaines fonctionnels : le globus pallidus interne, externe et le pallidum ventral, qui correspond à la partie la plus antérieure de la structure.

Le globus pallidus présente une grande variété de neurones, tous étant GABAergiques. La plupart ont un grand corps cellulaire ovoïde (20-60 µm dans leur longueur), avec quatre ou cinq dendrites longues et épaisses.

c) Le noyau sous-thalamique

Le noyau sous-thalamique est une structure biconvexe, découverte en 1865 par le docteur Jules Bernard Luys et localisée au niveau médian de la capsule interne. Au sein des ganglions de la base cette structure comprend la seule source de neurones excitateurs utilisant le glutamate en tant que neurotransmetteur.

Cette structure est une voie d'entrée minime des ganglions de la base, mais elle joue aussi un rôle important dans la transmission de l'information à travers les ganglions de la base. En effet ce noyau est une étape dans le passage communiquant entre le striatum et les structures de sortie au sein de la voie indirecte. Il projette des efférences glutamatergiques vers les structures cibles externes aux ganglions de la base qui permettent l'initiation du mouvement, mais subit une inhibition tonique provenant du globus pallidus.

d) La substance noire (locus niger)

La substance noire est la seule et la plus grosse structure mésencéphalique des ganglions de la base. Elle forme un noyau allongé qui court le long du mésencéphale. Elle est divisée en deux composants qui ont différentes connections et des neurotransmetteurs distincts. Une partie plus ventrale présentant une densité cellulaire plus faible, la substance noire *pars reticulata*, qui est une des structures de sortie des ganglions de la base composée de neurones GABAergiques avec une activité de décharge spontanée élevée (plus de 100 Hz, Chevalier et Deniau, 1990). Elle reçoit des afférences excitatrices du noyau sous-thalamique et inhibitrices du globus pallidus et du striatum. Elle est également composée d'une partie plus dorsale, comprenant une densité cellulaire importante, la substance noire *pars compacta*. Cette dernière est composée de neurones assez larges présentant une pigmentation caractéristique noire, qui donna à l'origine son nom à la structure (« black substance » ou « locus niger »).

Cette structure représente le principal noyau neuromodulateur des ganglions de la base et est composée principalement de neurones dopaminergiques. Elle projette principalement sur le striatum mais également à moins grande échelle, vers le globus pallidus et le noyau sous-thalamique.

3. Ganglions de la base et fonctions cognitivo motrices : dissociation du système limbique et du système striatal.

La fonction première attribuée aux ganglions de la base a été une fonction strictement motrice, cependant plusieurs études ont démontré par la suite que cette structure avait une implication certaine dans les processus cognitivo-moteurs. Les premières découvertes de Kinnier Wilson ainsi que de Vogt et Vogt révèlent des troubles moteurs chez l'homme lorsqu'il y a lésion des ganglions de la base et donnent donc sa fonction première. Par la suite, l'étude de pathologies a confirmé cette hypothèse motrice, la maladie de Parkinson notamment. Des dizaines d'années de recherche sur la fonction comportementale des ganglions de la base ont révélé un groupe de structures dont les fonctions sont de natures variées. Il a donc été établi que le classement des ganglions de la base en un système strictement moteur ne pouvait pas être justifié. Il a même plutôt été montré que cette structure avait une implication dans des fonctions non motrices, comprenant la mémoire et l'apprentissage.

De nombreuses d'études menées chez des animaux ont utilisé des techniques de lésions pour observer l'implication des ganglions de la base dans les performances ralenties pour des tâches de réponse ou d'alternance. Plusieurs études ont montré par la suite que les lésions des GB détériorent l'acquisition d'un certain nombre de comportements de fuite conditionnés chez le rat, ce qui donne des preuves plus approfondies sur le rôle potentiel dans les facultés mnésiques de cette région du cerveau.

Ce rôle cognitivo-moteur a pu être décrit grâce à des expériences de lésions du cerveau (Yin, Knowlton et Ballein, 2004 ; Yin et Knowlton, 2006 ; Packard et McGaugh, 1996), mais aussi par des approches pharmacologiques du comportement sur des modèles animaux, ainsi que par du modelage neurologique assisté par ordinateur. Ce rôle des ganglions de la base

dans les processus mnésiques et cognitifs chez l'homme a pu également être décrit par des études neuropsychologiques chez l'homme avec des perturbations neurologiques qui touchent les ganglions de la base (la maladie de Parkinson ou la Chorée de Huntington par exemple) ainsi que grâce à des techniques de neuroimagerie. Il a été montré que les ganglions de la base jouent un rôle dans la mise en place d'une forme de mémoire pour laquelle les associations stimulus-réponse (S-R) où les habitudes sont acquises de façon progressive.

Il a été montré que les ganglions de la base jouent un rôle dans la mise en place d'une forme de mémoire pour laquelle les associations stimulus-réponse (S-R) ou « habitudes » sont acquises de façon progressive. La mémoire des automatismes est la forme la plus primitive de toutes les formes de mémoires, elle est reliée au cerveau reptilien, « premier cerveau » de l'évolution. Les ganglions de la base sont impliqués dans le stockage des associations S-R qui correspondent aux automatismes. Les automatismes sont définis comme le lien entre le stimulus et la réponse qui se développe à force de répétitions. Il est appris lentement et probablement inconsciemment et une fois acquis il reste encodé dans la mémoire pour une très longue période et est quasiment ineffaçable, sauf lors de lésions et ce sont des facultés alors difficilement récupérables qui auront été supprimées. Cette hypothèse provient d'un grand nombre d'expériences menées chez le singe chez lesquels le putamen avait été lésé ce qui engendra des problèmes dans l'apprentissage de la discrimination visuelle (Buerger et al. 1974 ; Bachevalier, 1990). Dans ce test comportemental, les animaux sont mis en présence de deux objets (stimulus) et la sélection du même objet au sein d'une paire (réponse) est suivie par une récompense sous forme de nourriture (conditionnement simple). Un grand nombre d'études menées chez les animaux ont utilisé des techniques de lésions pour observer l'implication des ganglions de la base dans des tâches de réponse S-R ou d'alternance notamment chez le rat (Graybiel 1998 ; Packard et al. 1999 ; Packard and McGaugh 1992, 1996, White 2009), le singe (Fernandez-Ruiz et al. 2001, Kimura 1995 ; Teng et al. 2000) et l'homme (Heindel et al. 1991, Knowlton et al. 1996a). Des lésions de ces structures entraînent aussi des défauts dans l'apprentissage du réflexe de fuite chez le rat (Allen et Davidson 1973 ; Kirkby et Polgar 1976, Neil et Gossman 1971, Prado-Alcala et al. 1975, Winocur 1974) ce qui apporte une preuve supplémentaire de l'implication des ganglions de la base dans un potentiel rôle dans les fonctions mnémoniques. Cette implication dans l'apprentissage S-R

provient également d'autres expériences de lésions plus précises mettant en lumière que cette forme d'apprentissage viendrait même d'une zone plus restreinte. En effet, ce type de cognition mnémonique viendrait sélectivement des régions latérales du striatum dorsal, alors que, par exemple, le striatum dorsomédian induirait lui, une forme de mémorisation cognitive du même type que celle engendrée par l'hippocampe. Des lésions du striatum dorsomédian induisant des défauts dans la mise en place de la mémoire à l'origine de la navigation spatiale en labyrinthe aquatique (Devan et White 1999, Furtado et Mazurek 1996, Wishaw et al. 1987).

C'est au cours des années 1980-1990 que la fonction mnésique putative des habitudes S-R des ganglions de la base a été dissociée de celle du système de mémorisation du lobe temporal médian dans laquelle, l'hippocampe est un des composants majeurs.

Une stratégie pour différencier l'impact des lésions sur les fonctions mnémoniques versus non mnémoniques, est d'utiliser des paires de tâches d'apprentissage qui partagent les mêmes caractéristiques motivationnelles, sensorielles et motrices. La première utilisation de la méthodologie de dissociation pour tester directement l'hypothétique rôle sélectif des ganglions de la base (striatum dorsal) dans l'apprentissage des automatismes de réponse à des stimuli (automatismes stimulus-réponse : S-R) incluait une étude dans laquelle deux situations avec des labyrinthes en étoile ont été utilisés (Packard et White, 1989) :

- Dans la version standard « win-shift », introduite par Olton et Samuelson (1976), les rats obtenaient une récompense de nourriture lorsqu'ils visitaient tous les bras du labyrinthe une fois par session d'entraînement journalière et une entrée répétée dans un bras qui avait déjà été visité est comptabilisée comme une erreur.
- Dans une version développée récemment d'une tâche à réaliser dans le labyrinthe appelée « win-stay », les rats obtiennent la récompense en visitant quatre bras du labyrinthe choisis au hasard et illuminés, deux fois au cours d'un entraînement journalier. L'entrée dans un bras non éclairé est considérée comme une erreur.

La réalisation de la tâche « win-shift » requiert une mémorisation et un rappel des bras qui ont déjà été visités au cours de l'entraînement journalier et cette tâche est essentiellement un

test prototypique de la mémoire spatiale de travail et/ou peut inclure l'utilisation d'une stratégie de cognition cartographique Tolmanienne (1932 : représentation mentale d'une carte d'orientation, l'individu considère l'expérience comme un tout et peut constituer une carte mentale représentant la situation globale, Tolman postule alors l'existence d'un processus d'anticipation inférentielle qui mène le sujet à une certaine conclusion lorsqu'il se trouve confronté à un problème quant à l'expérience).

Au contraire, l'acquisition de la tâche « win-stay » requiert un apprentissage chez les rats quant au fait de visiter les bras éclairés du labyrinthe. Cette tâche est essentiellement une discrimination visuelle simultanée qui peut inclure l'acquisition d'automatismes S-R de type Hullien (1943 : théorie associationniste ou réponse en fonction de chaînes d'habitudes fixes).

Quand les rats sont entraînés pour ces deux tâches suite à une lésion électrolytique du striatum dorsal, on observe une dissociation ; des lésions du striatum dorsal affectent l'acquisition de la tâche win-stay mais pas celle de la tâche win-shift. Et de manière intéressante, des lésions du système l'hippocampique (fimbria-fornix) produisent un ensemble de résultats totalement inverses, ce qui amène une preuve de plus de la dissociation claire des fonctions mnémoniques du striatum d'un côté et du système hippocampique de l'autre (Packard et al., 1989). Ces résultats peuvent être reproduits par lésions neurotoxiques du striatum dorsal et de l'hippocampe (Mc Donald and White, 1994). Il est important de noter que lorsque les rats sont entraînés à la tâche win-stay du labyrinthe et exposés à un renforceur négatif (couplage de la récompense de nourriture avec une injection de chlorure de lithium à effet nauséux) ils continuent malgré tout de visiter les bras illuminés du labyrinthe. Cela montre donc que le processus d'apprentissage engendré par le rat n'est pas guidé par la récompense de nourriture en elle-même. En fait, la réussite de la tâche win-stay dépendante du noyau caudé dépend plutôt de l'acquisition d'un apprentissage S-R (lumière-visite du bras) plutôt que d'une association stimulus-stimulus (lumière-nourriture).

Une autre étude a utilisé deux tâches de labyrinthe aquatique afin d'étudier le rôle sélectif des ganglions de la base dans la mémoire S-R (Packard et McGaugh, 1992). Dans ces différentes tâches, analogues à celles proposées originellement par Morris (1984), deux balles en plastique sont placées à la surface de l'eau pour servir de repère à la souris. Une des balles (la balle correcte) est placée au-dessus d'une plateforme permettant à la souris d'échapper à l'eau. L'autre balle (la balle incorrecte) est placée au-dessus d'une petite roue ne permettant

pas à la souris d'échapper à l'eau. Les deux balles présentent des aspects différents de par leur motif ou leur couleur.

- Dans la version cognitive de la tâche, la plateforme « issue de secours » est placée toujours dans le même emplacement spatial pour chaque entraînement, mais l'aspect visuel de la balle varie. Cette version de la tâche nécessite pour les rats d'approcher la balle correcte (avec la plateforme) en se basant uniquement sur sa localisation spatiale et non sur l'aspect visuel de la balle.
- Dans une version d'automatisme S-R de la tâche, la plateforme correcte est localisée dans différentes parties du labyrinthe aquatique mais l'aspect visuel n'est pas modifié au cours des essais. Cette tâche peut être acquise sur la base d'une réponse d'approche selon l'aspect visuel de la balle.

Des lésions du striatum dorsal affectent l'acquisition de la tâche des automatismes S-R sans pour autant affecter l'acquisition de la tâche de localisation spatiale.

Dans une autre version de la tâche du labyrinthe aquatique, les rats ont été entraînés à nager vers une plateforme placée au-dessus de la surface de l'eau et positionnée constamment dans le même lieu de l'espace (McDonald et White, 1994). Suite à l'acquisition de cette tâche la forme d'apprentissage est sondée en bougeant la plateforme à un autre endroit du labyrinthe. Au moment de l'essai d'analyse du type d'apprentissage mis en jeu, la moitié des rats contrôles nage vers l'ancienne localisation de la plateforme (indiquant l'utilisation de la mémoire spatiale) et l'autre moitié nage vers la plateforme surélevée vers la nouvelle localisation (indiquant l'utilisation d'une mémoire S-R). Lorsqu'il y a lésion du striatum dorsal, tous les rats nagent en direction de l'ancienne localisation de la plateforme ce qui indique une déficience de l'apprentissage S-R, ils utilisent alors une stratégie d'apprentissage spatial plutôt reliée au système hippocampique. Encore une fois, il est intéressant de noter que pour ces expériences de labyrinthes aquatiques, des lésions du système hippocampique (fimbria-fornix) produisent exactement l'effet inverse, c'est-à-dire une déficience spécifique de la mémoire spatiale et donc une mise en place préférentielle d'une stratégie sensori-motrice liée aux automatismes.

Dans des expériences de labyrinthe en croix (Figure 31 : Packard et McGaugh, 1996) les rats sont entraînés chaque jour de façon à obtenir une récompense dans le même bras du labyrinthe et en partant toujours du même point de départ : point de départ = bras SUD ; récompense = bras OUEST. Lors du test après 7 jours d'entraînement, les rats sont placés dans le bras opposé en début d'expérience = bras NORD. Durant cette phase de test, si les rats choisissent le bras OUEST dans lequel était localisée la récompense pendant les entraînements on les considère comme utilisant une stratégie de place (ils utilisent préférentiellement une mémoire de type spatial). Si les rats choisissent d'entrer dans le bras EST (correspondant au bras se trouvant sur leur gauche, comme celui contenant la récompense à l'entraînement) on dit que ceux-ci adoptent plutôt une stratégie de réponse ou une réponse d'automatisme.

S'il y a injection de lidocaïne dans le noyau caudé après apprentissage, juste avant la phase de test, les rats recevant soit un vecteur vide soit un anesthésiant local (lidocaïne) au niveau du noyau caudé dorsolatéral utilisent principalement une stratégie de place, ce qui apporte encore une preuve que l'intégrité fonctionnelle du noyau caudé n'est pas nécessaire pour la mise en place d'un apprentissage spatial. Cependant, si l'entraînement est prolongé, des rats non traités finissent par présenter à la place d'une stratégie de place, une stratégie de réponse. Les rats subissent donc un entraînement de 7 jours supplémentaires et sont injectés au 16^{ème} jour (jour de test). Les rats recevant une injection de vecteur vide (témoins) présentent une stratégie de réponse, ce qui montre un changement dans la mise en place de l'apprentissage d'une stratégie de place pour une stratégie de réponse. Quant aux rats recevant une injection de lidocaïne juste avant le test, ceux-ci présentent toujours un profil de mise en place d'une stratégie de place, ils utilisent toujours leurs fonctions d'apprentissage spatial sans changer pour un apprentissage d'automatisme, on a ici un blocage de cette forme d'apprentissage et ce malgré l'augmentation du temps d'entraînement. Inversement, des injections de lidocaïne dans l'hippocampe entraînent des défauts de mise en place de la stratégie de place chez les rats (Packard et McGaugh, 1996, Yin et Knowlton, 2006).

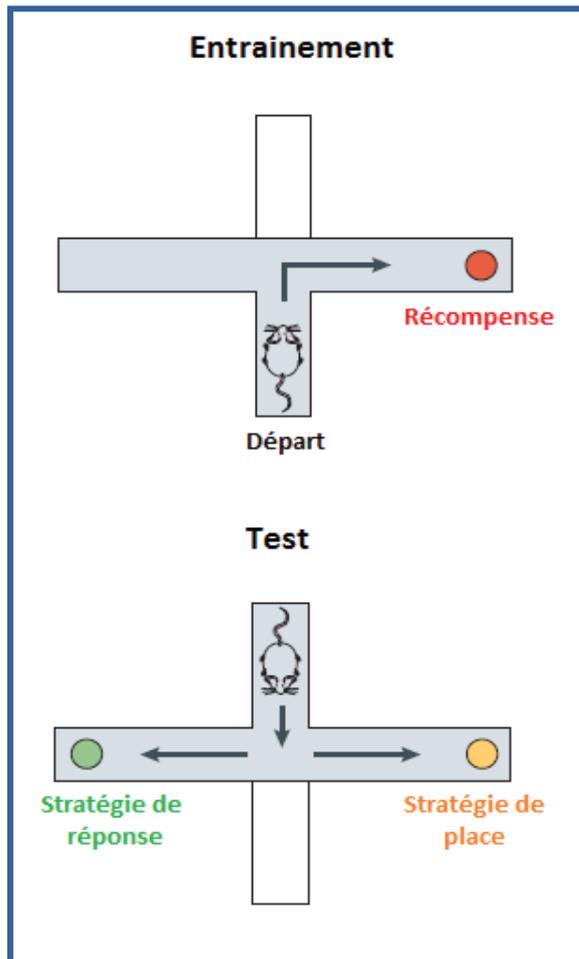


Figure 31 : paradigme d'apprentissage pour différencier le rôle de l'hippocampe et du striatum (Yin et Knowlton, 2006)

4. Le striatum

Principale structure d'entrée des ganglions de la base, le striatum est une structure majeure dans l'intégration des informations qui proviennent essentiellement du cortex. Les aires corticales reçoivent des informations sensorielles provenant des organes sensitifs et les transmettent aux ganglions de la base via leur principale structure d'entrée, le striatum et une autre structure d'entrée minoritaire, le noyau sous-thalamique. Le striatum relaie ensuite ces informations vers les structures de sortie grâce à ses neurones épineux de taille moyenne qui composent la population neuronale majoritaire de cette structure. Ces neurones de sortie véhiculent l'information via deux voies distinctes connues sous le nom de « voie directe » et « voie indirecte ». Cette transmission différentielle de l'information permet un traitement et un filtre de celle-ci puis une transmission vers des structures extra-ganglions de la base qui induiront des actions selon la nature de l'information reçue.

a) Sous-divisions anatomiques

Le striatum est divisé fonctionnellement en un striatum ventral et un striatum dorsal. Le striatum dorsal inclut la majeure partie du noyau caudé et du putamen alors que le striatum ventral comporte lui les parties médiane et ventrale de l'ensemble noyau caudé/putamen, le noyau accumbens adjacent et la partie striatale du bulbe olfactif. C'est la partie contenant les aires néocorticales qui projette sur le striatum dorsal.

b) Cytologie

Comme la plupart des noyaux cérébraux, le striatum est composé de neurones de projections mais également d'interneurones qui correspondent aux cellules de type I et de type II pour Golgi, respectivement. Cependant, contrairement aux autres noyaux, les neurones de projections striataux sont retrouvés en surnombre par rapport aux interneurones.

c) Les neurones de projection : les neurones épineux de taille moyenne

Composant la population majoritaire du striatum (90%), ces cellules de projection striatale présentent un corps cellulaire arrondi de taille moyenne, 9-17 μm de diamètre (Kawaguchi, 1993), duquel partent 3-5 dendrites primaires densément couvertes d'épines. Ce sont ces caractéristiques morphologiques qui ont donné leur nom à ces neurones de projection : les neurones épineux de taille moyenne. De plus, leur axone peut former des collatérales qui s'arborescent abondamment et contactent alors d'autres neurones épineux de taille moyenne au sein du striatum et permettent un contrôle inhibiteur sur ces cellules (Ponzi et Wickens, 2013). Ils peuvent alors communiquer entre eux par des synapses chimiques unidirectionnelles ou électriques bidirectionnelles.

Leurs principales afférences sont corticales et de type glutamatergique, et ils présentent des récepteurs de type NMDA mais aussi non-NMDA (AMPA, kainate, métabotropiques). Ils expriment également des récepteurs dopaminergiques pour recevoir les messages de ce type provenant de l'aire ventrale tegmentale ou de la substance noire *pars compacta* par exemple. Les récepteurs de type D1 ont une fonction excitatrice, quant aux récepteurs D2 ils joueraient plutôt un rôle inhibiteur.

Ces cellules qui se projettent vers les structures de sortie des ganglions de la base utilisent préférentiellement le GABA comme neurotransmetteur. Mais elles expriment également des peptides neuroactifs tels que la substance P, les enképhalines, la neurotensine et la dynorphine. Tous ces neuropeptides ne sont pas rencontrés simultanément dans tous les neurones épineux de taille moyenne. En effet, selon leur appartenance à la voie directe ou indirecte, les neurones expriment soit la substance P et la dynorphine lorsqu'ils font partie de la voie directe soit des enképhalines s'ils font partie de la voie indirecte. (Graybiel, 1990, Kawaguichi et al., 1990).

Ces neurones épineux de taille moyenne présentent une fluctuation dans leur potentiel membranaire au repos. En effet il a été observé une variation entre un état bas, hyperpolarisé (qui varie de -61 à -94 mV) et un état haut plus dépolarisé (de -71 à -40 mV) qui est engendré par une activité concomitante des afférences excitatrices corticales (Wilson et Kawagushi, 1996 ; Difilippo et al., 2009). Ils présentent globalement un potentiel membranaire très hyperpolarisé (≈ -90 mV). Au niveau haut, des afférences excitatrices supplémentaires ou une variation dans la balance entre afférences excitatrices et inhibitrices peut mener à la décharge de potentiels d'action. Ces propriétés membranaires non linéaires induisent un niveau faible d'activité spontanée chez ces neurones. Ils ont donc besoin d'excitations afférentes synchrones et puissantes pour induire une décharge. Les informations trop faibles ne seront alors pas transmises ce qui en fait un filtre d'informations fin, ils jouent le rôle de détecteurs et intégrateurs d'informations corticales notamment. Les neurones épineux de taille moyenne présentent également une faible résistance d'entrée (190-200 M Ω), un long délai avant le premier potentiel d'action (environ 320 ms) et une fréquence de décharge moyenne en réponse à des créneaux de courant (fréquence de 13 en moyenne).

d) Hétérogénéité fonctionnelle du striatum

Une observation qui met en relation l'hétérogénéité fonctionnelle et le rôle mnémonique des ganglions de la base est que l'apprentissage Stimulus-Réponse (S-R) implique sélectivement les régions latérales du striatum dorsal, alors que le striatum dorsal médian induit une forme cognitive de la mémoire proche de celle qui peut être observée lorsque l'hippocampe est mis en jeu. Cette idée est basée en partie sur la preuve que des lésions du

striatum dorsomédian mais pas du striatum dorsolatéral, affectent la mise en place d'une navigation spatiale lors d'une tâche de plateforme cachée dans un labyrinthe aquatique (Devan et White 1999, Furtado et Mazurek 1996, Whishaw et al. 1987). Par rapport à cela des expériences de lésions du striatum dorsomédian chez le rat ont montré que cela induisait un défaut dans l'utilisation de la mémoire S-R au cours d'une tâche dans le labyrinthe aquatique pour laquelle étaient mis en compétition les apprentissages de place ou d'automatisme, qui tous deux ont pu être démontrés au cours de ces expériences. On peut noter que dans ce type de tâche en labyrinthe aquatique, des lésions du striatum dorsal médian ne bloquent pas totalement l'apprentissage spatial.

Il a aussi été montré que des lésions du striatum dorsolatéral, mais pas dorsomédian induisaient des défauts quant à l'acquisition d'habitudes chez le rat. En effet, en opposition à un comportement représentant l'attente d'une récompense, la mise en place d'habitude chez ce modèle a été générée dans une étude de Yin, Knowlton et Balleine (2004). Cette forme d'apprentissage est contrôlée grâce à l'utilisation de stimuli précis. Des rats entraînés à appuyer sur un levier pour obtenir une récompense (nourriture) continuent à appuyer bien que la récompense ne soit plus donnée alors que des rats lésés au niveau du striatum dorsolatéral s'arrêtent d'actionner le levier. Cette expérience comportementale montre que le striatum dorsolatéral est impliqué dans la mise en place de comportements de type stimulus-réponse.

C'est une des raisons pour lesquelles nous nous sommes intéressés à cette partie bien précise du striatum car même si certaines études n'ont pas montré de différence flagrante dans ce type de mémoire entre des personnes portant une trisomie 21 totale et des contrôles avec un âge mental équivalent (Vicari et al., 2000, 2001) une étude récente montre que ce type de mémoire est mise en défaut chez les personnes trisomiques (Bussy et al., 2011).

C. Bases cellulaires de la mémoire

Comme présenté en introduction, dès la fin du XIX^{ème} siècle, les scientifiques mettent en lumière que les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation notamment ne sont pas dus à une augmentation du nombre de cellules nerveuses mais à un encodage au niveau du système nerveux permettant la rétention des informations. Grâce au postulat de Hebb, puis aux découvertes expérimentales qui en ont découlé, notamment celles de Bliss et Lomo (1973), il est admis aujourd'hui que cet encodage a pour origine une modulation de l'activité des neurones pré et postsynaptiques. Il est également largement admis que cette modulation de l'activité permet, au niveau postsynaptique, la mise en place de deux phénomènes opposés de réponse, soit une augmentation de la réponse aux stimuli présynaptiques soit une diminution de cette réponse. Etant donné qu'un NETM possède 4-5 dendrites primaires qui vont se ramifier pour donner des centaines de milliers d'épines dendritiques, chacune étant ciblée par des centaines d'afférences corticales entre autre, cela permet donc la création d'une importante carte de communication neuronale au sein de laquelle chaque synapse a la possibilité d'augmenter la transmission du message nerveux (potentialisation) ou de la diminuer (dépression). Etant donné que la mémoire qui nous intéresse est celle qui se fixe sur le long terme, ces deux phénomènes modulant la transmission du message nerveux sont alors communément appelés, Potentialisation à Long Terme (PLT) et Dépression à Long Terme (DLT). Ces deux phénomènes qui permettent un niveau supplémentaire d'encodage de l'information ont également la particularité d'être bidirectionnels et ainsi se mettre en place à différents moments selon l'activité entourant la synapse (Fino, Deniau et Venance, 2008).

1. La plasticité synaptique à long terme, support de la mémoire

L'entraînement et l'apprentissage sont la base de toute connaissance acquise, et depuis plus de deux-cents ans, l'origine de cette acquisition est largement étudiée. Les premières hypothèses formulées quant à la mise en place du phénomène de rétention de l'information proposent une multiplication des cellules, une augmentation de la taille du cerveau (J. G. Spurzheim, 1815), qui est expliquée, par analogie avec le muscle, par l'argument que l'entraînement provoque une augmentation de l'apport sanguin dans les structures du cerveau afin d'apporter des éléments nutritifs importants à l'intégration et donc l'augmentation du

« muscle cerveau ». Charles Darwin en 1874, démontre cela chez des lapins dont le cerveau est réduit en taille chez des lapins domestiqués par rapport à des lapins sauvages. Ces derniers grâce à leur liberté ont pu exercer leur intellect, leurs instincts et mouvements volontaires.

En 1895, l'étude des phénomènes d'apprentissage passe un nouveau cap lorsque Ramon y Cajal propose qu'il ne s'agit pas d'une expansion réellement physique du cerveau mais que les informations peuvent être stockées par un nouveau mécanisme non présenté jusqu'alors : la plasticité cérébrale. En effet cette fois l'hypothèse formulée propose que le stockage proviendrait, non pas d'une multiplication cellulaire mais de la création de nouvelles expansions protoplasmiques et de collatérales neuronales forçant la mise en place de nouvelles et plus étendues connections intercorticales.

Une étape de plus sera franchies lorsqu'en 1962, l'implication d'entités chimiques, telle que l'acétylcholinestérase sont mises en jeu. La mesure de l'activité de cette enzyme est reliée aux phénomènes mnémoniques lorsqu'il est montré que son activité augmente chez des rats en condition de milieu enrichi. Les protéines et enzymes commencent à être étudiées à partir de ce moment-là (M. R. Rosenzweig et al., 1962 ; Bennett et al., 1964).

Ces protéines vont ensuite être ciblées de par leur implication dans le phénomène découvert par Terje Lomo en 1966, une augmentation de la réponse postsynaptique après application d'un protocole particulier de trains de stimuli brefs : la potentialisation à long terme. Depuis lors, on admet largement que le mécanisme principal à l'origine des capacités d'apprentissage et de mémorisation repose sur des modifications plus ou moins persistantes de la force de transmission du message nerveux et le remodelage des réseaux de neurones activés par l'apprentissage. La première observation de ce phénomène de plasticité cérébrale a été faite au niveau de l'hippocampe de lapin, cette structure étant la plus étudiée pour comprendre les phénomènes à l'origine de la mise en place de la mémoire, notamment à cause du patient H. M. présenté en introduction, qui donna la première idée sur la localisation cérébrale des structures impliquées dans la mémoire. Il permit surtout aux neuropsychologues de faire la différence entre les différents types de mémoires et de les associer à des structures cérébrales distinctes. Chez des modèles de rats et de souris, il a été montré qu'il y avait des anomalies dans la mise en place de la plasticité ainsi que des défauts comportementaux liés aux processus autant dans l'hippocampe que dans le striatum (Van Reempts, 1992 ; Morris, 1989 ; Baudry, 1998 pour revue ; Pisani et al., 2005 ; Cerovic et al., 2013) d'apprentissage et

de mémorisation. C'est grâce à ce type d'étude que la plasticité synaptique a été reliée de façon plus fiable à la mémoire. Les études sur les processus impliqués dans la mémoire ne se focalisent plus uniquement sur l'hippocampe mais sur les différentes parties du cerveau nécessaires à la mise en place des différents types de mémoires, notamment le striatum. En particulier, la voie corticostriatale jouerait un rôle important dans la régulation d'apprentissages moteurs et certaines formes de cognition (Groves, 1983 ; Graybiel, 1995). A partir de là, un grand nombre d'études sur la mise en place de ces phénomènes, notamment au niveau cellulaire et biochimique a été mené avec en première ligne l'analyse des récepteurs aux neurotransmetteurs. De nombreux modèles murins ont été créés et utilisés pour étudier le positionnement moléculaire et l'activité de différentes protéines et enzymes cibles dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique. Ces modèles génétiques ont également permis de mettre en évidence un aspect temporel dans l'établissement de ces phénomènes avec des gènes précoces, intervenant dans la mise en place des mémoires dites à court terme ainsi que dans l'activation de nouveaux gènes, dits tardifs, qui servent à la consolidation et à la mise en place des mémoires à long terme (Klann and Dever, 2004 ; Napolitano et al., 1999 ; Vaillend et al., 2008 ; Suzuki et al., 2011 ; Kandel, 2001 sur le modèle de l'aplysie ; Owen and Brenner, 2012 pour revue sur les mécanismes généraux).

En ce qui concerne les processus de mise en place de la plasticité synaptique à long terme dans l'hippocampe, la plupart des hypothèses se rejoignent sur le fait qu'une forte entrée de calcium dans le neurone postsynaptique, due à une forte activation du neurone présynaptique, permet la mise en place de la potentialisation à long terme. Mais également qu'une plus faible entrée de calcium produit l'effet inverse, lorsque le neurone présynaptique est activé de façon moins importante, ce qui conduit à une LTD (Malenka, 1991). Le schéma d'activité semble aujourd'hui clairement établi pour cette structure. La plupart des études sur l'hippocampe s'accordent donc à dire qu'une forte stimulation (protocole de stimulation haute fréquence) induit une potentialisation à long terme par forte entrée de calcium et qu'une faible stimulation du neurone présynaptique (stimulation à basse fréquence) induit plutôt une dépression à long terme (Dudek et al., 1992, Siarey et al., 1997, 1999 ; Takagi et al., 2012, Contestabile et al., 2013).

En ce qui concerne le striatum, les résultats apparaissent beaucoup moins uniformes (Tableau 5). Ainsi dans cette structure, le schéma fonctionnel cellulaire décrit plus haut perd

son sens au niveau de l'hippocampe, si on se réfère aux études présentant des résultats totalement contraires, des protocoles de stimulation haute fréquence notamment donnent des résultats variables. On peut voir la variabilité de ces résultats dans le tableau 5 qui suit :

	Publie	Modèle	Structure	Protocoles	Résultats
1	Andrea Contestabile et al. 2013 , The Journal of Clinical Investigation, Lithium rescues synaptic plasticity and memory in Down syndrome mice	souris Ts65Dn (5-6 mois)	hippocampe (étude de la plasticité dans le gyrus denté)	- induction de la LTP : 4 x 100Hz / 0,5 secondes toutes les 30 secondes - induction de la LTP : 2 θ-bursts (séparés de 30 secondes) 10 trains de 4 pulses à 100Hz séparés de 200ms	- le lithium permet de maintenir la multiplication neuronale ce qui restaure la plasticité hippocampale. - pas de LTP avec HFS si pas de bloqueurs GABA. Obtention de LTP mm ss bloqueurs GABA ac traitement au lithium. - plus de ltp si bloc d NMDARs
2	Elodie Fino et al. 2005 , The Journal of Neuroscience, Bidirectional Activity-Dependent Plasticity at Corticostriatal Synapses.	rat Sprague Dawley (8 semaines) couche V du cortex somatosensoriel qui projette vers le striatum dorsolateral (voir Hattox et al + Chikama et al)	striatum (plasticité des MSNs) en cellule entière	-HFS : 4x100Hz / 1 seconde séparés de 10 secondes (mode Hebbien et non-Hebbien) - LFS : 600x1Hz (mode Hebbien et non-Hebbien) Mode Hebbien : la dépolarisation du neurone postsynaptique de son potentiel membranaire de repos à 0 est coincident avec la stimulation Mode non-Hebbien : le neurone postsynaptique est maintenu à son potentiel membranaire de repos pendant la stimulation	- HFS hebbienne et non-hebbienne : LTP - LFS hebbienne et non-hebbienne : LTD
3	Paolo Calabresi et al. 1992 , The journal of neuroscience, long term synaptic depression in the striatum physiological and pharmacological characterization	rat Wistar mâles (6 semaines) localisation variée avec des electrodes placées à différents endroits mais stimulant la même zone a priori	striatum (plasticité des MSNs) en cellule entière + extracellulaire	composition intrapipette : enregistrements intracellulaires : 2M KCl, enregistrements extracellulaires : 2M NaCl Electrode de stimulation dans le cortex proche du striatum ou dans le corps calleux Deuxieme electrode de stimulation à 90° des deux autres Protocole : conditionnement tetanique : 3X100Hz /3sec séparés de 20 sec	stimulation tétanique : LTD en intracellulaire et extracellulaire (la LTD n'a lieu que lorsque la stimulation est assez forte pour induire des EPSCs au dessus du seuil et généré des PAS avec la stimulation tétanique) Stimulation de 50Hz pendant 1-2 sec produit également de la LTD. LTD non-NMDA : pas de variation avec APV LTD dépendante des rec metabotropiques au glu : freinée par AP3 Besoin d'une activation concomittante des recepteurs D1 et D2 pour induire la LTD Une hyperpolarisation du neurone post synaptique inhibe la LTD Antagoniste des GABAaR n'empêche pas la LTD Le protocole tétanique sans Mg2+ : LTP

ETAT DE L'ART

4	Paolo Calabresi et al., 1994 , The journal of neuroscience, Post-receptor mechanisms underlying striatal LTD	rat Wistar mâles (pas d'info ni sur age ni sur positionnement de la stimulation)	striatum (plasticité des MSNs) en cellule entière + extracellulaire	composition intrapipette : enregistrements intracellulaires : 2M KCl, Electrode de stimulation dans le cortex proche du striatum ou dans le corps calleux Protocole : conditionnement tetanique : 3x100Hz /3sec séparés de 20 sec	les potentiels postsynaptiques sont bloqués par antagonistes AMPA mais pas NMDA des injections de chelateurs de Ca2+ BAPTA et EGTA inhibent les phénomènes de plasticité
5	Richard J. Siarey et al., 1999 , Neuropharmacology, Increased synaptic depression in the Ts65Dn mouse, a model for mental retardation in DS	Ts65Dn (2 mois)	hippocampe	enregistrements extracellulaires milieu extracellulaire (ACSF) : nacl, kcl, cac12, nah2po4, mgso4, nahco3, d-glucose intrapipette : 2M NaCl HFS pour LTP : 1x100Hz LFS pour LTD : 900 pulse à 1Hz la LTD est mesurée après un protocole SHF + LFS	LTP plus faible chez TS que 2N LTD plus forte chez TS que chez 2N
6	Richard J. Siarey et al., 1997 , Neuropharmacology, Altered LTP in the young and old Ts65Dn mouse, a model for DS.	Ts65Dn, 2 à 9 mois	hippocampe	enregistrements extracellulaires milieu extracellulaire (ACSF) : nacl, kcl, cac12, nah2po4, mgso4, nahco3, d-glucose intrapipette : 2M NaCl pulses de courants pour induire des EPSPs à 1/3 de l'amplitude maximale toutes les 60 secondes HFS pour LTP : 1x100Hz	enregistrements des EPSPs : pas différents entre 2N et Ts65Dn dans leur pente et leur amplitudes ou leur largeur à demi hauteur de pic que ce soit pour les 2 mois ou les 9 mois LTP plus faible chez TS que 2N
7	Hiroshi Takagi et al., 2012 , Neural plasticity, SCRAPER regulates the threshold of LTP/LTD, the bidirectional synaptic plasticity in hippocampal CA3-CA1 synapses.	Souris (SCR KO), 3-4 semaines	hippocampe	LFS pour LTD : 900 pulse à 1Hz HFS pour LTP : 1x100Hz	chez WT : LFS donne bien LTD et HFS LTP (peu importe les différences entre souris SCR KO et WT car ne sont pas un modèle de Ts)
8	Gustafsson et al., 1987 , The journal of neuroscience, LTP in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potentials	cochon d'inde (pas d'info sur l'age)	hippocampe	enregistrements extracellulaires ; intrapipette : 3M NaCl enregistrements intracellulaires : K-methylsulfate, k-acetate. LFS : 0,1 Hz+ courant dépolarisant de 5 nA = LTP	
9	Dudek et al., 1992 , Proc. Natl. Acad. Sci, USA, homosynaptic LTD in area CA1 of hippocampus and effects of NMDAR blockade	rat (6 semaines)	hippocampe	900 pulses avec des fréquences allant de 1 à 50 Hz	900x1Hz : LTD la stimulation prolongée n'induit pas de dommages ni au niveau présynaptique ni au niveau post synaptique car une LTP peut être induite suite à ce type de protocole. 3 Hz = LTD 10 Hz = pas de changement 50 Hz = LTP l'ajout d'APV puis 900x1Hz n'induit plus de LTD
10	Martella et al., 2009 , Brain, impairment of bidirectional synaptic plasticity of a mouse model of DYT1 dystonia : role of endogenous acetylcholine	souris - 8 à 10 semaines, en coupe coronale et parasagittale (20°)	hippocampe	electrodes remplies de 2M KCl stimulations croissantes en intensité : 50-500 µA à 0,1Hz HFS : 3x100Hz/3sec toutes les 20 sec SANS Mg2+ LFS : 2Hz/10 minutes (1200 pulses) après induction de la HFS enregistrements extracellulaires	HFS : LTD HFS - Mg2+ : LTP LFS après HFS : 5D (synaptic depotentiation : retour au niveau de base)

11	<p>Wickens et al., 1998, Neuroscience, Dopamine reverses the depression of rat corticostriatal synapses which normally follows HFS of cortex in vitro</p>	<p>rat (pas d'info sur l'âge et la localisation précise de l'enregistrement)</p>	<p>striatum</p>	<p>enregistrements intracellulaires : 2M KCl</p> <p>pulse avec KCl ou dopamine</p> <p>6x20 pulses à 300Hz + dépoliarisation (0,4 1,2 nA: pour assurer l'apparition de PAs) avec dopamine ou KCl</p>	<p>un pulse avec dopamine entraine une dépoliarisation de la membrane</p> <p>un pulse avec KCl n'entraine pas de différence dans la polarisation de la membrane</p> <p>HFS + depol + dopamine = LTP</p> <p>HFS + depol + KCl = diminution des EPSPs</p> <p>HFS + depol = LTD</p>
12	<p>Partridge et al., 2000, J Neurophysiol, Regional and postnatal heterogeneity of activity-dependant long term changes in synaptic efficacy in the dorsal striatum.</p>	<p>rat (étude de 12 à 26 jours)</p>	<p>striatum antérieur région dorsolatérale (MSNs)</p>	<p>enregistrements intracellulaires : 120 cesium methane sulfonate, 5 NaCl, 10 tétraéthylammonium chloride, 10 HEPES, 4 lidocaine N-ethyl bromide, 1,1 EGTA, 4 Ms-ATP, 0,3 Na-GTP, pH ajusté à 7,25 avec CsOH : le cesium est utilisé pour diminuer le filtre dendritique des réponses synaptiques IP1</p> <p>ou : 130 potassium methylsulfate, 1 MgCl2, 0,1 CaCl2, 10 HEPES, 1 EGTA, 2 Mg-ATP, 0,4 Na-GTP, pH ajusté à 7,25 avec KOH pour voir si le profil de décharge postsynaptique est importnat dans la plasticité synaptique. IP2</p> <p>protocole de conditionnement : 4 x100Hz / 1s toutes les 10 secondes + dépoliarisation de 1 sec à -10 mV.</p> <p>enregistrements extracellulaires : 0,9% NaCl</p> <p>APV pour voir la composante NMDA des courants</p>	<p>A des ages < à 12jours l'amplitude maximale du courant généré est faible et instable. Et le plasticité synaptique ne peut pas être étudiée.</p> <p>Extracellulaire : STRIATUM DORSO LATERAL : Le protocole HFS donne des résultats différents selon l'âge de l'animal, à des stades précoces (P12-P13) il donne de la LTP plus tard de la LTD</p> <p>Extracellulaire : STRIATUM DORSO MEDIAL : Le protocole HFS donne globalement de la LTP à tous les ages étudiés (quelques résultats différent entre P16 et P22)</p> <p>Intracellulaire : pas de LTP avec HFS à P12-P15 dans le striatum dorso lateral mais LTD. Que ce soit avec le milieu intra pipette au Cs ou KOH (IP1 lorsqu'on place la cellule en voltage clamp ou IP2 lorsqu'on place la cellule en current clamp), pas de LTP, l'explication donnée est que le patch en configuration cellule entiere entraine une diffusion ou une inactivation des éléments essentiels à la mise en place de la LTP à cause de la diffusion des éléments du milieu intrapipette (observé chez Malinow et Tsien, 1990).</p> <p>en patch perforé on obtient de la LTP, chez souris P12-P15, ac HFS + depol (-10mV)</p> <p>l'APV bloque la LTP au niveau dorsomedial à P17-P21 et au niveau dorsolateral à P12-P14</p> <p>une LTD peut etre évoquée en presence d'APV au niveau DL ce qui montre la nature NMDA-indépendante de la LTD.</p> <p>les courants de base sont affectés par l'APV pour 5 cellules et les 5 autres y sont insensibles pour les souris âgées de P12-P15. chez des souris plus âgées P16-P26, pas d'impact de l'APV sur les courants de base.</p> <p>lors d'enregistrements en current clamp, l'application d'APV entraine des différences dans la cinétique des EPSPs ainsi que sur leur amplitude (mais pour cette dernière seulement sur les cellules des rats P12-P13 mais pas sur des P26). Ces résultats indiquent que des cellules venant de rats de différents ages présentent une contribution différente des NMDARs dans la transmission synaptique dans le striatum en développement.</p>

13	<p>Paolo Calabresi et al. 1996, Trends in neuroscience, The corticostriatal projection : from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia.</p>	<p>rat Wistar mâles (pas d'info ni sur age ni sur positionnement de la stimulation)</p>	<p>striatum (plasticité des MSNs) en cellule entière + extracellulaire</p>	<p>aucune précision sur les protocoles (voir références)</p>	<p>un agoniste des récepteurs mGlu diminue l'amplitude des EPSPs</p> <p>en conditions physiologiques où le magnesium est présent, qui est une condition dans laquelle la transmission corticostriatale s'opère principalement grâce aux récepteurs AMPA, la tétanisation des fibres glutamatergiques génère une LTD de l'amplitude des EPSPs. Cette LTD n'est pas bloquée par des antagonistes des NMDARs.</p> <p>quand le bloc mg est levé la tétanisation génère une LTP</p> <p>contrairement à la LTD, la LTP générée par omission du mg extracellulaire est le calcium joue un rôle important dans la mise en place de la LTD, en effet la présence de BAPTA ou d'EGTA en</p>
14	<p>Paolo Calabresi et al. 1998, European Journal of Neuroscience, Blockade of M2-like muscarinic receptors enhances LTP at corticostriatal synapses.</p>	<p>rat Wistar mâles (pas d'info ni sur age ni sur positionnement de la stimulation) approx 6 semaines</p>	<p>striatum (plasticité des MSNs) en cellule entière</p>	<p>mêmes protocoles que précédemment</p>	<p>les EPSPs sont totalement bloqués par CNQX</p> <p>quand il y a omission de Mg dans le milieu extracellulaire on a une LTP avec leur protocole de tétanisation, quand on ajoute de la methoctramine on augmente cette potentiation.</p> <p>cet agent pharmacologique n'influence pas de façon significative la transmission synaptique contrôle, ni les propriétés électrophysiologiques des cellules.</p> <p>si cet agent est injecté après SHF il n'y a plus d'impact sur l'amplitude des EPSPs.</p> <p>étude de l'effet de la methoctramine sur la composante NMDA des EPSPs : SHF sans Mg et avec CNQX :</p> <p>un antagoniste des cholinesterases, la neostigmine, induit une inhibition des EPSPs de manière dose-dépendante.</p> <p>la neostigmine induit également une augmentation de la facilitation du ratio en paire de pulses. Ce qui montre une implication du composant présynaptique.</p> <p>cet effet peut aussi être mimé par l'oxotremorine un agoniste des M2.</p>

16	Martinez-Cue et al. 2013 The journal of neuroscience, Reducing GABA α 5 receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of DS.	Ts65Dn	hippocampe	theta burst : 10 x 5 pulses toutes les 200 ms	un inhibiteur des GABA α 5 SR restaure les capacités de cognition des le theta burst induit de la PLT qui est perdue chez Ts
				la durée des pulses est doublée pendant la stimulation	L'application d'antagonistes spécifiques aux GABA α 5SR restaure la PLT
17	Belichenko et al. 2009 The journal of neuroscience, The DSCR is sufficient in the mouse model to confer behavioral, neurophysiological and synaptic phenotypes characteristic of DS.	Ts1Rhr	hippocampe (fascia dentata)	protocole tétanique : 5 x 100 Hz, 1 seconde par train	Ches les Témoins le protocole tétanique induit une LTP, pas chez
					Idem chez les modèles Ts65Dn et Ts1Cje.
					La LTP peut être restaurée par ajout d'antagonistes aux GABAR
18	Begenisic et al. 2011 Frontiers in cellular neurosciences, Environmental enrichment decreases GABAergic inhibition and improves cognitive abilities, synaptic plasticity and visual functions in a mouse model of DS.	Ts65Dn (pas d'info sur l'âge)	hippocampe	HFS : 4 x 100Hz / 0,5 sec	HFS donne de la LTP
19	Tang et al. 2001 PNAS, Dopamine dependent synaptic plasticity in striatum during in vivo development.	rat témoins et traités à la 6-HODA	striatum dorsolatéral	SHF : 4 x 100 Hz / 1 sec + dépolarisation à -10mV	SHF + dépol = DLT chez les témoins (P21 à P27)
		souris WT et D2RKO			
		P7 à P27 max			
20	Spencer et Murphy, 2000 Experimental Brain Research, Bi-directional changes in synaptic plasticity induced at corticostriatal synapses in vitro.	rats entre 3 et 6 semaines	striatum niveau caudal et rostral	stimulation haute fréquence au niveau cortical : 3x100 Hz, 1sec/train, toutes les 10 sec	HFS corticale : 38% LTP, 17% LTD et 45% sans changement
				stimulations striatales faibles : 200 μ A, 40 μ s, 1-20 pulses à 100 Hz	Stimulations striatales : LTD Les deux stimulations couplées : 30% LTP, 24% LTD, 46% pas de changement
21	Choi et Lovinger, 1997 PNAS, Decreased probability of neurotransmitter release underlies striatal LTD and postnatal development of corticostriatal synapses.	rats entre 10 et 27 jours post nataux	striatum	stimulation haute fréquence : 4 x 100 Hz, 1 seconde/train toutes les 10 secondes + dépolarisation pendant une seconde à -10-0 mV.	sulpiride (antagoniste des D2Rs) inhibe la LTD le ratio PPF augmente lors de la LTD cette augmentation est bloquée si la LTD l'est aussi et n'est pas observée en conditions où la LTD n'est pas induite.
		stimulation au niveau du corps calleux		PPS : ISI de 50 msec à 0,05-0,033 Hz	le ratio PPF et la LTD sont de moins forte amplitude chez les rats âgés (P23-27) que chez les jeunes (P10-19). La libération de neurotransmetteur et la la stimulation tétanique entraine une DLT
22	Dos Santos-Villar et Walsh, 1999 Neuroscience, Modulation of long-term synaptic plasticity at excitatory striatal synapses.	rats (6-8 mois)	striatum	stimulation tétanique : 4 x 100 Hz, 1 seconde/train, toutes les 10 secondes.	l'inhibition des mGluRs entraine une PLT
		stimulation à la limite entre corps calleux et striatum			l'inhibition des DARs entraine une PLT

Tableau 5 : Vue d'ensemble de l'hétérogénéité des résultats rencontrés dans la littérature concernant la mise en place des différentes formes de plasticité synaptique à long terme.

Ces résultats divergents peuvent avoir plusieurs raisons, on peut voir dans ce tableau que de nombreux paramètres varient selon l'étude, les protocoles utilisés, la pharmacologie, les solutions extracellulaires et intrapipettes, l'âge et l'espèce des animaux utilisés. Toutes ces études démontrent donc que le striatum semble présenter des mécanismes bien plus complexes dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique. Cette complexité peut s'expliquer entre autre, par la diversité des neurones régulateurs pouvant avoir un impact sur l'activité des NETMs du striatum. En plus des neurones afférents excitateurs du cortex, on retrouve des interneurons régulateurs, les interneurons à NO (cellules à décharge persistante et à faible seuil), cholinergiques (cellules à post-hyperpolarisation longue) et GABAergiques (à haute fréquence de décharge) (Kawaguchi, 1993). On trouve également des neurones régulateurs provenant de structures extrastriatales voire même extra-ganglions de la base, comme les neurones dopaminergiques provenant de la substance noire *pars compacta* ou de l'aire ventrale tegmentale. Un grand nombre de projets se sont intéressés à ces différentes sources de régulation des NETMs et plusieurs mécanismes cellulaires ont été proposés pour expliquer le fonctionnement de ces cellules quant à la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique. Et alors que pour l'hippocampe, la différence entre les mécanismes menant à la PLT et à la DLT semblent bien séparés, en ce qui concerne le striatum la frontière semble plus floue, aucun clivage net n'est dégagé pour le moment quant au fonctionnement de ces cellules dans la mise en place de ces phénomènes.

Les causes possibles à l'origine des différences rencontrées dans la littérature quant aux phénomènes de plasticité synaptique à long terme mis en place seront présentées plus précisément dans la partie discussion de cette thèse.

2. Les circuits striataux (interneurones), parastriataux (neurones corticaux et neurones dopaminergiques) et la plasticité synaptique à long terme

De nombreuses études se sont attachées à essayer de comprendre comment les différents phénomènes de plasticité synaptique à long terme étaient mis en place. La conclusion que l'on peut tirer de ces différents projets c'est que la mise en place de la DLT et de la PLT ont un point commun redondant, toutes deux nécessitent une augmentation de la concentration de calcium cytosolique. Outre ce point commun unique, toutes les études s'accordent à dire que tous les autres facteurs, pouvant être impliqués dans ces phénomènes à l'origine de la mise en place de la mémoire, varient grandement. Chaque équipe de chercheurs tend à expliquer ses résultats d'une façon ou d'une autre et tente de fournir des explications par rapport aux autres équipes, cependant il est difficile de trouver un consensus. Il n'y aura pas ici une liste exhaustive de toutes les divergences et de toutes les explications probables à ces différences, cependant les plus développées dans la littérature seront soulevées. L'implication des différents récepteurs portés par les cellules étudiées reste une grande source de disparité, en particulier l'implication des récepteurs NMDA dans la DLT et la PLT est souvent discutée. Il existe des DLT NMDA-dépendantes et NMDA-indépendantes, de même pour la PLT. Souvent l'implication ou non dans une forme de plasticité à long terme est expliquée par l'âge des animaux étudiés ou la localisation de la cellule étudiée, voire même par l'anesthésique utilisé (Mahon et al., 2004 ; Yanyan Wang, 2008).

La composition des récepteurs AMPA (sous unités GluR1/GluR2) et NMDA (sous unités NR1/NR2A/NR2B) est également un facteur important dans l'orientation de la plasticité synaptique à long terme (Malenka et Bear, 2004 ; Picconi et al., 2008 ; Paille et al., 2010).

Les récepteurs à la dopamine sont également très étudiés et l'implication des récepteurs D1 et D2, conjointement ou séparément dans l'une ou l'autre forme de plasticité synaptique à long terme reste un sujet de recherche récurrent.

L'attribution des voies métaboliques à l'une ou l'autre forme de plasticité synaptique à long terme est également un important sujet d'étude.

Je présenterai dans cette partie les différents mécanismes qui ont été rattachés spécifiquement à la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme.

Quand des concordances fortes dans la littérature le permettront j'attribuerai certains phénomènes à la PLT ou à la DLT.

L'une des hypothèses les plus proposées stipule qu'une forte stimulation au niveau du corps calleux (ou alors une stimulation au sein du cortex concomitante avec une stimulation striatale : Spencer et Murphy, 2000), qui implique les circuits striataux et les afférences nigrales dopaminergiques, entraînerait une forte libération de dopamine au niveau du striatum et induirait préférentiellement de la DLT (Calabresi et al., 1992), n'impliquant pas les récepteurs NMDA. Cette première affirmation est déjà en discordance avec les travaux de Wickens et collaborateurs (1996) qui postulent que la dopamine favoriserait la PLT, cette contradiction pourrait provenir du fait que les conditions de stimulation impliqueraient des mécanismes différents, notamment l'implication du récepteurs NMDA. Une stimulation moins importante du corps calleux, avec les mêmes propriétés entraîne une plus faible libération de dopamine, produit un « mix » de formes de plasticités mises en place au niveau des neurones striataux (dépression à court terme, potentialisation à court terme, DLT et PLT) (Calabresi et al., 1992 ; Lovinger et al., 1993 ; Dos Santos-Villar and Walsh, 1999 ; Akopian et al., 2000, 2002).

Les premiers mécanismes proposés pour la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme postulent que les récepteurs AMPA sont les premiers à être activés. Ce qui permet l'entrée des cations monovalents par leur canal et fournit la majorité des courants entrant pour générer la réponse synaptique quand la cellule est proche de son potentiel de repos. Le deuxième récepteur à être activé est le récepteur NMDA, qui présente une forte dépendance au voltage à cause du blocage de son canal par le magnésium extracellulaire, il contribue donc faiblement à la réponse postsynaptique basale. Certaines études postulent que la levée du bloc magnésium est nécessaire pour induire une potentialisation à long terme. Il est souvent rencontré dans la littérature que le facteur déterminant dans l'orientation de la plasticité synaptique à long terme provient de la quantité de calcium intracellulaire (Malenka et al., 1999). La première entrée de calcium dans la cellule entraîne l'activation de facteurs de transcriptions (c-Fos, c-Jun : Ghosh et Greenberg, 1995) permettant l'expression de gènes précoces. Les protéines traduites à partir de ces gènes permettent notamment l'activation de la transcription de gènes dits « tardifs », ces derniers

étant considérés comme nécessaires à l'induction de la PLT. Les gènes tardifs permettent notamment des modifications morphologiques de la synapse (nouvelles épines dendritiques, élargissement des épines existantes, scission d'une épines en deux... Ghosh et Greenberg, 1995). Cette explication n'est que le début d'un ensemble ultra complexe permettant d'expliquer les différentes formes de plasticité synaptiques et leurs différents acteurs.

L'activation des récepteurs glutamatergiques (ionotropiques et métabotropiques), dopaminergiques, muscariniques et nicotiques, sur les NETMs eux-mêmes ou sur les neurones régulateurs les entourant (circuits striataux et parastriataux), entraîne différentes cascades cellulaires permettant la mise en place des différents phénomènes de plasticité synaptique à long terme. Le switch par lequel ces différentes formes apparaissent selon l'âge ou la localisation cérébrale reste encore inconnu. Les principaux mécanismes élucidés comme étant à l'origine de la mise en place de phénomènes de plasticité synaptique présentent en premier lieu une sensibilisation des récepteurs AMPA et NMDA (Figure 32). Cette sensibilisation se fait par le biais de phosphorylations sur différents acides aminés de ces récepteurs. Ces phosphorylations se font grâce à des protéines kinases aujourd'hui bien connues pour avoir une implication dans les phénomènes de plasticité synaptique à long terme : la protéine kinase A AMPc dépendante (PKA), la protéine kinase GMPc dépendante (PKG), la protéine kinase II calcium/calmoduline dépendante (CaMKII) et la protéine kinase C (PKC) (Calabresi et al., 1992-2009 ; Kandel, 2001 ; Klann et Dever, 2004 ; Cepeda et al., 1993 ; Spencer et Murphy, 2002 ; Valjent et al., 2005 ; Stanwood et al., 2008 ; DiFilipo et al., 2009 ; Bliss et Cooke, 2011) activées ou inhibées selon les récepteurs activés, cités précédemment. Pour ne pas faire une généralisation trop rapide je n'attribuerai donc pas les cascades impliquant les kinases à l'induction de la PLT.

Les voies de signalisation cellulaires seront décrites plus précisément ultérieurement. Il a été montré que la PKA phosphoryle la sous unité NR1 des récepteurs NMDA sur leur sérine 897 et la PKC sur la sérine 890, cette dernière est déphosphorylée par PP1 (Calabresi et al., 2000). La sous unité GluR1 des récepteurs AMPA est phosphorylée sur sa Sérine 831 par la CaMKII et la PKC et en Sérine 845 par la PKA, ces phosphorylations permettent d'augmenter la conductance et donc l'efficacité du récepteur AMPA (Malenka et al., 1999).

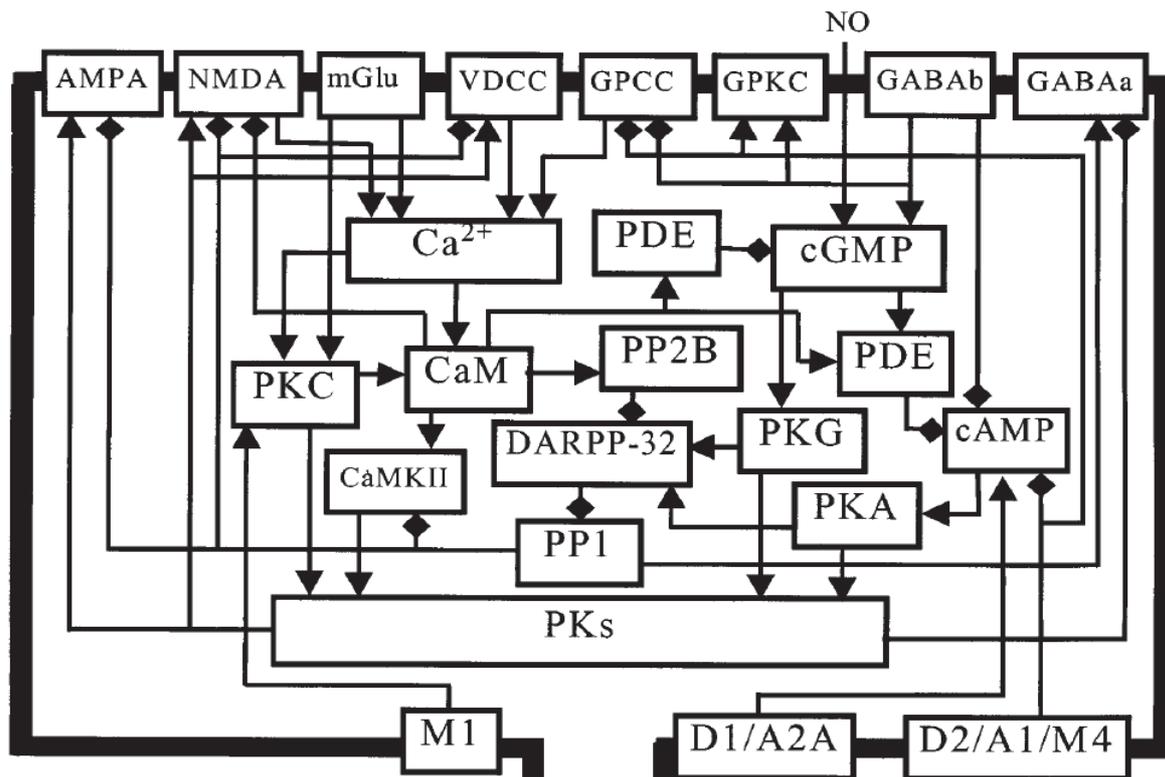


Figure 32 : Voies cellulaires participant à la mise en place de la plasticité synaptique à long terme (Silkis, 2000).

Les récepteurs AMPA et NMDA peuvent certes être phosphorylés mais également désensibilisés par déphosphorylation grâce aux protéines phosphatase, notamment la protéine phosphatase 1 (PP1) (Calabresi et al., 1994, 1999). L'ouverture des récepteurs NMDA augmente la concentration intracellulaire de calcium, qui est nécessaire pour la mise en place des phénomènes de plasticité à long terme. L'activation des récepteurs métabotropiques au glutamate (mGluRs) mène également à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium ainsi qu'à une activation des PKC, CaMKII et PP2B (une autre protéine phosphatase). L'efficacité de la transmission synaptique est proportionnelle au nombre de récepteurs AMPA et NMDA phosphorylés et dépend donc du ratio protéines kinases/protéines phosphatase (PKs/PPs). Ce ratio est fortement affecté par l'élévation post-tétanique de calcium et est défini par les paramètres de stimulation (Silkis et al., 2000).

La phosphorylation des récepteurs AMPA par la PKC et la PKG pourrait être à l'origine de la DLT striatale. Ce mécanisme de mise en place de la DLT implique que les propriétés des récepteurs AMPA des cellules striatales sont différentes de celles des récepteurs AMPA des cellules hippocampiques où la phosphorylation induit plutôt une PLT alors que la déphosphorylation induit une DLT, phénomène qui se trouve apparemment inversé dans le

striatum (Bear et Malenka, 1994). Il est possible que les lieux de phosphorylations soient différents mais rien n'a encore été montré à ce sujet.

L'activité de la PKC et de la CaMKII augmente avec l'augmentation intracellulaire de calcium, alors que la concentration de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et l'activité de la PKG, sont régulées négativement par la CaMKII (Baltrons et al., 1997). Donc l'entrée de calcium par les canaux NMDA influencerait le ratio PKs/PPs dans les épines dendritiques des NETMs et par la même occasion, l'efficacité de la transmission synaptique excitatrice.

L'activité de toutes ces kinases et phosphatases en plus d'être dépendante de l'ouverture des canaux NMDA et donc de la concentration de calcium intracellulaire, peut également être régulée par l'activation de récepteurs cités plus haut (récepteurs dopaminergiques, récepteurs métabotropiques au glutamate (mGluRs), récepteurs muscariniques et récepteurs nicotiniques) et parmi ceux-ci les récepteurs dopaminergiques sont les plus étudiés en ce qui concerne les phénomènes de plasticité synaptique à long terme.

Il est largement admis aujourd'hui que la plasticité corticostriatale est à l'origine des formes d'apprentissages reliées au comportement moteur (Graybiel, 1995) et que le striatum, en plus de jouer un rôle dans ce type de mémoire est également impliqué dans une autre forme d'apprentissage reliée cette fois au système de récompense (Schultz, 1997). Un signal de récompense a été identifié provenant des afférences nigrales dopaminergiques. Donc une modulation par le système nigrostrié a également une importance capitale dans les événements impliqués dans l'apprentissage lié au striatum et en partie au comportement lié à la récompense.

En effet les récepteurs D1 et D2 à la dopamine, (partie « striatum » du chapitre « Noyaux composant les ganglions de la base »), sont localisés différenciellement sur les NETMs selon la voie directe ou indirecte. Plusieurs études ont montré que l'activation du récepteur D1 induisait préférentiellement les voies cellulaires impliquées dans la mise en place de la PLT (Figure 33) (à condition que le récepteur NMDA soit ouvert, s'il est fermé l'activation des D1Rs induit une DLT par maintien de l'activation des canaux calciques voltage dépendant, il en va de même pour les récepteurs métabotropiques au glutamate : mGluRs) (Calabresi et al., 1992 ; Dos Santos-Villar et Walsh, 1999 ; Sung, Choi et Lovinger, 2001).

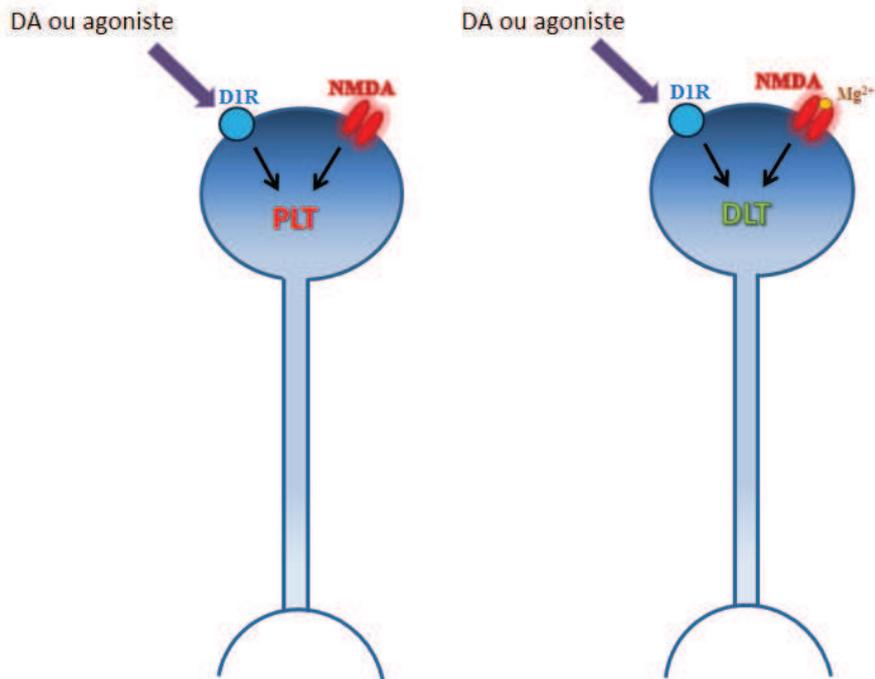


Figure 33 : L'activation des récepteurs à la dopamine et au glutamate est importante pour l'induction des phénomènes de plasticité synaptique à long terme.

L'activation du récepteur D2 (Figure 34) induit quant à elle les voies plutôt impliquées dans la mise en place de la DLT (même lorsque le récepteur NMDA est ouvert) et la mise en place de la PLT dans ces neurones nécessite une forte activation du récepteur à adénosine A2A pour être induite, notamment cette activation d'A2A entraîne une augmentation de l'activité de la PKA qui va phosphoryler les récepteurs NMDA et permettre d'augmenter leur sensibilité.

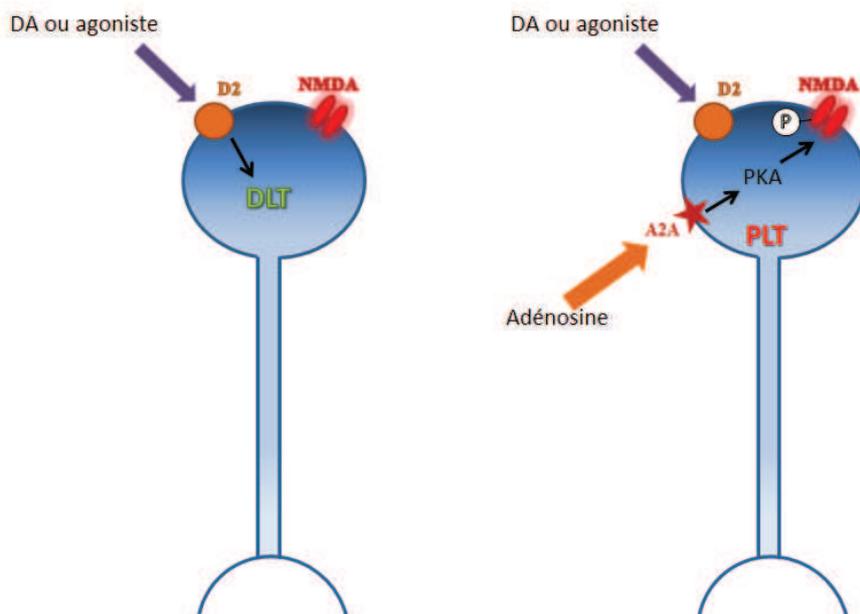


Figure 34 : Implication d'autres récepteurs dans l'induction de la plasticité synaptique à long terme, rôle de l'A2A.

L'activation des récepteurs D1 favorise la PLT, des antagonistes des D1R ou des modèles murins dépourvus de ces récepteurs ne présentent pas de DLT voire mettent en place une DLT. L'activation de D1 entraîne une augmentation de l'efficacité de l'adénylate cyclase ce qui permet une augmentation de la production d'AMPc et donc une augmentation de l'activité des PKA/PKC qui sont les kinases favorisant la mise en place de la PLT (Figure 35). Ce phénomène ne peut avoir lieu que si l'augmentation de calcium intracellulaire est assez élevée et ce grâce à l'ouverture des canaux NMDA qui permet également l'activité de ces kinases, qui sinon se retrouvent minoritaires face à la PKG mais également aux phosphatases PP1 et PP2B. Par le biais de la PKA, l'activation des D1Rs (récepteurs D1) permet également une activation des récepteurs VDCCs (Voltage Dependent Calcium Channels) de type L. cette activation des VDCCs est encore un mécanisme de maintien de la PLT par conservation du niveau d'un calcium intracellulaire bas lorsque les canaux NMDA sont ouverts mais permet un maintien de la DLT si ces mêmes récepteurs sont fermés (Silkis, 2000).

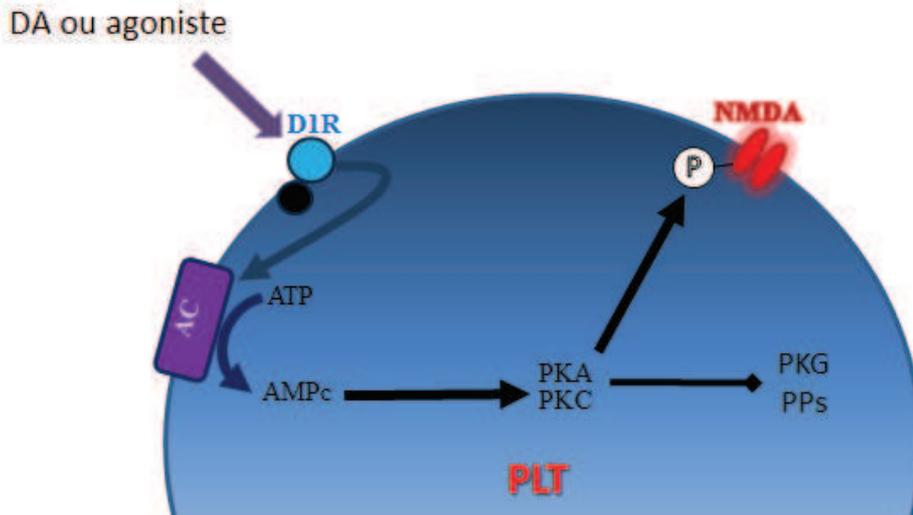


Figure 35 : Schéma d'un des mécanismes liant l'activation du récepteur à la dopamine D1 à la mise en place de la PLT.

Les D1Rs entraînent également une limitation dans la production d'endocannabinoïdes au niveau des NETMs ainsi que leur libération dans la fente synaptique en tant que messagers secondaires (Figure 36). La fixation aux récepteurs (CB1) situés sur les terminaisons corticales est donc affaiblie et ils ne pourront ainsi pas inhiber aussi fortement la libération de neurotransmetteur (glutamate) dans la fente synaptique. Ceci est encore un maintien des mécanismes importants pour la PLT. Cependant il existe tout de même une DLT due à la stimulation à haute fréquence dans les neurones porteurs des récepteurs à la dopamine D1 (Bagetta et al., 2011), elle serait modulée par les D2Rs mais cette question reste encore controversée (Cerovic et al., 2013). Un affaiblissement de l'efficacité des récepteurs muscariniques M1 par un effet inhibiteur de la libération d'acétylcholine via le récepteur D2 en serait l'origine (Wang et al., 2006).

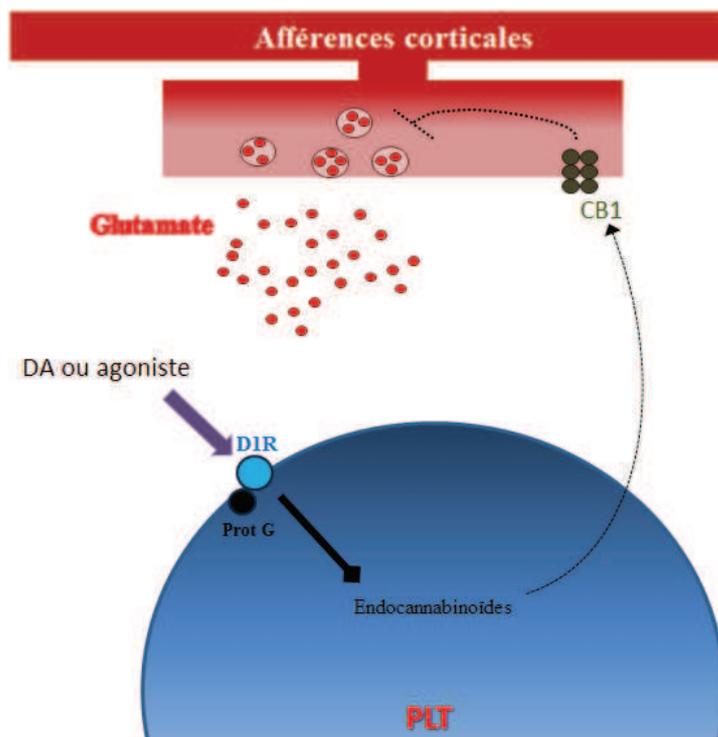


Figure 36 : Autre voie induite par l'activation de D1 dans la PLT, inhibition de messagers secondaires, les endocannabinoïdes.

L'activation des récepteurs D2 quant à elle entraîne une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase, donc une diminution de la concentration d'AMPc qui diminuera par la même occasion l'activité des PKA/PKC et permettra par non inhibition une forte activité de la PKG et des phosphatases (Figure 37). Une activation de ces récepteurs régule négativement la

PLT, l'activation de ces récepteurs ne bloque pas seulement l'induction de la PLT mais induit également la DLT (Calabresi et al., 94, 2000 ; Centonze et al., 2003 ; Kerr et Wickens, 2001).

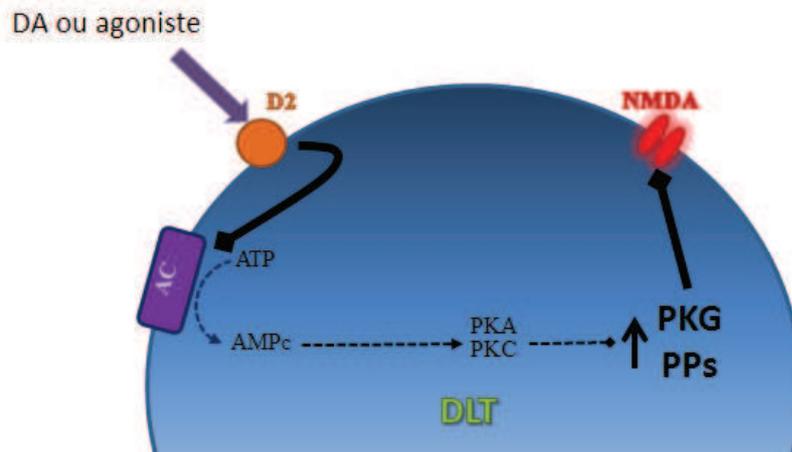


Figure 37 : Implication du récepteur D2 dans la DLT.

Seule une activation de l'A2A permet alors l'activation des voies favorisant la PLT. Les récepteurs D2 quant à eux, portés par les neurones possédant également les A2A, entraînent plus favorablement la DLT. L'activation des D2Rs (récepteurs D2) entraîne une inhibition des VDCCs type L donc ce qui entraîne encore ici une diminution de la concentration de calcium intracellulaire ce qui maintient la DLT, de plus ces canaux maintiennent la cellule en hyperpolarisation en activant les canaux potassiques. L'activation des D2Rs permet l'augmentation de la production et de la libération d'endocannabinoïdes (Tozzy et al., 2012). Ceux-ci, en tant que messagers secondaires rétrogrades, iront se fixer sur leurs récepteurs présynaptiques CB1 (Figure 38). Cette fixation va entraîner une inhibition de la libération de glutamate, créant ainsi une boucle de rétrocontrôle négative maintenant une libération faible de glutamate et une moins forte probabilité d'entrée de calcium dans le NETM afin de maintenir la mise en place de la DLT. Une autre boucle de rétrocontrôle qui a été découverte qui permettrait la mise en place d'une PLT après activation des D2R. L'activation du récepteur entraîne l'activation d'une kinase appelée ERK qui active elle-même le facteur de transcription appelé Elk qui transcrit le gène GRK2 qui inhibe l'activité du D2R (Liu et al., 2008).

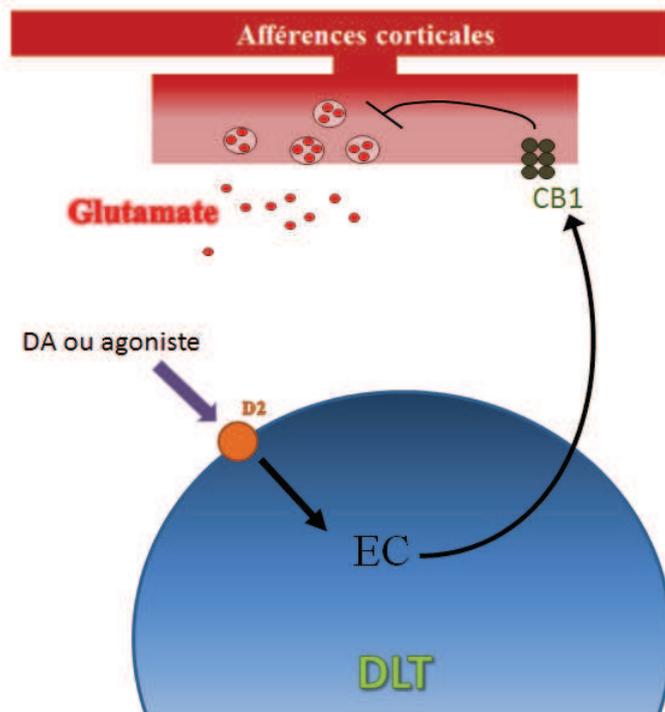


Figure 38 : *Implication des afférences corticales, rôle du neurone présynaptique dans la mise en place de la DLT.*

Des récepteurs nicotiques sont présents sur les terminaisons dopaminergiques et leur activation entraîne la libération de dopamine (Figure 39). Ils favorisent l'induction de la DLT sans pour autant être impliqués dans des modifications de libération du glutamate au niveau présynaptique. S'ils sont inhibés les mécanismes de mise en place de cette forme de plasticité le sont également. Cependant, il suffit qu'il y ait ajout d'inhibiteurs de recapture de la dopamine pour restaurer la DLT, par contre des agonistes des récepteurs dopaminergiques ne permettent pas la restauration de ce phénomène. Cela suggère donc qu'il existe un profil spatial et temporel strict de la libération et de la recapture de la dopamine au sein du striatum. En outre, les récepteurs dopaminergiques impliqués dans la DLT se trouvent proches des sites de libération de la dopamine car c'est à cet endroit que la concentration en dopamine est la plus élevée lorsque les mécanismes de recapture de ce neuromodulateur se mettent en place. Un équilibre entre les systèmes dopaminergique et cholinergique est donc nécessaire pour une induction correcte de la DLT (Partridge et al., 2002).

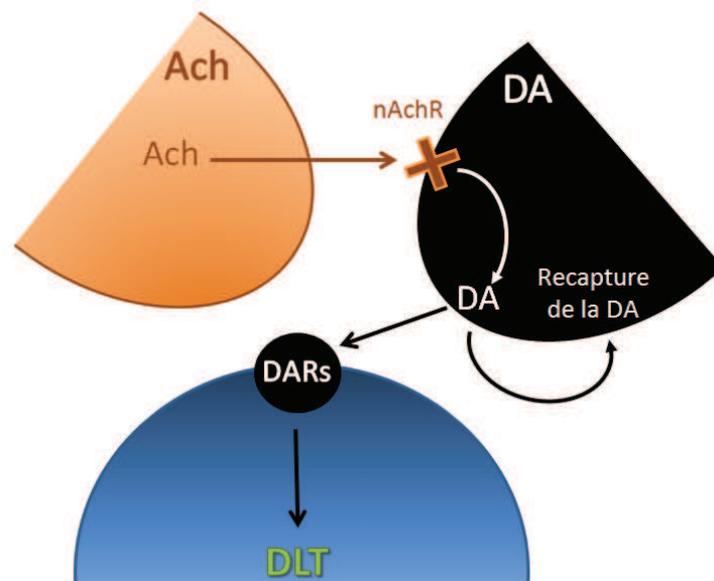


Figure 39 : Implication des interneurones Cholinergiques et des neurones nigraux dopaminergiques dans la mise en place de la DLT.

L'activation des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine entraîne plus favorablement les mécanismes favorisant la PLT, notamment, l'activation des récepteurs muscariniques de type M1, sur les NETMs, entraîne des cascades permettant l'augmentation de la concentration d'inositol triphosphate (IP3). L'IP3 permet une augmentation de calcium intracellulaire par libération de ce dernier des réserves intrinsèques des NETMs. De plus l'activation des M1Rs entraîne une activation de la synthèse d'endocannabinoïdes ce qui tend encore vers un mécanisme de maintien de la PLT (Figure 40).

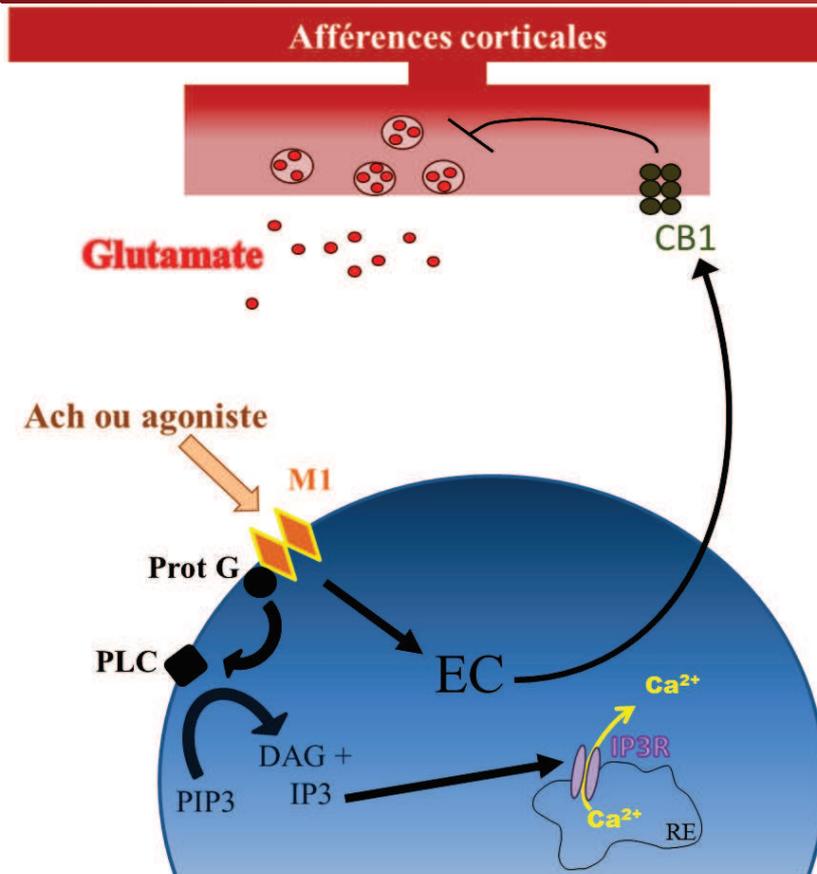


Figure 40 : Rôle du récepteur muscarinique de type M1 dans la mise en place de la plasticité synaptique.

Les récepteurs M2 quant à eux auraient plutôt une localisation présynaptique, au niveau des terminaisons corticales, pour avoir un contrôle de la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme (Figure 41). L'activation de ces récepteurs inhibe la libération de glutamate. On les retrouve également sur les interneurones cholinergiques et leur activation inhibe cette fois la libération d'acétylcholine elle-même, ce qui forme une boucle de rétrocontrôle (Calabresi et al., 1998).

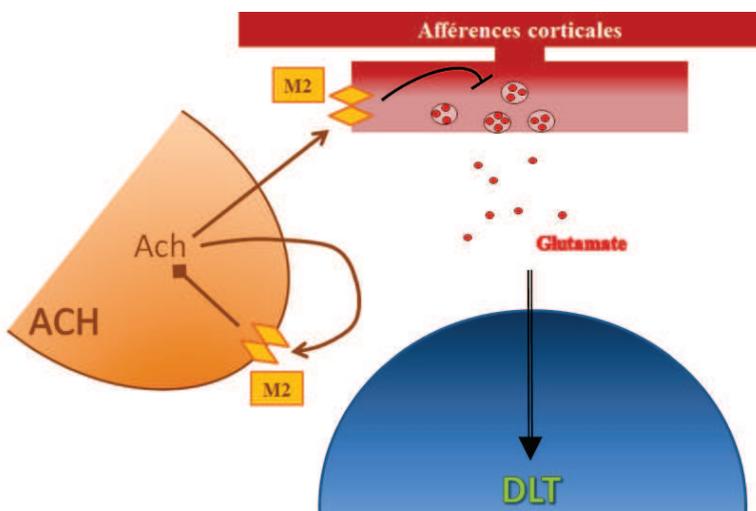


Figure 41 : les récepteurs M2 jouent un rôle sur la mise en place de la DLT en agissant via le neurone présynaptique cortical.

La mise en place des différentes formes de plasticité synaptique à long terme au niveau du striatum est donc une question d'équilibre entre les nombreux neuromodulateurs présents. Et cet équilibre dépend donc de l'environnement dans lequel se trouve la cellule étudiée mais également de l'état physiologique dans lequel se trouve cet environnement (activité des neurones modulateurs, état de la plasticité au sein de ces neurones, notamment les interneurons). Ces paramètres sensibles expliquent donc pourquoi une grande variation est rencontrée dans les résultats des expériences réalisées autant *in vitro* qu'*in vivo*.

L'activation des circuits striataux tendrait donc plutôt à la mise en place d'une DLT (Calabresi et al., 1992) et l'activation directe provenant du cortex sans implication des circuits striataux induit plutôt une PLT (Fino et al., 2005).

3. Origine cellulaire de la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique : la PLT et la DLT

Maintenant que certains neuromodulateurs agissant sur la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme ont été présentés, il s'agit de comprendre comment l'activation des différents récepteurs et donc l'activité des différents neuromodulateurs agissent au sein même du neurone postsynaptique striatal et quelles voies cellulaires sont impliquées. Nous verrons également dans cette partie que la plasticité synaptique corticostriatale à long terme a également une origine présynaptique dans son maintien et nous verrons quelques mécanismes induits au sein des NETMs par les interneurons.

a) Mécanismes à l'origine de la DLT NMDA-indépendante striatale :

Beaucoup d'enzymes ont une activité dépendante du calcium au sein des NETMs, lorsque les canaux NMDA sont fermés, l'entrée de calcium, par des canaux calciques voltage dépendants (VDCCs) ou des canaux ioniques non spécifiques, se fait de façon lente et la concentration intracellulaire reste constante.

La calmoduline est une de ces enzymes dont l'activité est dépendante de la concentration en calcium, une fois activée elle permet l'activation subséquente de la CaMKII. Donc, l'activité de la CaMKII dépendante du calcium ne peut pas être augmentée si la concentration intracellulaire en calcium ne l'est pas. Cette kinase permet l'activation d'autres kinases. En

opposition, il a été montré que l'activité basale (lorsque le NETM n'est pas conditionné par activation d'afférences) de la PKG est forte au niveau du striatum (Surmeier et al., 1995). Cette protéine kinase par phosphorylation induit une désactivation des récepteurs AMPA.

L'augmentation de la PKG est induite par un mécanisme impliquant les interneurones synthétisant de l'oxyde nitrique synthase (NOS). Ceux-ci possèdent également des récepteurs AMPA et NMDA et mettent en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme. Lorsqu'ils libèrent de l'oxyde nitrique (NO), celle-ci agit dans les NETMs en activant la guanylate cyclase soluble, qui permet la transformation de la guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). La concentration en GMPc a une grande importance pour l'activité de phosphodiésterases et sur l'orientation de la plasticité synaptique, car une fois activées les phosphodiésterases inhibent l'activité de la PKA en dégradant l'AMPc qui permet l'activité de cette PKA. Cette dernière permettant la phosphorylation et donc la sensibilisation des récepteurs AMPA et NMDA, si son activité est inhibée, on comprend en quoi ce mécanisme reste parmi ceux qui sont impliqués dans le maintien de la DLT (Figure 42).

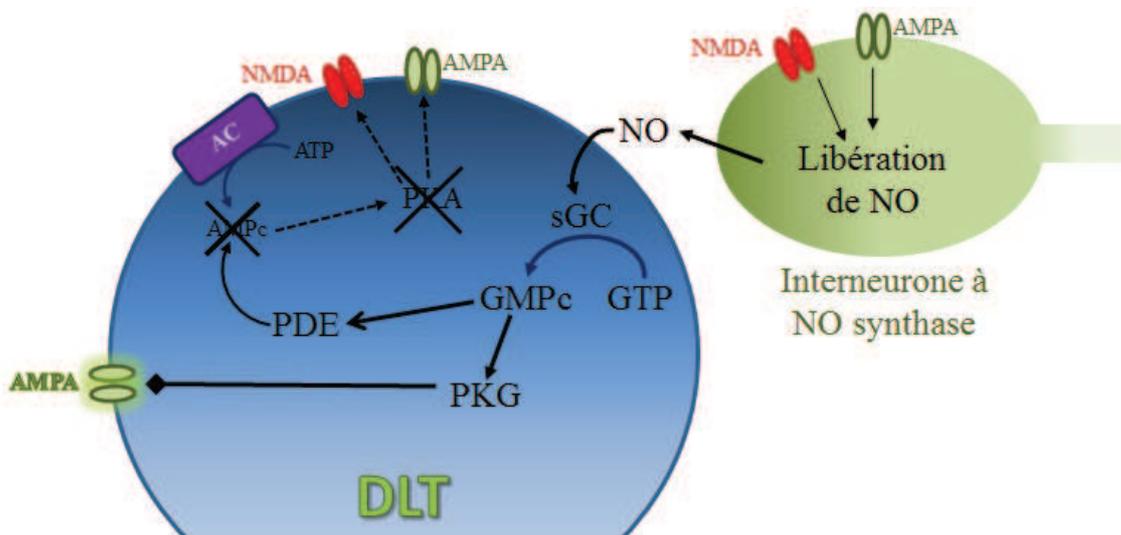


Figure 42 : Implication des interneurones à NO dans la mise en place de la DLT par inhibition des récepteurs AMPA.

Une autre enzyme qui a un rôle central dans les phénomènes de plasticité est l'adénylate cyclase. Elle permet la transformation de l'ATP en AMPc et cette AMPc, comme précisé au-dessus, permet l'activation de la PKA et de la PKC. L'activation des récepteurs D1 active cette enzyme et les récepteurs D2 l'inhibe. D1R est donc plutôt impliqué dans les phénomènes de potentialisation à cause de ce mécanisme et D2R dans la DLT. Les mécanismes grâce auxquels la DLT est induite suite à l'activation des D1Rs restent encore peu élucidés. Par contre le rôle de D2 est bien défini dans cette forme de plasticité, son activation permet un maintien en faible concentration de calcium, directement, il inactive les VDCCs et active les canaux potassiques permettant la conservation d'un état hyperpolarisé de la cellule et indirectement, il inhibe l'activité de l'adénylate cyclase, ce qui empêche donc l'augmentation de la concentration en AMPc et donc l'activation de la PKA et la PKC.

Ces deux dernières protéines kinases sont également impliquées dans une boucle de contrôle cellulaire, elles permettent l'activation de la protéine DARP-32 qui inhibe l'activité de la protéine phosphatase 1 qui a été présentée dans le paragraphe précédent. Donc si leur activité est faible (par inhibition de l'adénylate cyclase par exemple), l'inhibition de la PP1 par l'intermédiaire de la DARP-32 ne peut plus se faire, et cette PP1 dont l'activité va être augmentée va désensibiliser les récepteurs NMDA et AMPA ce qui permet encore ici d'obtenir la DLT.

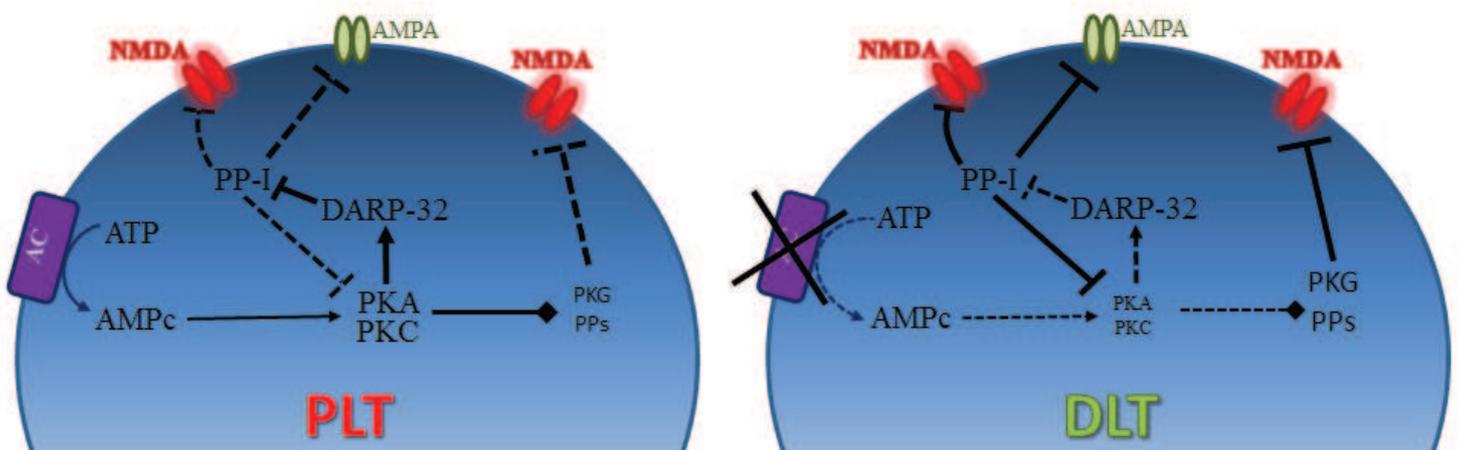


Figure 43 : Schémas représentant quelques voies impliquées dans la mise en place des deux formes de plasticité synaptique, la PLT et la DLT, qui ont été mises en évidence dans la littérature.

La DLT est un mécanisme qui nécessite une concentration stable de calcium dans le neurone mais peu élevée d'où l'implication de mécanismes permettant un apport de calcium.

b) Mécanisme de la PLT NMDA-dépendante :

Si les canaux NMDA sont ouverts, une forte augmentation de calcium est observée dans le neurone et l'activité de la PKG devient alors négligeable (inhibée par la Calcium/Calmoduline dont l'activité est fortement dépendante du calcium). Le ratio PKs/PP1 augmente avec l'augmentation de l'activité de la PKC, la PKA et de la CaMKII grâce notamment à l'augmentation de l'activité de la calmoduline dépendante du calcium. La PLT NMDA-dépendante est induite sans action de la PKG (Calabresi et al., 1996).

Comme présenté précédemment, la PKA et la PKC induisent une sensibilisation des récepteur AMPA et NMDA ce qui permet le maintien d'une forte concentration en calcium. De plus ces kinases activent la protéine Dyrk1A qui active par phosphorylation Rcan1 (autrement appelée DSCR1), cette dernière, une fois activée inhibe la calcineurine qui ne peut plus déphosphoryler Nfat (dans son état hyperphosphorylé, cette protéine reste confinée dans le cytoplasme des cellules). Le facteur de transcription Nfat peut passer dans le noyau et activer la transcription de ses gènes cibles (Figure 44). Dyrk1A est un gène codé par le chromosome 21 humain et est d'un grand intérêt dans l'étude des voies cellulaires impliquées dans le retard mental.

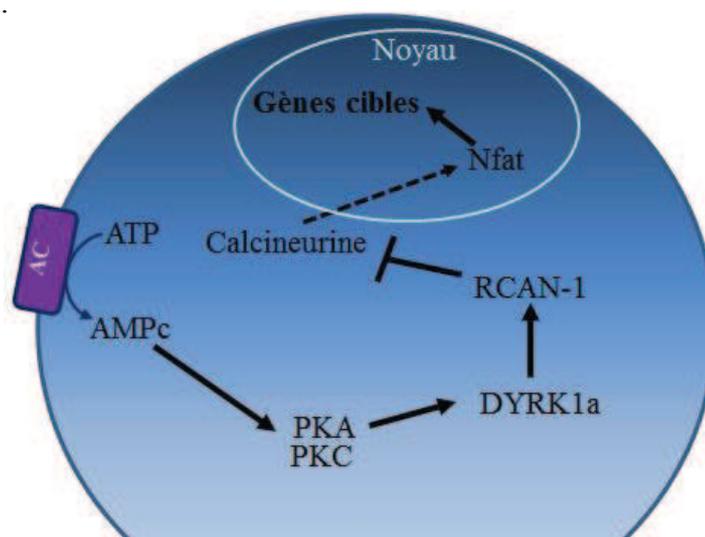


Figure 44 : Un gène particulièrement ciblé dans la pathologie de la Trisomie 21 et la place de sa protéine au sein d'une voie cellulaire.

La transcription de gènes est la dernière étape autant dans la mise en place de la DLT que dans la PLT, pour la DLT les gènes transcrits ne sont pas encore bien définis mais pour la PLT les gènes impliqués induisent des effets sur le long terme, notamment la transcription de nouveaux récepteurs AMPA et les protéines conduisant à leur translocation vers la membrane, comme PSD-95 (Postsynaptic Density protein) par exemple. Ces gènes permettent également la transcription de protéines impliquées dans l'agrandissement physique de la synapse du côté postsynaptique.

Nous avons également vu que PKA et PKC activaient la DARP-32 qui active la kinase ERK qui elle-même active le facteur de transcription Elk qui ira transcrire également ses gènes cibles. De plus nous avons vu que DARP-32 inhibait la PP1 et donc induisait également un mécanisme de maintien de la PLT, mais cette fois, étant donné que les canaux NMDA sont considérés comme étant ouverts, la forte concentration en calcium induit une forte activation de la CaMKII qui inhibe la PP1 et permet également elle aussi un maintien de potentialisation.

Les gènes qui sont activés par ces différentes cascades et qui sont considérés comme étant des gènes « tardifs » de l'expression de la PLT permettent également une augmentation de la quantité de récepteurs AMPA à la membrane synaptique (Malenka et Bear, 2004) et un élargissement physique de la synapse.

Un des mécanismes, présenté plus haut et permettant d'expliquer la DLT est celui impliquant les interneurons à NO. La synthèse de NO mène à l'activation de la guanylate cyclase soluble au sein des NETMs. Les mécanismes permettant de diminuer l'activité de la boucle de contrôle impliquant la guanylate cyclase, qui est fortement impliquée dans la mise en place de la DLT, ne sont pas encore clairement établis. Leur inhibition pourrait également être un autre mécanisme permettant la mise en place ou le maintien de la PLT.

L'activation des D1Rs permet également l'activation de l'adénylate cyclase, cela induit donc les mêmes mécanismes que ceux déjà présentés. Dans les NETM porteurs de récepteurs D2, l'activation des D2Rs entraîne quant à elle une inhibition de l'adénylate cyclase, voie cellulaire plutôt impliquée dans la DLT, mais ces neurones possèdent également des récepteurs à adénosine A2A et ceux-ci permettent une activation de l'adénylate cyclase. On peut imaginer des mécanismes différents pour la DLT et la PLT en postulant que la forte

augmentation de calcium due à tous les mécanismes présentés jusque-là entraîne une forte sensibilisation des récepteurs A2A et une désensibilisation des récepteurs D2. Un autre facteur d'influence pourrait provenir non pas du NETM lui-même mais des neurones de libération des différents neuromodulateurs (neurones corticaux, interneurones et neurones dopaminergiques) eux-mêmes influencés par des mécanismes de plasticité jouant sur la libération des différentes molécules qu'ils synthétisent spécifiquement et donc jouant sur l'activation des récepteurs des NETMs.

En conclusion, l'augmentation de calcium intracellulaire postsynaptique provoque une augmentation de l'efficacité synaptique seulement si les canaux NMDA sont ouverts (PLT NMDA dépendante) et une diminution de la concentration de calcium entraîne au contraire une diminution de l'efficacité synaptique lorsque ces mêmes canaux sont ouverts (DLT NMDA dépendante) (Silkis et al., 2000).

Au contraire, il y a diminution de l'efficacité s'il y a augmentation de calcium lorsque les canaux sont fermés (DLT NMDA-indépendante) et augmentation de l'efficacité synaptique lorsque la concentration en calcium diminue dans ces mêmes conditions (PLT NMDA-indépendante), dans ce dernier cas les mécanismes restent encore très flous (Calabresi et al., 1992, 1994 ; Dos Santos-Villar and Walsh, 1999). L'influx de calcium par les canaux NMDA inverse la dépendance au calcium de l'efficacité synaptique (Calabresi 1992, 1997).

Donc les principes de modification de l'efficacité synaptique NMDA dépendante et indépendante sont en opposition dans le striatum. Selon les mécanismes proposés, cet effet divergent résulte de l'implication de la PKG d'une part et des PKA, PKC et CaMKII d'autre part dans l'effet NMDA indépendant et dépendant respectivement (Silkis et al., 2000).

c) La plasticité synaptique chez les différents modèles souris de Trisomie 21

La plupart des études sur la plasticité synaptique chez des modèles murins de Trisomie 21 sont sur l'hippocampe et elles montrent que celle-ci est modifiée chez les modèles Ts65Dn et Ts1Cje. Plus l'intervalle génétique en trois exemplaires est grand et plus les phénotypes sont marqués. Ces études montrent une augmentation de la dépression synaptique dans l'hippocampe ainsi qu'une diminution de la potentialisation à long terme (Siarey et al., 1997, 1999, 2005, 2006 ; Costa et Grybko, 2005, Kleschevnikov et al., 2004, 2012 a et b). Ces défauts de plasticité synaptique sont associés à des troubles cognitifs et comportementaux en lien avec l'hippocampe, comprenant des défauts spatiaux en majorité (Hyde et al., 2001 ; Martinez-Cue et al., 2002, 2005 ; Bianchi et al., 2010 ; Escorihuela et al., 1995 ; Costa et al., 2010, Faizi et al., 2011).

Une seule étude a été menée chez le modèle Ts65Dn s'intéressant à la plasticité synaptique corticostriatale. Celle-ci a montré que la plasticité synaptique à long terme des NETMs n'était pas modifiée mais que la plasticité synaptique des interneurones cholinergiques l'était (Di Filippo et al., 2009), en outre ils ne mettent pas en place de PLT.

4. Implication des gènes candidats

a) *Trpm2*

Dans les neurones de l'hippocampe, ce canal (Transient Receptor Potential Melastatin 2) non sélectif des cations, et dont l'activité est calcium dépendante, est activé par des rampes de voltage qui génèrent une entrée de courants calciques, ou par forte activation des récepteurs NMDA. Ce canal est sensible au stress oxydatif. Chez des souris KO (ne possédant pas d'exemplaire du gène *Trmp2*) il n'y a pas de différence au niveau de l'hippocampe dans l'amplitude de la PLT par rapport aux témoins. Cependant, lorsque les témoins mettent en place une DLT, les souris KO n'y parviennent pas. Ce modèle souris présente un défaut dans la mise en place de la DLT NMDA-dépendante. Cette protéine ferait partie d'une voie cellulaire impliquant des kinases, l'activation du canal entraînerait une inhibition des kinases Akt et PKB qui vont inactiver la protéine GSK-3 β par phosphorylation, ce qui aboutit à une dépression à long terme de la transmission synaptique AMPA dépendante. La protéine *Trpm2*

joue donc un rôle important dans l'induction et le maintien notamment de la DLT NMDA-dépendante par maintien de l'activité de la protéine GSK-3 β . En outre, la protéine PP2B (Calcineurine) est impliquée dans ces mécanismes car elle permet la déphosphorylation de GSK-3 β et le maintien de son activité. Cette voie peut également être activée par stimulation du récepteur D2.

b) S100 β

La protéine S100 β pourrait également avoir une implication dans les phénomènes de plasticité synaptique. Il a été montré que cette protéine interagissait, de façon directe ou indirecte avec le récepteur D2 pour induire les cascades découlant de cette activation.

Table 3
S100 protein-dependent regulation of enzyme activity^{ab}

S100 protein	Enzyme	Effect	Suggested functions
S100B	Fructose-1,6-bisphosphate aldolase [87]	Stimulation	Regulation of energy metabolism
	Phosphoglucomutase [89]	Stimulation	Regulation of energy metabolism
	Twitchin kinase activity [90]	Stimulation	Unknown
	Ndr [91]	Stimulation	Regulation of the cell cycle
	Membrane-bound guanylate cyclase [47,92-95]	Stimulation	Dark-adaptation of photoreceptors

Tableau 6 : S100b est un régulateur d'activité enzymatique au sein de la cellule, il régule en particulier l'activité de kinases essentielles à la mise en place de formes de plasticité synaptique à long terme (Donato et al., 2001).

On peut donc constater qu'il y a un grand nombre de protéines et enzymes mises en jeu lors des processus de mise en place de la plasticité synaptique. Un défaut génétique touchant une ou plusieurs de ces protéines pourrait donc avoir des conséquences plus ou moins importantes sur ces phénomènes et donc sur les processus mnésiques et/ou cognitifs associés.

Comme présenté dans l'introduction, les personnes atteintes de Trisomie 21 présentent des retards mentaux touchant notamment la mémoire procédurale associée au striatum. Y'a-t-il, dans l'intervalle génétique qui nous intéresse (*Cstb-Prmt2*) des gènes candidats qui pourraient avoir un effet dose sur la plasticité.

LE PROJET

La Trisomie 21 est une pathologie qui a pour origine la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans le génome des personnes atteintes. Elle présente comme caractéristique commune à toutes les personnes atteintes, un retard mental plus ou moins prononcé impliquant des problèmes dans les capacités d'apprentissage et de mémorisation. Les autres phénotypes rencontrés pour cette pathologie, comme les problèmes cardiaques ou immunitaires sont sujets à de nouveaux traitements palliatifs (chirurgie cardiaque, vaccinations, suivi kinésithérapeutique, psychomoteur...), cependant il n'existe encore aujourd'hui, aucun traitement efficace pour rétablir les facultés cognitives chez les personnes atteintes de Trisomie 21. Nombre de projets ont pu trouver des traitements améliorant des pathologies telles que la schizophrénie (antipsychotiques) ou la dépression mais aucun traitement efficace n'a encore été proposé pour les problèmes de retards mentaux qui peuvent être rencontrés dans le syndrome de l'X fragile par exemple ou d'autres étiologies.

Le retard mental ou handicap mental se caractérise par des déficits cognitifs associés notamment à des dysfonctionnements dans l'intégration et la rétention d'informations. Les personnes présentant un retard mental sont généralement atteintes de déficits au niveau de l'apprentissage et de la mémoire.

On sait depuis longtemps que les différentes formes de mémoires et d'apprentissages sont reliées à différentes structures cérébrales (l'hippocampe à la mémoire explicite et la mémoire spatiale, le striatum à la mémoire implicite...), même si un schéma strict n'est plus d'actualité et que les différentes études menées sur le sujet présentent plutôt un schéma complexe d'interactions entre structures et une modulation dans l'implication catégorique de chaque structure dans une seule forme de mémoire (le striatum en interaction avec l'hippocampe serait également impliqué dans la mémoire spatiale). Le striatum notamment, est une structure cérébrale qui a été reliée principalement aux mémoires d'habitudes et de comportements moteurs dirigés par un but qui peuvent être retrouvées sous le terme de mémoire procédurale.

L'origine de tous ces types de mémoire se trouve au sein même des jonctions entre neurones, les synapses. Cet espace de communication entre neurones module son activité et induit des changements moléculaires, protéiques voire morphologiques sur les neurones pré et

postsynaptiques ainsi que sur les cellules gliales participant à la transmission du message nerveux. Ces modifications vont entraîner des changements dans l'efficacité avec laquelle celui-ci va être diffusé. Ces phénomènes ont été appelés des phénomènes de plasticité synaptique à long terme et leur étude permet une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la mise en place des processus de mémorisation. Deux formes de plasticités bien distinctes ont été mises en évidence, une forme induisant une augmentation de la facilité à la diffusion du message nerveux, appelée Potentialisation à Long Terme (PLT) et une autre forme induisant l'effet inverse, c'est-à-dire une diminution de l'efficacité de la diffusion du message nerveux, la Dépression à Long Terme (DLT).

Bien que l'hippocampe ait été la première structure mise en cause dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation, le striatum semble lui aussi avoir un intérêt dans certains types de mémoires. Ces deux structures sont impliquées dans différents types de mémoires bien dissociables et bien que l'hippocampe soit la structure la plus étudiée dans ce domaine, car son implication dans la mémoire de type explicite a été découverte en premier (patient H. M.), le striatum est de plus en plus ciblé dans différentes pathologies impliquant des défauts cognitivo-moteurs (Parkinson, Huntington...). Le striatum est une structure cérébrale qui a été reliée notamment aux mémoires d'habitudes et de comportements moteurs dirigés par un but qui peut être retrouvée sous le terme de mémoire de travail et qui se réfère donc ici à une **mémoire à long terme** (à ne pas confondre avec la mémoire de travail qui est une **mémoire à court terme**). L'implication du striatum dans les défauts mnémoniques présents chez les personnes atteintes du syndrome de Down (Bussy et al., 2011) est de plus en plus étudiée et certains résultats, obtenus chez des modèles murins de la Trisomie 21, tendent à montrer des défauts de communication intrinsèques à cette structure, notamment l'implication du système cholinergique striatal semble présenter des défauts (Di Filippo et al., 2009). Le modèle Ms4Yah que nous avons utilisé dans notre étude a également présenté des défauts au niveau d'expériences comportementales reliées au striatum (test du PréPulse Inhibition, Figure 45). Il ne présente par contre pas de différence par rapport aux témoins, ni au niveau de la mémoire reliée à l'hippocampe (piscine de Morris) ni au niveau moteur (barre crantée, agrippement) (Duchon et al., 2011).

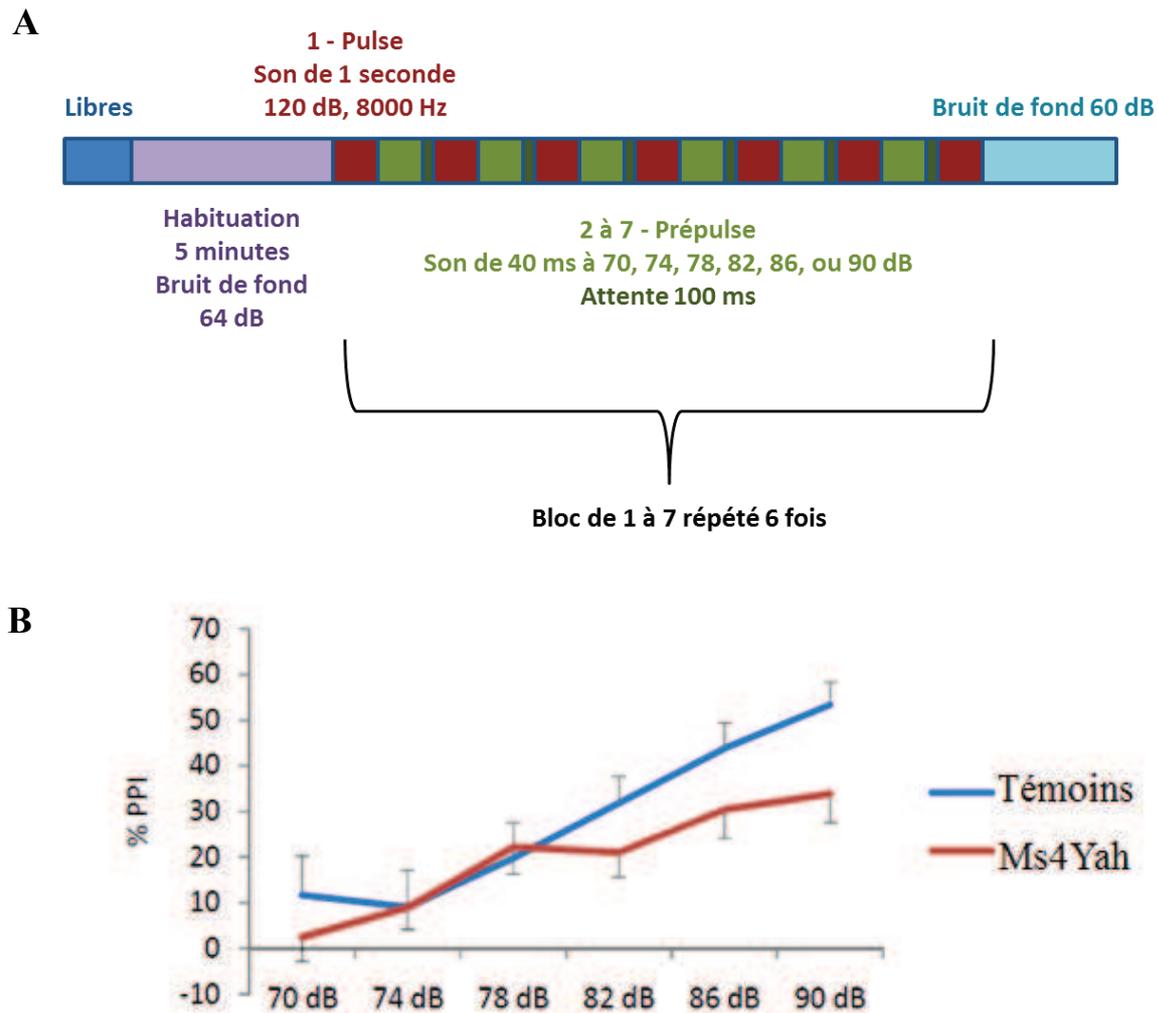


Figure 45 : Test de prépulse inhibition, expériences comportementales réalisées par l'équipe du Dr Dierssen. A, séquence du test de PréPulse Inhibition. **B**, résultat du test de prépulse inhibition mené chez Ms4Yah (Figures tirées de la thèse d'Arnaud Duchon, 2010). Méthode de Tukey pour l'analyse post hoc, prepulse 90db, wt vs Ms4Yah, $q = 3,025$, $p = 0,035$

Cependant, contrairement à l'hippocampe qui est très étudié, il reste encore beaucoup de zones d'ombre quant à la mise en place des phénomènes cellulaires impliqués dans la mémoire, la plasticité synaptique à long terme, et quant à son origine au niveau des voies cellulaires de signalisation et de la régulation génique.

Les modèles Ms4Yah et Ts3Yah ont été créés dans le but de compléter la carte génétique des modèles murins aneuploïdes de la Trisomie 21. En effet, les modèles qui ont été créés en vue d'étudier cette pathologie se sont principalement focalisés sur le MMU16 car ce chromosome est porteur d'une région particulièrement intéressante appelée DSCR, qui, lorsqu'elle est tripliquée, induit une grande partie des phénotypes observés chez l'Homme.

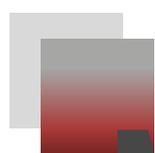
Elle n'est cependant pas la seule région génétique impliquée dans la totalité des signes cliniques, notamment dans le trait qui nous intéresse dans cette étude, le retard mental et en particulier les défauts de mémoire. Dans notre étude, ces modèles souris possèdent donc un intervalle génétique impliqué dans la Trisomie 21 mais qui n'a pas encore été étudié, car ne se retrouvant pas dans les modèles souris utilisés jusqu'alors (Ts16, Ts65Dn, Ts1Cje...). Ms4Yah et Ts3Yah permettent donc de cibler un nouvel intervalle génétique et d'étudier son implication sur les processus mnémoniques liés au striatum. Ce projet a pour but final de comprendre l'impact de cet intervalle relativement restreint (47 gènes), sur la plasticité synaptique à long terme au niveau de la communication corticostriatale, en utilisant de nouveaux modèles souris et pose alors la question : est-ce-que les 47 gènes de l'intervalle génétique *Cstb-Prmt2*, aneuploïde chez les modèles Ms4Yah et Ts3Yah ont un impact sur les phénomènes de plasticité synaptique à long terme à l'origine de la mise en place de la mémoire au sein du striatum ? Nous avons tenté de déterminer si l'intervalle génétique *Cstb-Prmt2* aneuploïde chez nos modèles de Trisomie 21 avait un impact sur les phénomènes de plasticité synaptique à long terme à l'origine de la mise en place de la mémoire reliée au striatum, mémoire dont certains aspects sont déficitaires chez les personnes atteintes de Trisomie 21 ainsi que chez notre modèle Ms4Yah. Nous nous sommes focalisés sur la communication corticostriatale qui est très peu étudiée dans le contexte pathologique de ce projet, le Syndrome de Down.

Pour répondre à cette question, la technique du patch-clamp, en configuration cellule entière, a été utilisée. Cette technique permet d'estimer les propriétés électrophysiologiques basales de la cellule étudiée (mode courant imposé), ses propriétés passives par le contrôle de ses caractéristiques membranaires (résistance et potentiel membranaire) et ses propriétés actives par le contrôle de sa capacité de décharge, grâce à l'étude des différentes caractéristiques relatives aux potentiels d'action (fréquence de décharge, seuil et délai de déclenchement, amplitude et durée du potentiel d'action). Ces différents paramètres seront mesurés au niveau des neurones épineux de taille moyenne (NETMs) du striatum et comparés entre témoins et Ms4Yah et témoins et Ts3Yah, afin de comparer les propriétés membranaires des NETMs entre témoins et modèles. Des modifications de ces propriétés chez les modèles pourraient avoir des conséquences sur d'autres caractéristiques notamment fonctionnelles de ces cellules.

Les phénomènes de plasticité synaptique à long terme seront également mesurés grâce à cette technique, en mode voltage imposé. Les courants transitant à travers la membrane de la cellule entière ont été mesurés et comparés entre les témoins et les modèles, ce sont les variations de ces courants postsynaptiques excitateurs qui sont les marques de la mise en place des différents types de plasticité synaptique. Nous nous sommes focalisés ici dans la communication corticostriatale qui est très peu étudiée dans ce contexte pathologique de la Trisomie 21. Ces courants ont été générés *in vitro* par application de stimulations corticales, générant la formation d'un potentiel d'action se propageant le long de l'axone des cellules pyramidales de la couche V et aboutissant directement dans le striatum. Une fois arrivé à l'extrémité axonale, ce potentiel d'action permet la libération de neurotransmetteur, ici le glutamate qui va aller se fixer sur ses récepteurs spécifiques au niveau des épines dendritiques des neurones du striatum étudiés, les NETMs, ce qui génère des entrées d'ions positifs dans la cellule postsynaptique striatale qui sont mesurables. Dans la littérature, des protocoles *in vitro* ont permis la mise en place des deux types de plasticité synaptique à long terme, étant donné que les études sur la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme ne sont pas uniformes nous avons testé différents types de protocoles afin d'étudier leur impact sur la mise en place de ces phénomènes, plusieurs protocoles de stimulation à haute fréquence (100 Hz) et un protocole de stimulation à basse fréquence. De plus, certaines études postulent que le magnésium a une influence importante sur l'orientation des phénomènes de plasticité synaptique à long terme (Calabresi et al., 1992), nous avons donc étudié l'impact de ce facteur sur la transmission corticostriatale.

Ainsi nous avons pu observer l'effet de ces différents protocoles sur la mise en place de ces phénomènes chez nos modèles Ms4Yah et Ts3Yah, afin de voir si l'intervalle génétique aneuploïde chez ces modèles, avait un impact sur cette mise en place.

La suite de ce projet conduit à poser la question : « Y a-t-il des gènes candidats au sein de cet intervalle qui pourraient avoir un impact sur les processus cellulaires de la mise en place de plasticité synaptique à long terme et donc seraient impliqués dans les problèmes, liés à la mémoire initiée par le striatum, rencontrés dans certains tests chez les personnes atteintes de Trisomie 21 ? Et pour répondre à cette question, par la suite de nouvelles expériences du même type peuvent être menées, sur d'autres modèles souris avec un intervalle plus restreint voire des aneuploïdies de gènes cibles.



Matériel et Méthodes

I. Les modèles murins : Ms4Yah et Ts3Yah

A. Le géotypage des animaux

Le géotypage des animaux des lignées Ms4Yah et Ts3Yah se réalise par la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction). A partir d'un petit morceau de queue prélevé sur les souris, l'ADN est extrait grâce à un protocole d'extraction au NaCl. Au départ un mélange de protéinase K et un tampon d'extraction composé de (en mM) : 50 Tris-HCl, pH 8 ; 100 EDTA pH 8 ; 100 NaCl ; SDS 1%, permet la digestion des tissus. Puis la séparation des molécules d'ADN avec l'eau est faite avec du NaCl. Le matériel génétique est finalement solubilisé dans de l'alcool (Propan-2-ol puis Ethanol). L'extrait est ensuite placé 1 heure à 65°C pour re-suspendre l'ADN et inhiber les Dnases. La DO des échantillons est mesurée au Nanodrop ce qui permet de calculer le volume d'ADN à prélever dans l'échantillon pour obtenir une quantité de 200ng d'ADN pour pouvoir faire la PCR de l'échantillon.

Le mélange PCR est le suivant :

- 200 ng d'ADN
- 12,5 µL Go Taq green master mix
- 1,25 µL de l'amorce « DEL1 » ou « Ts1 »
- 1,25 µL de l'amorce « DEL2 » ou « Ts2 »
- 1,25 µL de l'amorce Sauvage
- H2O (qsp) 25 µL

Pour Ts3Yah le mélange PCR ne contient pas l'amorce spécifique des sauvages (amorces Eurogentec).

Amorce DEL1 : del3wtrev : GGGAACAGAGAGGGGAATCGT

Amorce DEL2 : del3recrev : AGGGAAGAAAGCGAAAGGAG

Amorce Ts1 : NEO204TS : GCTATTCGGCTATGACTGGG

Amorce Ts2 : NEO909TS : GAAGGCGATAGAAGGCGATG

Amorce sauvage : del3for : GGGACCTGAGCATTGGAAG

La taille des amplicons est de 378 pdb pour le contrôle, 276 pdb pour le fragment spécifique à Ms4Yah et 724 pdb pour

B. Electrophysiologie

Les expériences d'électrophysiologie sont effectuées sur des tranches de cerveau de souris provenant des deux lignées et maintenues au TAAM, celles-ci sont alors âgées de 15-18 jours postnataux.

Brièvement, l'animal est décapité et le cerveau rapidement prélevé (moins d'une minute), puis placé dans une cuve de vibratome (Microtome avec lame vibrante, Microm Microtech) dans un milieu correspondant à un liquide céphalo-rachidien artificiel (aSCF : artificial Cerebro Spinal Fluid) composé de (en mM) : 125 NaCl ; 2,5 KCl ; 25 NaHCO₃ ; 1,25 NaH₂PO₄ ; 0,01 pyruvate ; 2 CaCl₂ ; 1 MgCl₂. Ce milieu est maintenu à une température de 4°C pour inhiber l'activité des enzymes et éviter ainsi la destruction des tissus. De plus, un mélange gazeux (Crystal : 95% O₂ / 5% CO₂) est mis à buller dans la cuve afin de maintenir un pH se rapprochant du pH physiologique de 7,3, puis des tranches en coupes horizontales sont faites grâce au vibratome dans lequel est placée la cuve. Ces tranches mesurent 350 µm d'épaisseur et comportent le cortex et le striatum, de plus cette orientation de coupe permet de conserver la liaison directe entre ces deux structures (Fino, Glowinski et Venance, 2005 ; Levesque et parent, 1998). Des injections de neurobiotine in vivo ont montré que cet angle de coupe horizontal permettait de conserver intacte la liaison entre les cellules pyramidale de la couche V du cortex somatosensoriel et les neurones cibles dans le striatum. Chaque tranche est séparée en deux, les hémisphères étant symétriques on a ainsi deux parties du striatum dans lesquelles on peut effectuer des enregistrements. Ces demi-tranches sont ensuite placées dans un « béccher aménagé », à température ambiante pour les laisser monter en température lentement et ne pas créer un choc thermique qui pourrait endommager les cellules. Ce béccher possède une cuve interne contenant une portion de gaze et un système de bullage permettant l'oxygénation des tranches (avec le mélange crystal toujours). La cuve est ensuite placée dans un bain thermostaté (thermostat Polystat24, Fisher Scientific), pendant 30 minutes, ce qui permet de faire monter la température du milieu, à l'intérieur du béccher, jusqu'à 32°C. Les tranches sont alors prêtes pour les enregistrements électrophysiologiques.

C. Montage des tranches sur le poste de patch-clamp en vue d'enregistrements électrophysiologiques

Une fois montées en température, les tranches sont placées dans une cuve d'enregistrement dans le poste de patch-clamp (Delta T culture dish, biotech). Cette cuve est continuellement superfusée (2-3mL/min, grâce à un système de perfusion automatique : Valvelink 8.2, AutoMate Scientific) par l'aCSF présenté au-dessus et gazé au niveau des seringues de stockage du système de perfusion. La cuve contenant la tranche et le milieu sont maintenus à 29°C grâce à un système de contrôle de la température (Delta T4 controller, Biotech). Puis l'électrode de stimulation est placée au niveau de la couche V du cortex somatosensoriel, ce qui permettra la stimulation des cellules pyramidales du cortex. Grâce à un microscope droit (BX51WI, microscope droit à platine fixe, Olympus) et un objectif x10 l'électrode de stimulation peut être placée avec précision dans le cortex. Celle-ci est placée au plus près du corps calleux en position dorso-latérale par rapport au striatum. Toujours à ce grossissement, la zone d'intérêt, au niveau du striatum et symétriquement par rapport au corps calleux, peut être ciblée.

Grâce à de la vidéo-microscopie en proche infra-rouge (adaptateur VGA : The Grand Video Console + C-Mount Adapter IR system), et à un objectif x60 à immersion, les corps cellulaires des neurones sont observables. Les neurones épineux de tailles moyenne (NETMs) représentent la population majoritaire de cette structure et ont un corps cellulaire reconnaissable, de petite taille (~ 12µm) et assez arrondi. Contrairement aux interneurones cholinergiques, qui représentent la deuxième plus grande population neuronale du striatum (5%) qui sont facilement repérables par leur corps cellulaire de grande taille, environs 50 µm qui leur vaut d'ailleurs le nom de neurones géants du striatum avec une arborisation dendritique non épineuse avec deux à cinq dendrites primaires (Kawaguchi, 1995). On retrouve également deux autres types d'interneurones, les interneurones à NO-synthase et les interneurones GABAergiques qui représentent deux sous-types d'interneurones dans le striatum (présentant de la parvalbumine et de la calretinine). Ceux-ci sont présents entre 1 et 2%, les NETMs sont donc facilement reconnaissables, de plus les deux dernières sortes d'interneurones ont des formes de corps cellulaires légèrement différentes, polygonale et un peu plus grands pour les GABAergiques et plus fusiformes pour les interneurones à NO-synthase.

II. Enregistrements électrophysiologiques des NETMs

A. Propriétés électrophysiologiques des NETMs

Les propriétés neuronales sont mesurées grâce à la technique du patch clamp. Cette technique permet d'enregistrer les courants ioniques transitant à travers la membrane cellulaire. De manière générale, une électrode de verre est rapprochée d'un corps cellulaire de neurone (ou autre cellule excitable ou non), dans notre étude cette électrode une fois positionnée au contact de la membrane (1 μ m de diamètre de contact) subit une pression négative afin de rompre la membrane et d'effectuer des enregistrements en cellule entière. Ce type d'enregistrement consiste donc à mettre en continuité électrique l'intérieur, de la cellule et de la micropipette et de mesurer ainsi l'activité de tous les canaux de la cellule dans son intégralité et permet ainsi une étude de la physiologie de la cellule dans la structure cérébrale ciblée, le striatum. La micropipette est remplie d'un milieu spécifique, une solution ionique de composition bien définie (voir matériel et méthodes). A travers cette micropipette, il est possible de générer des variations de courant et de voltage, les mesures électrophysiologiques se font alors en courant imposé, permettant la mesure du potentiel, ou voltage imposé, permettant la mesure de courants, respectivement. Les mesures s'effectuent selon le principe de la loi d'Ohm, considérant que la cellule est un circuit fermé. Cette loi implique que la tension du circuit (U) est égale au produit de la résistance (R) dans le circuit par l'intensité (I) transitant dans ce circuit : $U=R.I$. Dans le cas d'une mesure sur cellule vivante, la tension correspond au potentiel membranaire (V_m : $V_m=R.I$). On peut comprendre avec cette formule que la résistance membranaire a un impact direct sur le courant ($I=V_m/R$), plus la résistance augmente plus le courant enregistré est faible et inversement. Ainsi lorsqu'on effectue une mesure en potentiel imposé (à -80 mV, potentiel proche de celui des neurones nous intéressant dans l'étude, les NETMs), si la résistance varie, le courant enregistré varie également. Or il est indispensable que cette résistance ne varie pas, car nous souhaitons enregistrer des variations de courants indépendamment de ce facteur. Ceci sera un critère d'élimination des résultats (comme expliqué dans la partie matériel et méthodes et dans la partie résultats).

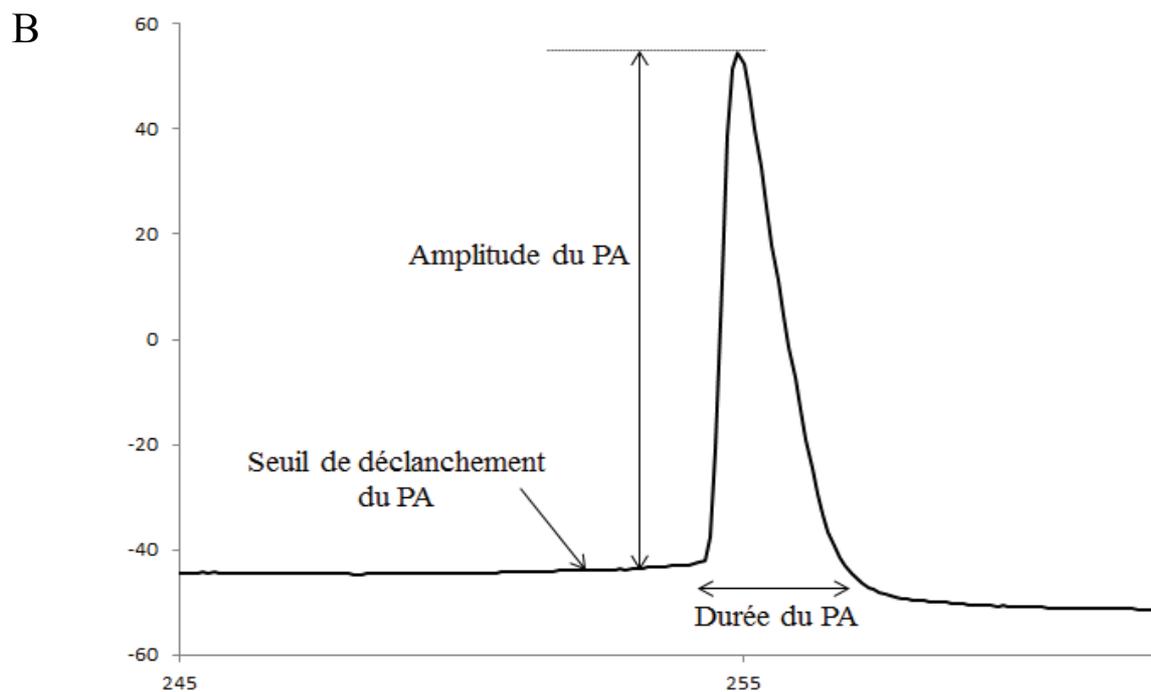
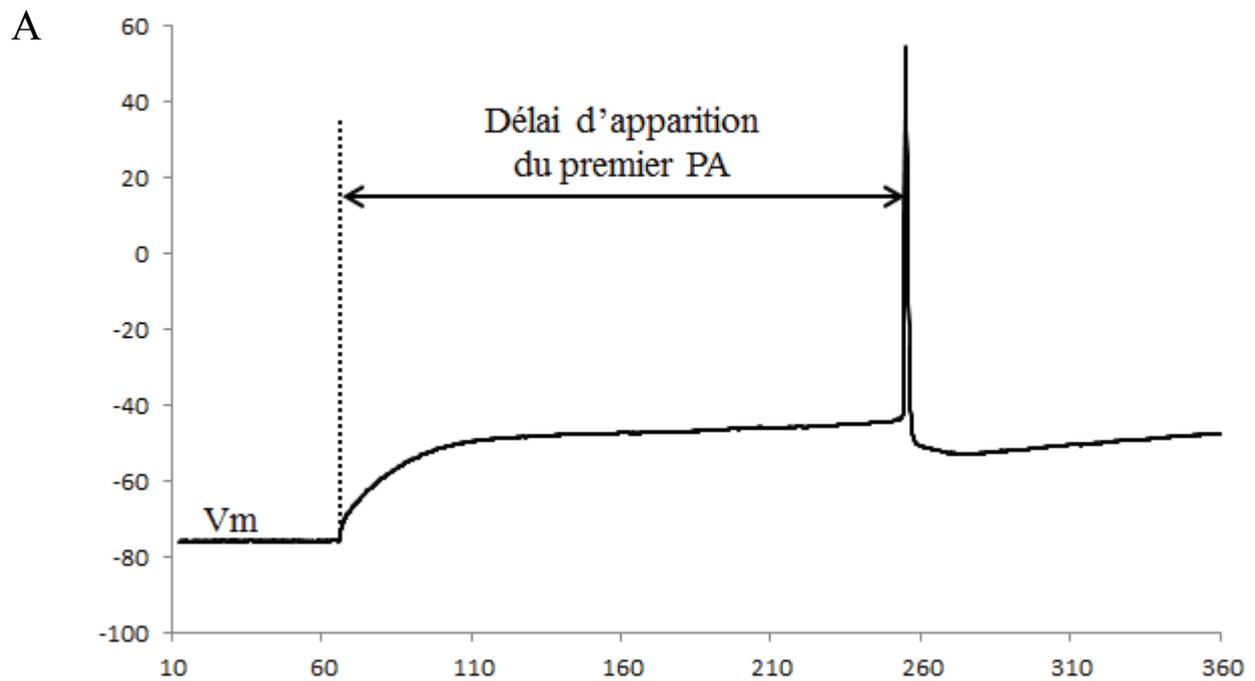
Lorsqu'une cellule au sein du striatum est choisie pour l'enregistrement, une électrode de patch en verre (borosilicate glass capillaries, 1,5 mm O.D. x 0,86 mm I.D. ; Clark electromedical instruments) est fabriquée grâce à une étireuse (PB-7, micropipette puller,

Narishige). Ces électrodes ont une résistance comprise entre 5 et 11 M Ω . L'électrode est placée juste au-dessus de la cellule sélectionnée avec l'objectif x10, grâce à un système de micromanipulateur (MPC-325-2 micromanipulator system, Sutter Instrumen). Puis avec l'objectif x60 à immersion on rapproche l'électrode de la cellule puis on se met en configuration cellule attachée par application d'une pression négative dans l'électrode. Une fois le giga-seal obtenu (résistance >1 G Ω) l'application d'une pression négative supplémentaire permet d'obtenir la configuration cellule entière afin d'enregistrer les propriétés passives et actives de la cellule. L'électrode est remplie avec une solution intrapipette (en mM) : 110 K-gluconate, 30 KCl, 10 HEPES, 2 Na₂ATP, 0,3 NaGTP, 1 MgCl₂, 0,5 EGTA, avec un pH ajusté à 7,3 avec du KOH.

Au départ, les expériences ont été menées en aveugle pour ne pas avoir d'a priori sur les résultats. Cependant, l'écart entre les lots d'expériences chez les témoins et chez les modèles commençait à devenir trop important avec un nombre trop faible d'enregistrements chez les modèles pour les différentes expériences en stimulation haute/basse fréquence. Au final, le nombre d'enregistrements témoins est 4 fois supérieur à celui des modèles. Pour cette raison, nous avons décidé de génotyper les souris afin d'obtenir leur état génétique pour l'intervalle *Cstb-Prmt2* et optimiser les expériences : disomiques, monosomiques ou trisomiques pour l'intervalle.

Les enregistrements en configuration cellule entière sont faits grâce à un amplificateur Multiclamp 700b (Axon Multiclamp 700B Microelectrode amplifier, Molecular Devices), autant pour les enregistrements en voltage et courant imposé.

Les propriétés passives et actives membranaires des NETMs ont été mesurées grâce à l'application de créneaux de courant de -180 pA à -495 pA (Figure 46 et 47). Seules les cellules ayant un potentiel membranaire inférieur à -65 mV ont été conservées pour l'études des propriétés électrophysiologiques des NETMs.



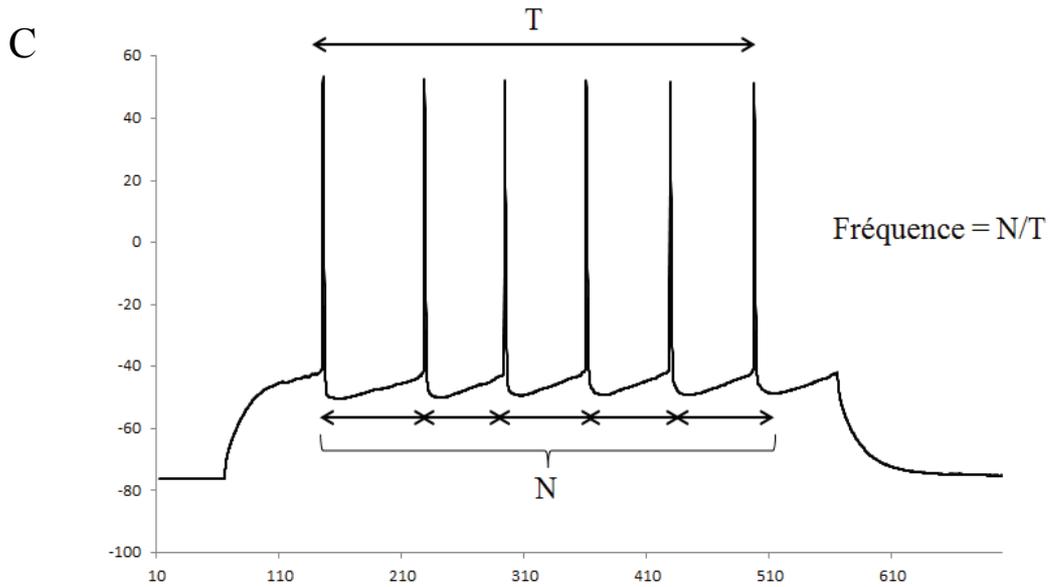


Figure 46 : Enregistrements en courant imposé des variations de potentiel des NETMs suite à l'injection de créneaux de courant. **A**, trace représentative présentant le déclenchement du premier potentiel d'action (PA), V_m correspond au potentiel membranaire de la cellule enregistrée. **B**, mesure de différentes caractéristiques du PA : seuil de déclenchement, amplitude et durée du PA. **C**, calcul de la fréquence de décharge d'un NETM.

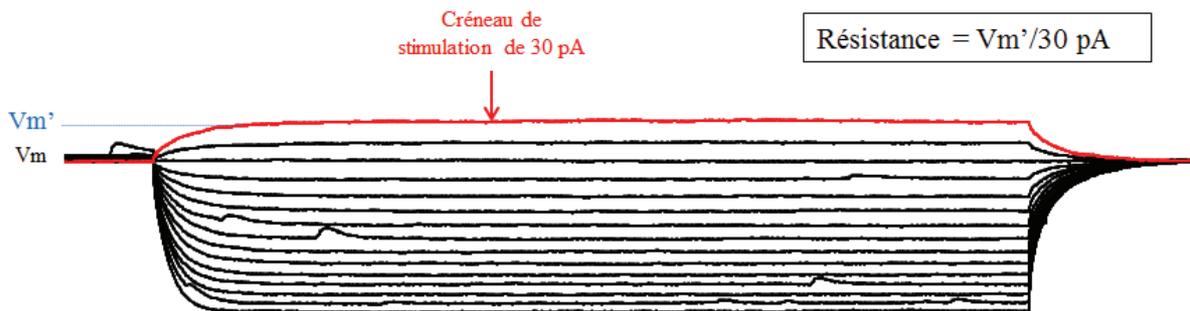


Figure 47 : calcul de la résistance à partir d'un enregistrement en mode courant imposé. Ce calcul s'effectue à partir de la trace de réponse au créneau de stimulation de 30 pA, la valeur du potentiel membranaire de la cellule, V_m' (mesuré en fin de créneau) permet de déterminer la valeur de la résistance grâce à la formule : $R = V_m/I$.

B. La plasticité synaptique des NETMs

Nous avons également enregistré la réponse des NETMs (Figure 48) suite à l'application de stimulations entraînant des courants allant de 150 à 200 pA dans les NETMs (S900 Stimulator, Dagan Corporation). Ces stimulations sont appliquées au niveau de la couche V du cortex somatosensoriel grâce à une électrode de stimulation bipolaire, ce type d'expérience est effectué en mode voltage imposé dont la valeur dans notre cas est de -80 mV, un potentiel proche de celui des NETMs enregistrés. L'électrode de stimulation positionnée au niveau d'un NETM dans le striatum dorsolatéral enregistre alors ce type de signal :

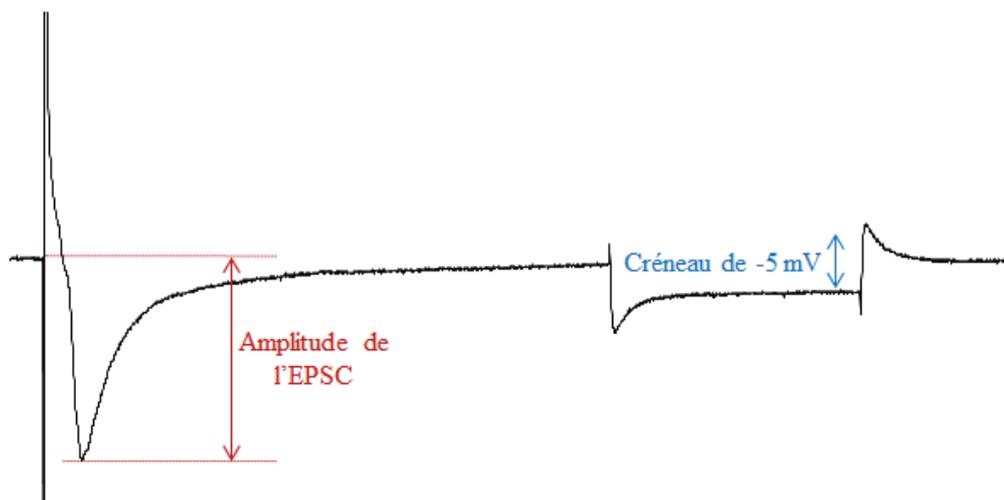


Figure 48 : enregistrement représentatif (moyenne de 10 traces) d'un courant enregistré en mode voltage imposé d'un NETM. En rouge est représentée la mesure de l'amplitude du courant. En bleu, on peut voir la représentation d'un créneau injecté dans la cellule permettant le contrôle de la résistance au cours de l'enregistrement.

Le créneau de -5 mV injecté dans le NETM permet de mesurer et suivre la résistance du neurone au cours de l'enregistrement, le calcul appliqué par le logiciel d'analyse (Clampfit 10.2) permettant d'obtenir les valeurs de la résistance est fait selon la loi d'Ohm selon laquelle la tension équivaut au produit de la résistance par l'intensité : $U=R.I$ et pour nos enregistrements en cellule entière, la tension correspond au potentiel membranaire.

La capacité des NETMs à mettre en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme est ensuite mesurée grâce à l'application de stimulations appelées stimulations de conditionnement cellulaire. Ces stimulations, appliquées *in vitro* sur tranches, peuvent engendrer les deux phénomènes de plasticité synaptique à long terme présentés en introduction.

Pour vérifier que les cellules mettent en place l'une ou l'autre forme de plasticité, on commence par appliquer une stimulation dite basale, à 0,1Hz qui n'induit aucune des deux formes de plasticité que l'on étudie (Fino, Glowinski et Venance, 2005). Après 10 minutes d'enregistrement, on applique un protocole de conditionnement cellulaire qui induit classiquement un phénomène de plasticité (ces protocoles sont choisis selon ce qui est fait dans la littérature). Nous avons choisi d'utiliser deux protocoles qui sont fréquemment rencontrés dans la littérature et qui génèrent des phénomènes de plasticité différents. Un protocole de Stimulation Haute Fréquence (SHF : 3 trains à 100 Hz ; 3 secondes par train, séparés de 20 secondes, en protocole non Hebbien, i-e la cellule est maintenue à son potentiel de repos) et un protocole de Stimulation à Basse Fréquence non hebbien (SBF : 400 x 1 Hz).

Pour les résultats principaux, aucune pharmacologie n'a été appliquée afin de conserver les propriétés de communication entre cortex et striatum et au sein même du striatum. Pour certaines expériences, l'absence de magnésium a été testée, ce qui sera spécifié.

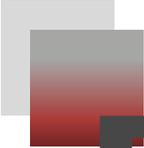
D'autres protocoles, Hebbiens cette fois de SHF ont été utilisés :

- 3 x 100 Hz (3 sec / train) dépolarisation à -20 mV pendant tout le protocole de conditionnement
- 3 x 100 Hz (3 sec / train) dépolarisation à -20 mV pendant la durée des trains seulement
- 3 x 100 Hz (1 sec / train) dépolarisation à -10 mV pendant la durée des trains seulement

Ces derniers protocoles permettent de générer une réponse partant du principe de Hebb selon lequel l'activité du neurone postsynaptique peut être augmentée s'il y a une activité concomitante des neurones pré et postsynaptiques.

C. Analyses statistiques

Des tests de Student (précédés de test F pour vérifier l'égalité ou la différence des variances) ont été utilisés pour analyser les paramètres comprenant plus de 30 valeurs et des tests de Mann-Whitney pour des paramètres comprenant un plus faible nombre de valeurs à analyser.



Résultats

I. Propriétés électrophysiologiques des NETMs

Pour déterminer si l'intervalle *Cstb-Prmt2* a un impact sur le fonctionnement basal du striatum, nous avons mesuré, grâce à la technique électrophysiologique du patch-clamp, les propriétés membranaires, en mode courant imposé, des neurones de projection GABAergiques, qui ont un rôle central dans le fonctionnement de cette structure (Figure 49). Toutes les cellules incluses dans cette étude présentent les caractéristiques électrophysiologiques qui ont été associées aux NETMs (Kawagushi et al., 1993). Nous avons mesuré les propriétés membranaires des NETMs en appliquant des créneaux de courants allant de -180 à +30 pA au-dessus de la rhéobase, chaque résultat pris en compte correspond à un enregistrement effectué sur une seule cellule.

Nos résultats montrent que ces cellules présentent un potentiel de membrane au repos hyperpolarisé (témoins : $-91,1 \pm 0,5$ mV, $n=214$; Ms4Yah : $-91,4 \pm 1$ mV, $n=91$; Ts3Yah : $-95 \pm 1,1$ mV, $n=79$) le modèle Ms4Yah ne diffère pas significativement des témoins pour ce paramètre (test de Student : $p>0,05$) alors que le modèle Ts3Yah est significativement différent des témoins (test de Student : $p=0,001$). Pour tous les autres paramètres, les caractéristiques électrophysiologiques ne sont pas différentes significativement entre témoins et modèles (test de Student : $p>0,05$). Les NETMs présentent une résistance membranaire de $198,2 \pm 7,6$ M Ω pour les témoins, $191,9 \pm 10,6$ M Ω pour Ms4Yah et $197,9 \pm 11$ M Ω pour les Ts3Yah. Ces neurones possèdent également des propriétés actives particulières, dont une rhéobase élevée due au potentiel membranaire hyperpolarisé (témoins : $181,3 \pm 5,8$ pA ; Ms4Yah : $200 \pm 10,9$ pA ; Ts3Yah : $183,1 \pm 10,2$ pA). Leur délai d'apparition du premier potentiel d'action est de $322,7 \pm 6,9$ ms pour les témoins, $318,1 \pm 10,9$ ms pour Ms4Yah et de $314 \pm 11,9$ ms pour Ts3Yah et un seuil de déclenchement du premier potentiel d'action de $-36,8 \pm 0,7$ mV pour les témoins; $-35,1 \pm 1,1$ mV pour Ms4Yah et $-37,1 \pm 0,9$ mV pour Ts3Yah, dus à une faible pente de dépolarisation du potentiel membranaire. On mesure la fréquence de décharge de ces neurones grâce à l'injection d'un créneau de courant ayant une intensité de 30 pA au-dessus de la rhéobase, la fréquence est de $13,5 \pm 0,3$ pour les témoins, de $13,8 \pm 0,4$ pour les Ms4Yah et de $13,1 \pm 0,4$ pour Ts3Yah. L'amplitude des potentiels d'action générés est de $80,1 \pm 1,1$ mV chez les témoins ($n=185$), de $79,2 \pm 1,9$ mV pour Ms4Yah ($n=66$) et de $78,1 \pm 1,8$ mV chez Ts3Yah ($n=79$) avec une durée de $3,7 \pm 0,05$ ms chez les témoins, $3,6 \pm 0,1$ ms chez Ms4Yah et $3,9 \pm 0,1$ ms chez Ts3Yah (Tableau 7). La variation du potentiel membranaire suite à l'injection de créneaux de courant n'est pas

différente entre les témoins et les modèles Ms4Yah et Ts3Yah (tests Mann Whitney : témoins/Ms4Yah $p > 0,05$; témoins/Ts3Yah $p > 0,05$) (figure 50), les modèles comme les témoins présentent une courbe représentative des caractéristiques des NETMs avec une rectification entrante, celle-ci est observée lors de l'injection des créneaux de courants les plus hyperpolarisants.

La moyenne des valeurs de toutes les cellules enregistrées en ce qui concerne la résistance, la rhéobase, le délai d'apparition du premier potentiel d'action, l'amplitude la durée ainsi que la fréquence de décharge des potentiels d'action ne varie pas entre les témoins et les modèles étudiés, Ms4Yah et Ts3Yah. Nos résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative des caractéristiques électrophysiologiques entre les NETMs témoins et nos modèles, Ms4Yah et Ts3Yah, .sauf pour un paramètre. En effet, le modèle Ts3Yah diffère significativement des témoins pour le potentiel membranaire ($p < 0,001$). Les NETMs du modèle Ts3Yah sont plus hyperpolarisés que ceux des témoins (témoins : $-91,1$ mV ; Ts3Yah : -95 mV).

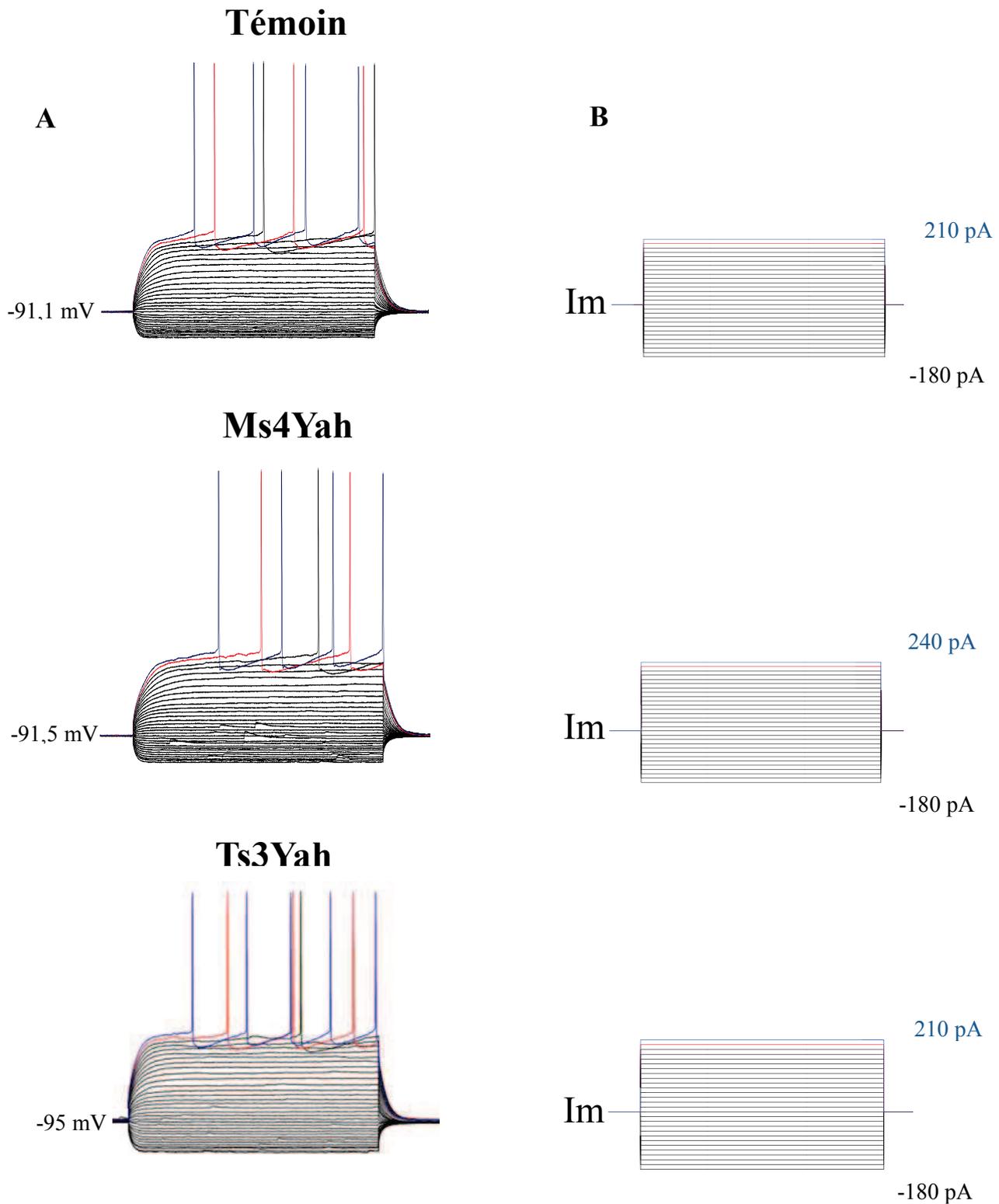


Figure 49 : il n'y a pas de différence significative des propriétés électrophysiologiques des NETMs entre les souris disomiques, le modèle *Ms4Yah* et le modèle *Ts3Yah*. A, propriétés électrophysiologiques caractéristiques et profil de réponse de décharge des NETMs : enregistrements représentatifs des changements de potentiel de membrane suite à l'application de courants, pendant 500 ms, hyperpolarisants puis dépolarisants, des NETMs chez les souris disomiques témoins, les modèles monosomique *Ms4Yah* et trisomique *Ts3Yah*. B, protocoles de stimulation en mode courant imposé, les créneaux sont appliqués de -180 à +30 pA au-dessus de la rhéobase. Les traces rouges représentent les créneaux + 15 pA au-dessus de la rhéobase. Les traces bleues correspondent aux créneaux à + 30 pA au-dessus de la rhéobase, ces traces permettant de mesurer la fréquence de décharge des NETMs.

RESULTATS

	Vm (mV)	Résistance (MΩ)	Seuil (mV)	Rhéobase (pA)	Délais (ms)	Amplitude PA (mV)	Durée PA (ms)	Fréquence
Témoins (n=214)	-91,1 ± 0,5	198,2 ± 7,6	-36,8 ± 0,7	181,3 ± 5,8	322,7 ± 6,9	83,4 ± 1,2	3,5 ± 0,1	13,6 ± 0,3
Ms4Yah (n=91)	-91,5 ± 1	191,2 ± 10,5	-35,1 ± 1,1	198,9 ± 10,8	318,4 ± 10,7	86 ± 2,1	3,1 ± 0,1	13,9 ± 0,4
Ts3Yah (n=79)	-95 ± 1,1 *	197,9 ± 11	-37,1 ± 0,9	183,1 ± 10,2	314 ± 11,9	74,3 ± 3	4 ± 0,1	13,1 ± 0,4

Tableau 7 : propriétés électrophysiologiques des NETMs enregistrées chez les souris témoins et les modèles Ms4Yah et Ts3Yah. En bleu ce sont les propriétés électrophysiologiques des NETMs et en rouge les propriétés actives des neurones. La rhéobase est la plus petite intensité de courant nécessaire pour déclencher un potentiel d'action. La fréquence de décharge des PAs est calculée lorsqu'un créneau de courant supérieur de 30 pA à la rhéobase est injecté. Test de Mann-Whitney avec p>0,05. Seule le potentiel membranaire entre témoins et Ts3Yah est significativement différente (*test de Student : p=0,001).

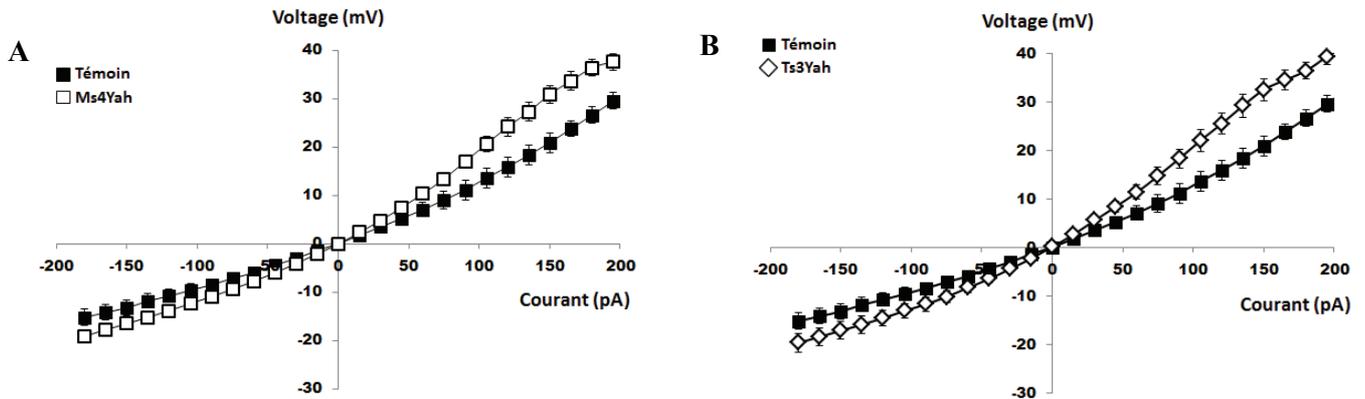


Figure 50 : courbes de réponse passive de la membrane suite à l'injection de créneaux de courants, relation entre potentiel et courant chez les témoins et les modèles Ms4Yah et Ts3Yah. **A**, courbe comparative de la relation entre potentiel et intensité de stimulation entre une moyenne de réponse de 10 cellules témoins et 10 cellules du modèle Ms4Yah. **B**, courbe comparative de la relation entre potentiel et intensité de stimulation entre 10cellules témoins et 10 cellules enregistrées chez le modèle Ts3Yah.

II. La transmission synaptique corticostriatale

A. Une transmission glutamatergique

Les études concernant la transmission synaptique entre les cellules pyramidale de la couche V du cortex somatosensoriel et le striatum montrent que celle-ci est de type excitatrice et dépendante du glutamate (Calabresi et al., 1992, 2002 ; Centonze et al., 2001 ; Dang et al., 2006 ; Jeun et al., 2009 ; Li et al., 2009). Nous avons vérifié ce point avant de commencer toute étude sur le fonctionnement de cette transmission (Figure 51). Lorsqu'on applique une stimulation au niveau du cortex, les potentiels d'action générés dans les neurones corticaux engendrent la libération de neurotransmetteur dans la fente synaptique au niveau du striatum, le glutamate qui est responsable de la transmission corticostriatale. Nous avons enregistré les courants transitant à travers la membrane des NETMs grâce à la méthode électrophysiologique de patch-clamp en configuration cellule entière en imposant un potentiel proche du potentiel membranaire de repos des NETMs. La figure 51 montre une réponse caractéristique d'un NETM suite à une stimulation corticale. L'enregistrement montre un artefact de stimulation suivi d'un courant postsynaptique excitateur (EPSC). Nous avons enregistré les EPSCs en conditions contrôles, puis après ajout de CNQX (20 μ M) un antagoniste des récepteurs de type AMPA/kainate. Celui-ci induit un blocage quasi complet des courants transitant dans les NETMs striataux. En effet, l'amplitude des EPSCs mesurés est diminuée de 93% par rapport à l'amplitude contrôle. La composante AMPA/kainate des courants générés est la principale. L'ajout d'AP-V (50 μ M), un antagoniste des récepteurs NMDA, en plus du CNQX, bloque les courants à hauteur de 98%. Dans nos conditions expérimentales, il est possible que la faible composante NMDA soit bloquée par la présence d'ions magnésium présents dans la solution extracellulaire (1mM). Ce paramètre a également été testé en supprimant le magnésium de la solution extracellulaire, les résultats seront présentés ultérieurement.

Ces résultats montrent donc que la transmission corticostriatale est essentiellement glutamatergique et que les EPSCs sont induits par la fixation du glutamate sur ses récepteurs ionotropiques spécifiques.

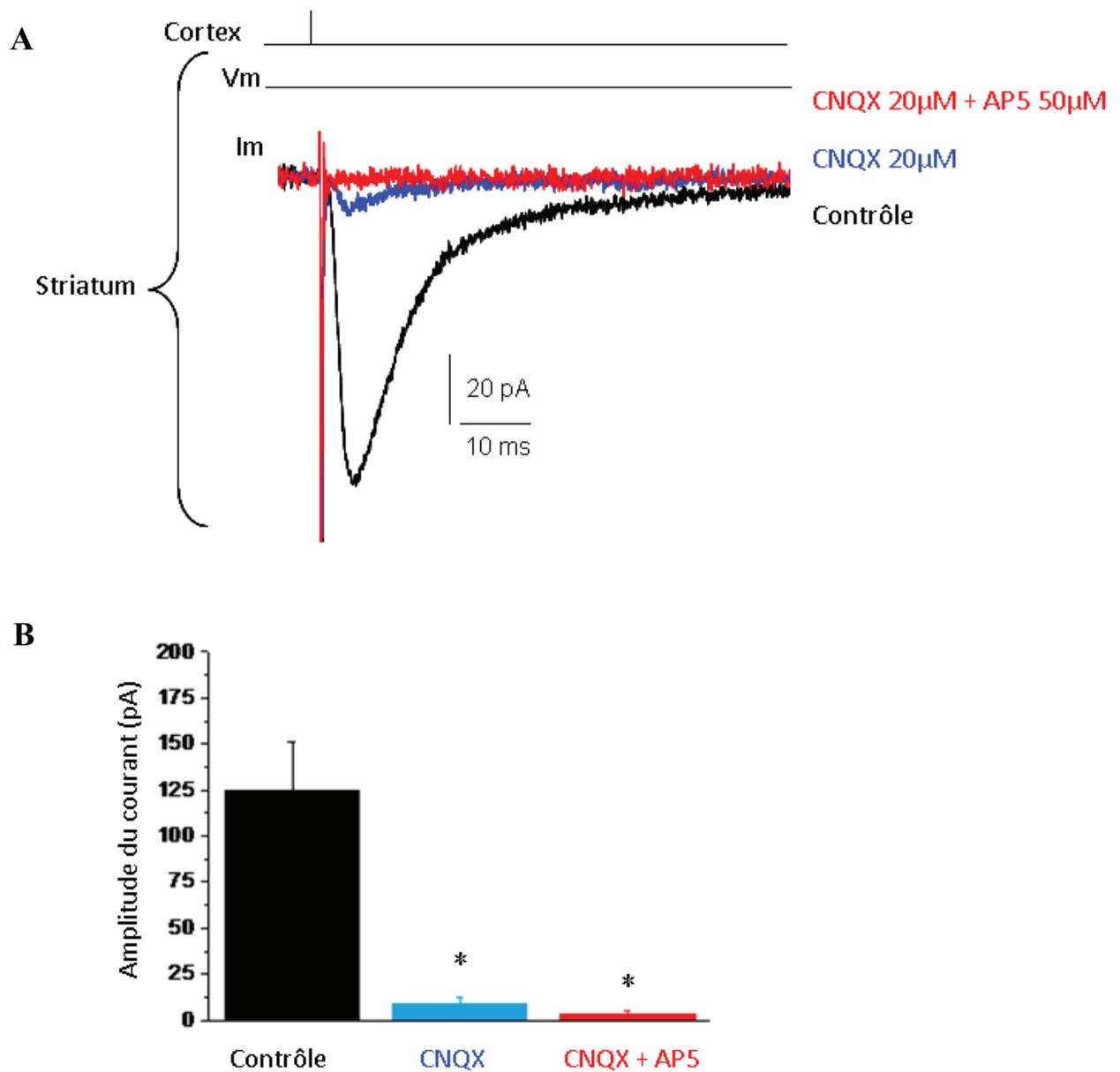


Figure 51 : La transmission corticostriatale est de type glutamatergique. A, courant postsynaptique excitateur (EPSC) représentatif d'un NETM obtenu suite à la stimulation des neurones pyramidaux de la couche V du cortex somatosensoriel (courbe noire, moyenne de 5 enregistrements consécutifs). La transmission corticostriatale est de type glutamatergique, on peut voir sur la courbe bleue que l'ajout de CNQX (20µM), un antagoniste des récepteurs AMPA, bloque la quasi-totalité du courant généré dans le NETM enregistré. Puis lorsque de l'AP-V (50µM), un antagoniste des récepteurs NMDA, est ajouté en plus du CNQX, le courant est totalement bloqué. B, histogramme résumant les effets du CNQX et de l'AP-V sur l'amplitude des EPSCs dans les NETMs (test de Mann-Whitney, $p < 0,05$, $n = 4$ cellules enregistrées).

B. La plasticité synaptique corticostriatale à long terme

Nous avons étudié la communication corticostriatale et notamment la mise en place des processus à l'origine de la mémoire (PLT et DLT). Pour cela, nous avons mesuré les courants post synaptique excitateurs (courants entrant dans les NETMs du striatum suite à la fixation de glutamate et à l'ouverture des canaux sur lesquels il se fixe), en mode potentiel imposé, au sein des NETMs afin de comparer la mise en place de la plasticité synaptique à long terme entre des souris témoins et nos modèles.

Pour étudier ces phénomènes de plasticité synaptique à long terme entre les cellules pyramidales de la couche V du cortex et les NETMs du striatum, nous avons utilisé des protocoles rencontrés dans la littérature, induisant des phénomènes de plasticité synaptique à long terme. Au début des expériences, des stimulations basales sont appliquées pendant 10 minutes à une fréquence de 0,1 Hz, fréquence pour laquelle aucune modification de l'amplitude des EPSCs n'est observée au cours du temps selon les études l'utilisant (Fino et al., 2005). Suite à ce premier enregistrement différents protocoles de conditionnement cellulaire ont été appliqués. Ensuite, le protocole de stimulation basal est appliqué de nouveau pendant 30 minutes afin de mesurer l'amplitude des EPSCs et voir si elle est modifiée au cours du temps suite à l'application du protocole de conditionnement, preuve de la mise en place d'un phénomène de plasticité synaptique à long terme. Une diminution stable au cours du temps correspondant à une DLT et une augmentation à une PLT.

Les études menées sur la mise en place de phénomènes de plasticité synaptique à long terme ne sont pas uniformes concernant l'impact des protocoles appliqués *in vitro* sur le striatum (Calabresi et al., 1992, 1997, 1999 a,b, 2000, 2009 ; Wickens et al., 1996 ; Choi et Lovinger, 1997 ; Dos Santos-Villar et Walsh, 1999 ; Partridge et al., 2000 ; Spencer et Murphy, 2000, Tang et al., 2001 ; Fino et al., 2005 ; Tritsch et Sabatini, 2012). En effet selon les études et les protocoles utilisés les résultats diffèrent dans la forme de plasticité mise en place au sein du striatum, la stimulation haute fréquence notamment induit différents effets, DLT (Calabresi, 1992 ; Wickens et al., 1996 ; Choi et Lovinger, 1997) ou PLT (Fino et al., 2005 ; Tang et al., 2001). Nous avons donc essayé plusieurs types de protocoles afin d'observer leur impact sur la mise en place des différentes formes de plasticité synaptique à long terme. Nous avons appliqué un protocole non-hebbien (n'impliquant pas de dépolarisation du neurone postsynaptique, ici les NETMs striataux) et trois protocoles

hebbiens (impliquant une dépolarisation du NETM au cours du protocole de conditionnement cellulaire appliqué au niveau du cortex). Comme certaines études ont montré que le magnésium de la solution extracellulaire avait un impact sur la mise en place des différentes formes de plasticité synaptique à long terme (Calabresi et al., 1992, 1996, 1997, 1999) nous avons donc également testé cela.

1. Résultats obtenus chez les souris disomiques

a) La stimulation à haute fréquence (SHF) : protocole non hebbien (3 x 100 Hz, 3 secondes par train)

Les protocoles de stimulation à haute et à basse fréquence sont communément utilisés pour étudier la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme (Calabresi et al., 1992, 1994, 2000 ; Siarey et al., 1997, 1999 ; Wickens et al., 1996 ; Tang et al., 2001 ; Fino et al., 2005 ; Martella et al., 2009 ; Contestabile et al., 2013). Le protocole utilisé pour obtenir la majeure partie des résultats en stimulation haute fréquence était de 3 trains à 100Hz, 3 secondes par train séparés de 20 secondes, sans dépolarisation du neurone postsynaptique (Figure 52, A) et avec du magnésium dans la solution extracellulaire (1mM). Ce protocole, appliqué au niveau des neurones pyramidaux de la couche V du cortex somatosensoriel, a provoqué une diminution significative des EPSCs (Figure 52, B : « a+b ») au niveau des NETMs chez les témoins, à partir de 15 minutes d'enregistrement suite à l'application du protocole SHF (Figure 52, C : rapport de l'amplitude moyenne des EPSCs des 5 dernières minutes d'enregistrement et des 5 dernières minutes avant application du protocole de conditionnement haute fréquence : $84,7\% \pm 6,12$, n=17).

Nous avons mesuré la résistance au cours du temps de toutes les cellules enregistrées, grâce à un créneau imposé de -5 mV à chaque signal enregistré. Les cellules conservées pour l'analyse des résultats ne montrent pas de variation significative de la résistance supérieure à 30% entre le début et la fin de l'enregistrement (figure 53, C partie du bas). Toutes les expériences menées au cours de cette étude respectent cette règle de tri des cellules. Les variations de courant obtenues ne sont donc pas dues à une variation de la résistance. La mesure des courants est faite selon la loi d'Ohm selon laquelle la tension équivaut au produit de la résistance par l'intensité : $U=R.I$ et pour des enregistrements en cellule entière, la tension correspond au potentiel membranaire.

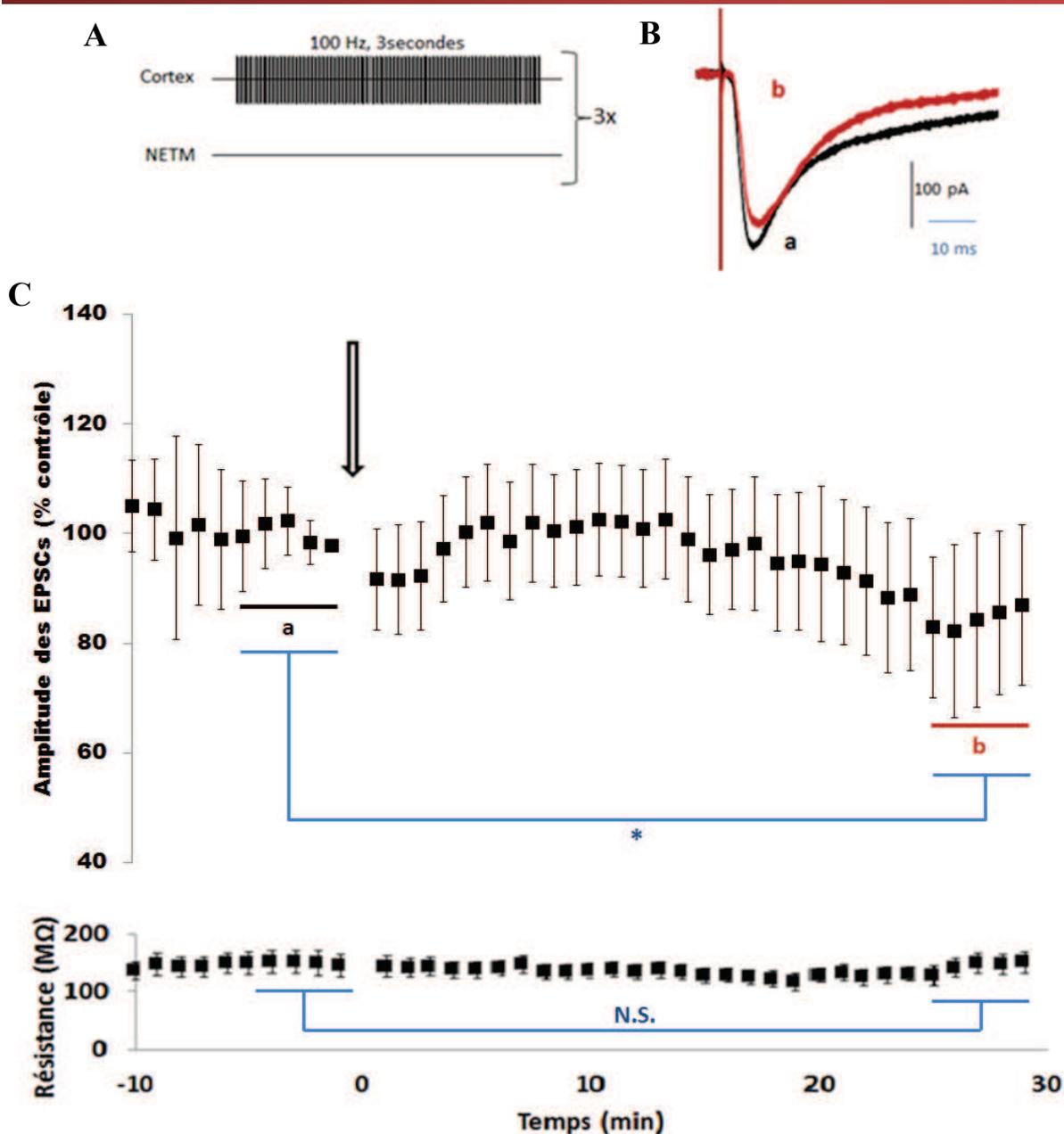


Figure 52 : Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence chez les souris témoins disomiques.

A, protocole de stimulation à haute fréquence, non hebbien : trois stimulations à 100 Hz durant 3 secondes séparées de 20 secondes. B, courants postsynaptiques excitateurs (EPSCs) représentatifs d'un NETM : la trace noire correspond à la moyenne de 5 traces parmi des courants enregistrés 5 minutes avant application du protocole de conditionnement. La trace rouge a été obtenue en moyennant 5 traces parmi les 5 dernières minutes d'enregistrement après application du protocole de conditionnement. C, graphique montrant l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement à haute fréquence (flèche). Ce protocole induit une DLT significative (Test de Mann Whitney : * $p < 0,01$). Le graphique du bas correspond à l'évolution de la résistance de la cellule au cours du temps d'enregistrement, et aucune différence significative (N.S. : Non Significatif) n'a été observée entre l'enregistrement pré et post-protocole (Mann Whitney : $p > 0,05$).

Ce protocole induit donc à long terme une diminution de l'amplitude des EPSCs qui est significative à partir de 15 minutes d'enregistrement. Nous avons cependant observé que toutes les cellules ne répondaient pas de la même façon, nous avons donc décidé de séparer notre réponse globale en différentes populations cellulaires de réponses témoins (Figure 53, A). Différentes populations ont déjà été rencontrées dans différentes études (Dos Santos-Villar et Walsh, 1999 ; Spencer et Murphy, 2000).

Parmi les différentes réponses obtenues suite à l'application de ce protocole de stimulation haute fréquence plusieurs populations cellulaires ont été différenciées. Parmi elles, 26% des cellules ont mis en place une DLT (Figure 3, B : amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne pré SHF : $40,9 \pm 0,8\%$; 5 cellules sur 19), 16% une PLT (Figure 53, C : amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne pré SHF : $217 \pm 4,15\%$; 3 cellules sur 19), 16% une potentialisation post tétanique (PTP), qui correspond à une augmentation transitoire de l'amplitude des EPSCs suivi d'un retour au niveau basal, sur le temps d'enregistrement (Figure 53, D : amplitude moyenne entre 5 et 10 minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne pré SHF : $151 \pm 3,1\%$; 3 cellules sur 19 / rapport entre l'amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement et des 5 dernières minutes pré-HFS : $90,3 \pm 2,7\%$) et la population la plus importante (42% de la population totale de cellules enregistrées) correspond à des cellules qui ont présenté un profil de réponse stable (Figure 53, E) sans augmentation ni diminution suite au protocole SHF (amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne pré SHF : $94,3 \pm 1,2\%$; 8 cellules sur 19).

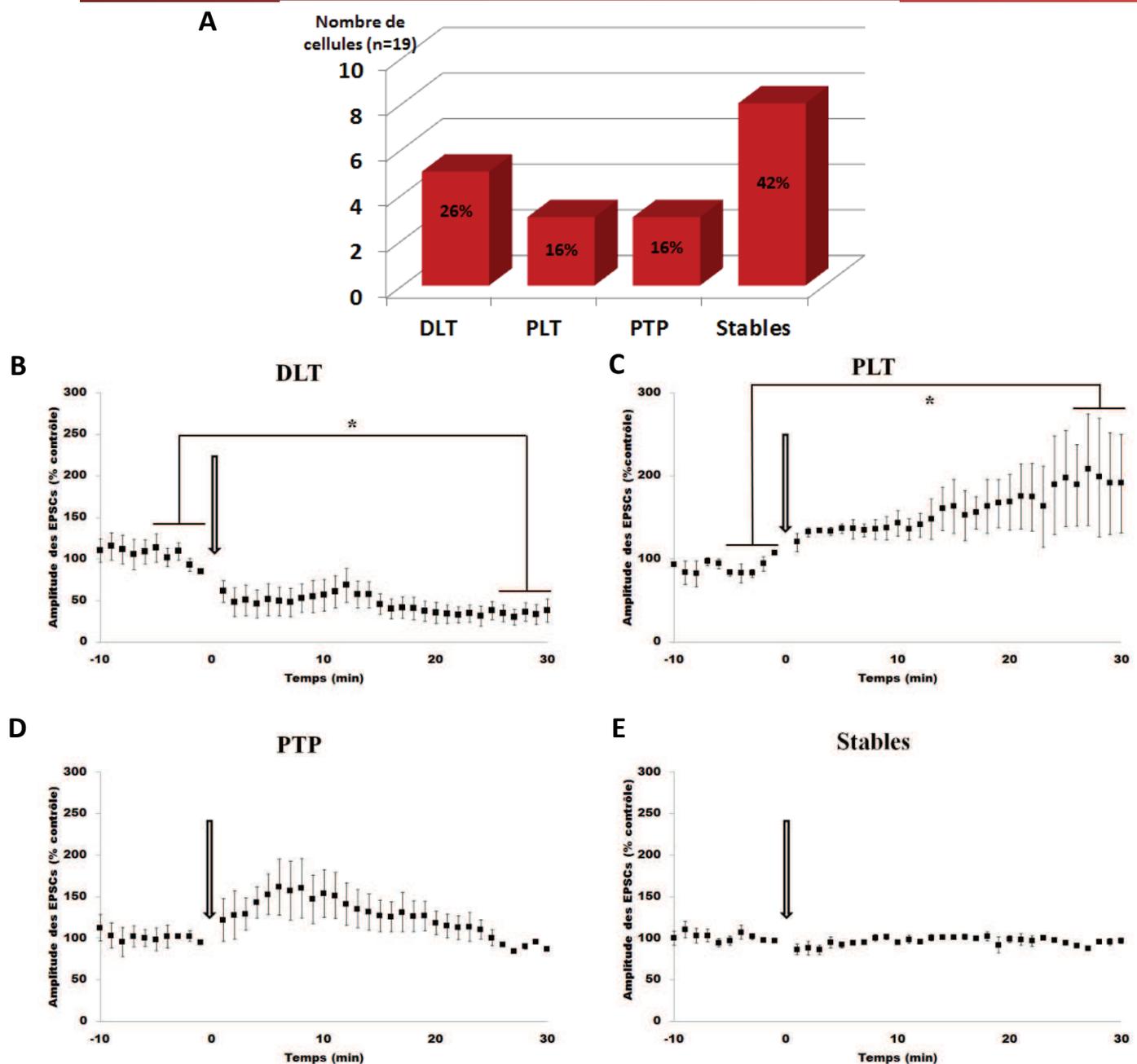


Figure 53 : Classification des cellules selon la réponse enregistrée suite au protocole de stimulation haute fréquence. **A**, distribution des populations de cellules selon la réponse au protocole SHF. **B**, évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps, avant puis après application du protocole de stimulation à haute fréquence (flèche). Ce graphique correspond à une moyenne des réponses des cellules présentant une diminution persistante significative de l'amplitude des EPSCs (*test de Student* : $*p < 0,001$). **C**, moyenne des cellules présentant une augmentation persistante significative (*test de Mann Whitney* : $*p < 0,0001$) de l'amplitude des EPSCs au cours de l'enregistrement. **D**, moyenne des cellules présentant PTP (l'augmentation transitoire est significativement différente du niveau basal : *test de Mann Whitney* : $*p < 0,05$, la fin de l'enregistrement n'est cependant pas différent de l'enregistrement contrôle : *test de Mann Whitney* : $p = 0,96$). **E**, graphique correspondant à une moyenne des réponses des cellules présentant une stabilité de l'amplitude des EPSCs au cours de l'enregistrement (*test de Student* : $p = 0,67$).

Cet ensemble de populations est retrouvé dans l'étude de Dos Santos-Villar et Walsh (1999), la seule population qui n'est pas retrouvée dans leur étude est la population présentant une PTP, l'étude de Spencer et Murphy (2000) ne présente également que PLT, DLT et réponses stables. On retrouve cependant cette population suite à une stimulation à haute fréquence dans le striatum dans une étude de Calabresi et collaborateurs de 2002. Ce qui est intéressant cependant c'est que la population stable semble représenter une catégorie relativement importante de réponses enregistrées, ce résultat se retrouve dans l'étude de Spencer et Murphy. Les trois projets s'attachent à étudier la plasticité synaptique corticostriatale à long terme en utilisant des protocoles de stimulation à haute fréquence proches du notre (3 ou 4 trains à 100 Hz, séparés de 10 secondes, sans dépolarisation du neurone postsynaptique). Ces trois études sont faites chez des rats adultes de 4-6 mois, il faut donc rester prudents quant à la comparaison sur l'importance des différentes populations et du type de populations retrouvé dans nos résultats et dans les leurs car nous travaillons sur des souris jeunes (14-19 jours).

b) La stimulation à basse fréquence (SBF) : protocole non-hebbien (400x1 Hz)

Le protocole de stimulation à basse fréquence contrairement au protocole de conditionnement à haute fréquence semble induire des effets plus consensuels dans les différentes études de la littérature, il induit préférentiellement de la DLT (Dudek et al., 1992 ; Ronesi et Lovinger, 2005 ; Fino et al., 2005).

Dans notre étude, de même que pour le protocole à haute fréquence, le protocole à basse fréquence est appliqué suite à 10 minutes d'enregistrement avec le protocole basal à 0,1 Hz. Il consiste en 400 stimulations appliquées à 1 Hz, au niveau des cellules pyramidales de la couche V du cortex somatosensoriel. Puis, suite à ce protocole de conditionnement, le protocole basal est de nouveau appliqué pour permettre l'observation de l'effet du conditionnement sur l'amplitude des EPSCs enregistrés au niveau des NETMs du striatum dorsolatéral (Figure 54, A).

Le protocole de stimulation à basse fréquence induit une diminution constante de l'amplitude des EPSCs suite au protocole pour atteindre des valeurs stables en fin

d'enregistrement (Figure 54, B, «a+b» : amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne pré SBF : $74,1 \pm 4,6\%$; n=22).

Nous avons également mesuré ici la résistance au cours du temps de toutes les cellules enregistrées, grâce à un créneau imposé de -5 mV à chaque signal enregistré. Les cellules conservées pour l'analyse des résultats ne montrent pas de variation de la résistance supérieure à 30% entre le début et la fin de l'enregistrement (figure 54, C). Toutes les expériences menées au cours de cette étude respectent cette règle de trie des cellules.

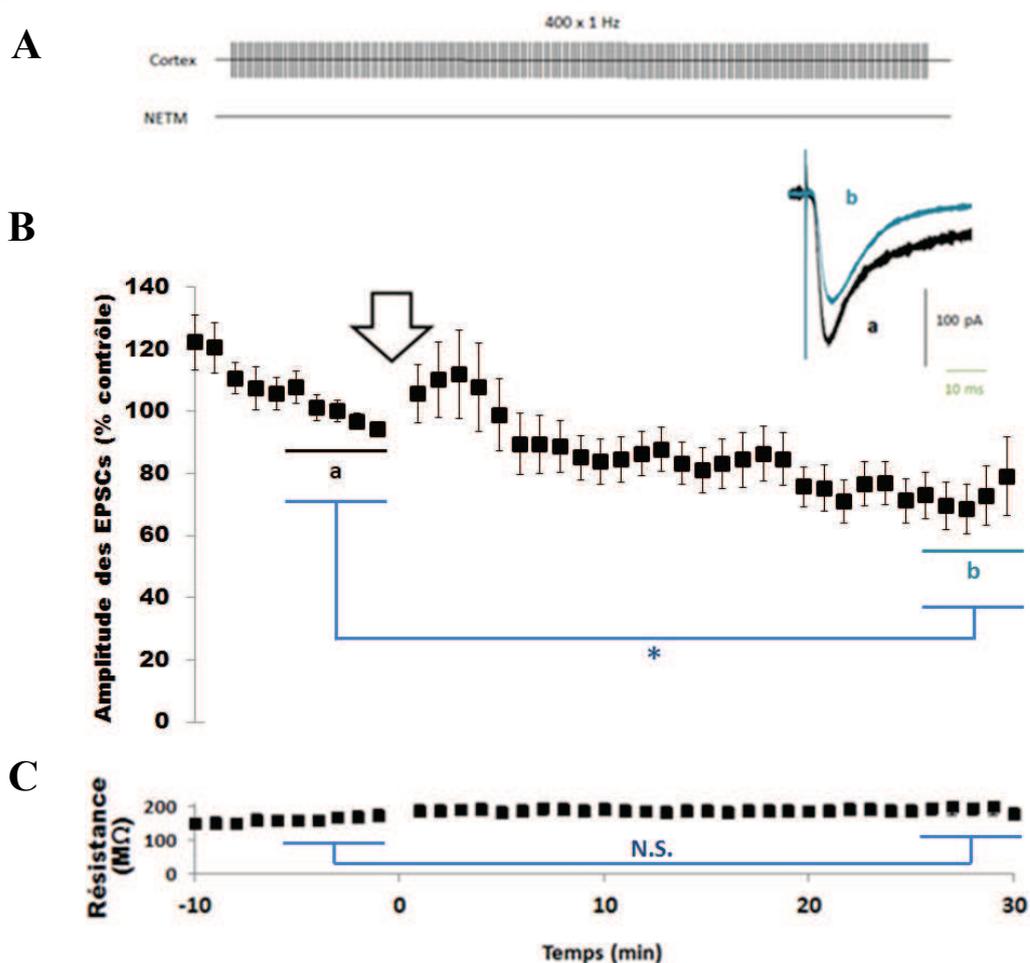
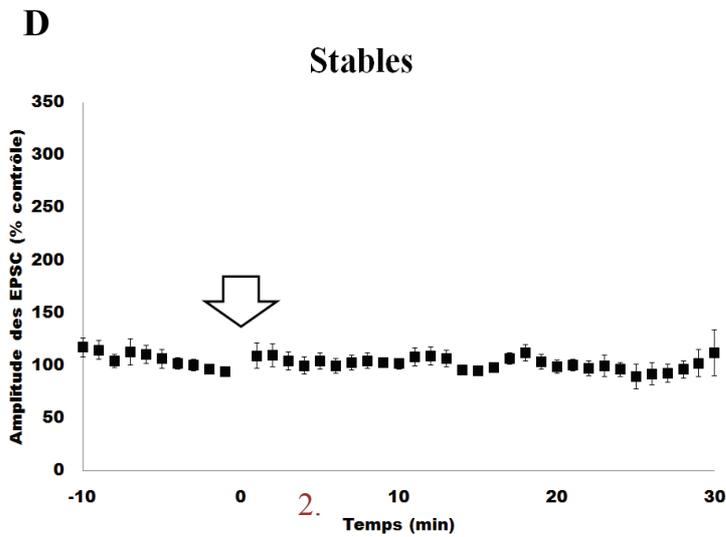
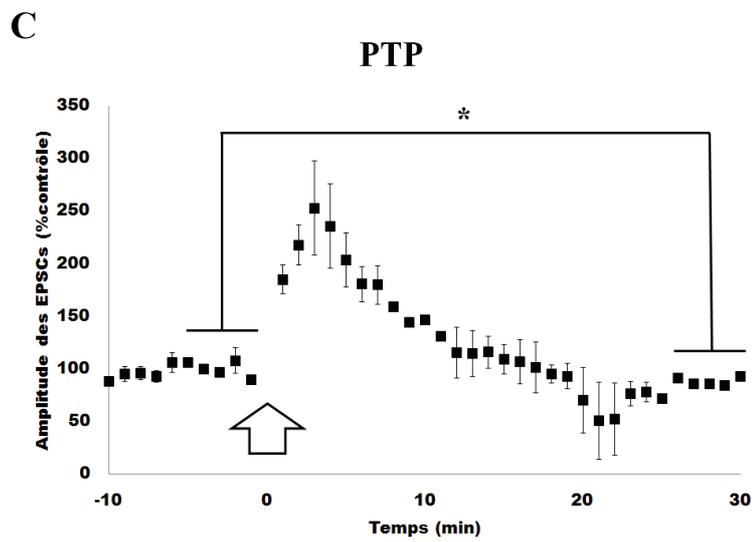
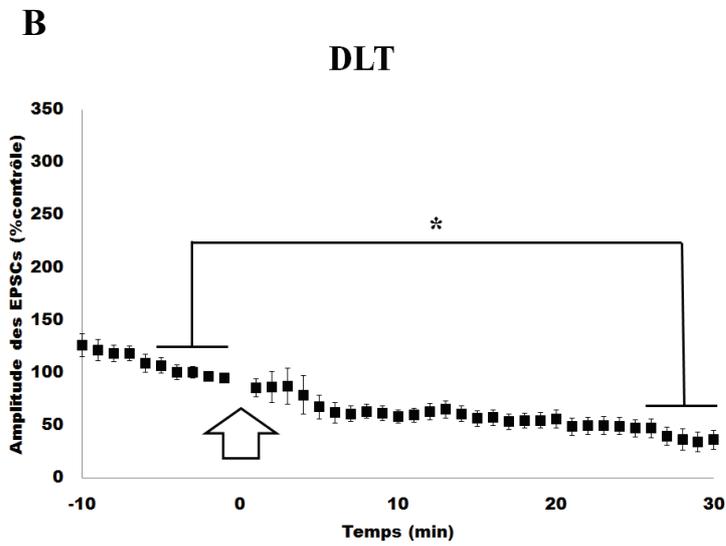
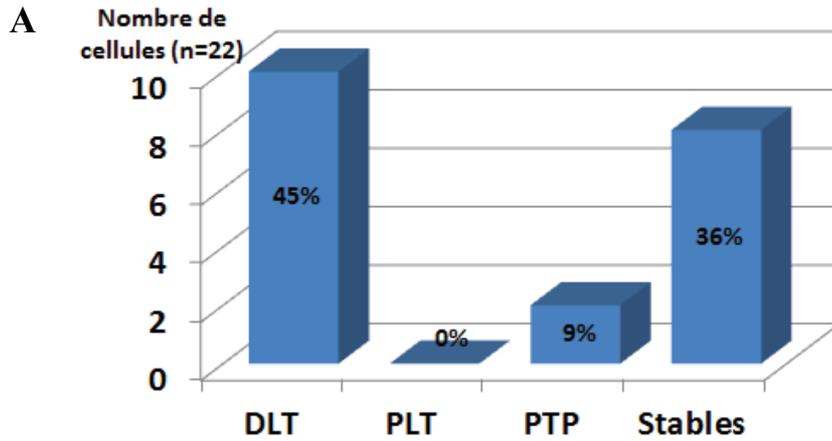


Figure 54 : Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à basse fréquence chez les souris témoins disomiques. A, protocole de stimulation à basse fréquence : 400 stimulations appliquées à 1 Hz. B, évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement à basse fréquence (flèche). Le protocole induit une diminution significative de l'amplitude des EPSCs en fin d'enregistrement (*Test Mann Whitney* : $*p < 0,01$). En haut à droite du graphique : deux courants représentatifs, la trace noire correspond à une moyenne de 5 courants enregistrés au niveau des 5 dernières minutes de l'enregistrement contrôle (trait noir annoté d'un « a » sous le graphique). La trace bleue est une moyenne de 5 traces issues des 5 dernières minutes d'enregistrement (trait bleu annoté d'un « b » sous le graphique). C, graphique représentant l'évolution de la résistance des NETMs enregistrée. Aucune différence significative (N.S. : Non Significatif) n'a été observée entre l'enregistrement pré et post-protocole (*Mann Whitney* : $p > 0,05$).

On retrouve également pour ce protocole plusieurs populations de réponse (Figure 55, A), la plus répandue est une DLT significative (Figure 55, B : 10 cellules sur 22 enregistrées, soit 45% de la population globale de cellules enregistrées, amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne des 5 minutes pré-SBF : $41,5 \pm 2,2\%$). La deuxième population cellulaire de réponse la plus importante, présente un profil stable de réponse (Figure 55, D : 8 cellules sur 22, soit 36% de la population globale de cellules enregistrées, amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne des 5 minutes pré-SBF : $98,4 \pm 1,9\%$; la différence entre la fin de l'enregistrement et l'enregistrement basal pré-SBF n'est pas significative). Enfin, deux cellules ont présenté un profil de réponse identique avec une potentialisation post tétanique (PTP) (Figure 55, C : 2 cellules sur 22, soit 10% de la population de la population globale de cellules enregistrées, amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne des 5 minutes pré-SBF : $89 \pm 1,2\%$). Pour ce protocole, contrairement à l'application du protocole de stimulation à haute fréquence, l'amplitude des EPSCs est significativement différente dans la population témoins PTP avant protocole de stimulation basse fréquence par rapport à la fin d'enregistrement (Figure 55, C), elle n'est donc pas semblable à celle rencontrée lors de la stimulation haute fréquence qui se termine par un retour au niveau basal des EPSCs non significatif par rapport aux valeurs pré-SHF.

Les deux dernières cellules restent inclassables avec de nombreuses variations dans leur réponse.

Ce qui est intéressant ici c'est que contrairement au protocole de conditionnement à haute fréquence, ce protocole de stimulation à basse fréquence n'entraîne pas l'apparition d'une population de réponse témoin PLT. En effet nous n'avons jamais observé d'augmentation continue de l'amplitude des EPSCs au cours du temps suite à l'application de ce protocole au niveau des NETMs chez les souris témoins.



2.

3.

Figure 55 : Classification des cellules selon la réponse enregistrée suite au protocole de stimulation basse fréquence. **A**, distribution des populations de réponse. **B**, évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps, avant puis après application du protocole de stimulation à basse fréquence (flèche), moyenne des réponses des cellules présentant une DLT significative (Test de Student : $*p < 0,0001$). **C**, témoins PTP. Différence significative entre le début et la fin de l'enregistrement (test de Mann Whitney : $p^* < 0,001$). **D**, témoins stables. La fin de l'enregistrement n'est pas différent significativement de l'enregistrement contrôle (test de Student : $p = 0,56$).

4. Résultats chez les modèles Ms4Yah et Ts3Yah

a) La stimulation haute fréquence

a. Comparaison Témoins et Ms4Yah

Suite à ces expériences menées chez les souris témoins, nous avons expérimenté les mêmes protocoles chez les modèles Ms4Yah et Ts3Yah pour voir si l'aneuploïdie qu'ils portent concernant l'intervalle de 47 gènes entre *Cstb* et *Prmt2* a un impact sur la plasticité synaptique corticostriatale à long terme.

Le premier modèle créé a été Ms4Yah, un modèle possédant l'intervalle *Cstb-Prmt2* à l'état de monosomie, donc un seul exemplaire de chaque gène compris dans cet intervalle. Nous avons voulu savoir si les protocoles testés chez les souris témoins disomiques avaient le même effet ou un effet différent chez ce modèle.

Nous avons commencé par l'application du protocole de conditionnement à haute fréquence non hebbien à 3x100 Hz, 3 secondes par train séparés de 20 secondes, sans dépolarisation du neurone postsynaptique et sans modification du milieu extracellulaire.

Globalement chez le modèle Ms4Yah la majorité des cellules enregistrées ont présenté un profil de réponse présentant une diminution de l'amplitude des EPSCs au cours de l'enregistrement (moyenne de l'amplitude des EPSCs des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à l'amplitude moyenne avant l'application du protocole de conditionnement : $63,7 \pm 4,9\%$, Figure 56 ; 6 cellules sur 7, qui représentent 86% de la population de cellules enregistrées) et une seule cellule présentant une augmentation importante tout de suite après application du protocole puis une diminution sur les dix dernières minutes de l'enregistrement. La réponse moyenne de toutes les cellules présente une diminution de l'amplitude des EPSCs.

Chez les témoins, nous avons pu observer des populations de réponses différentes suite à ce même protocole. Nous avons donc comparé la réponse globale obtenue chez le modèle Ms4Yah, qui nous a paru homogène quant à la réponse cellulaire, à chaque population cellulaire de réponse chez les témoins individuellement.

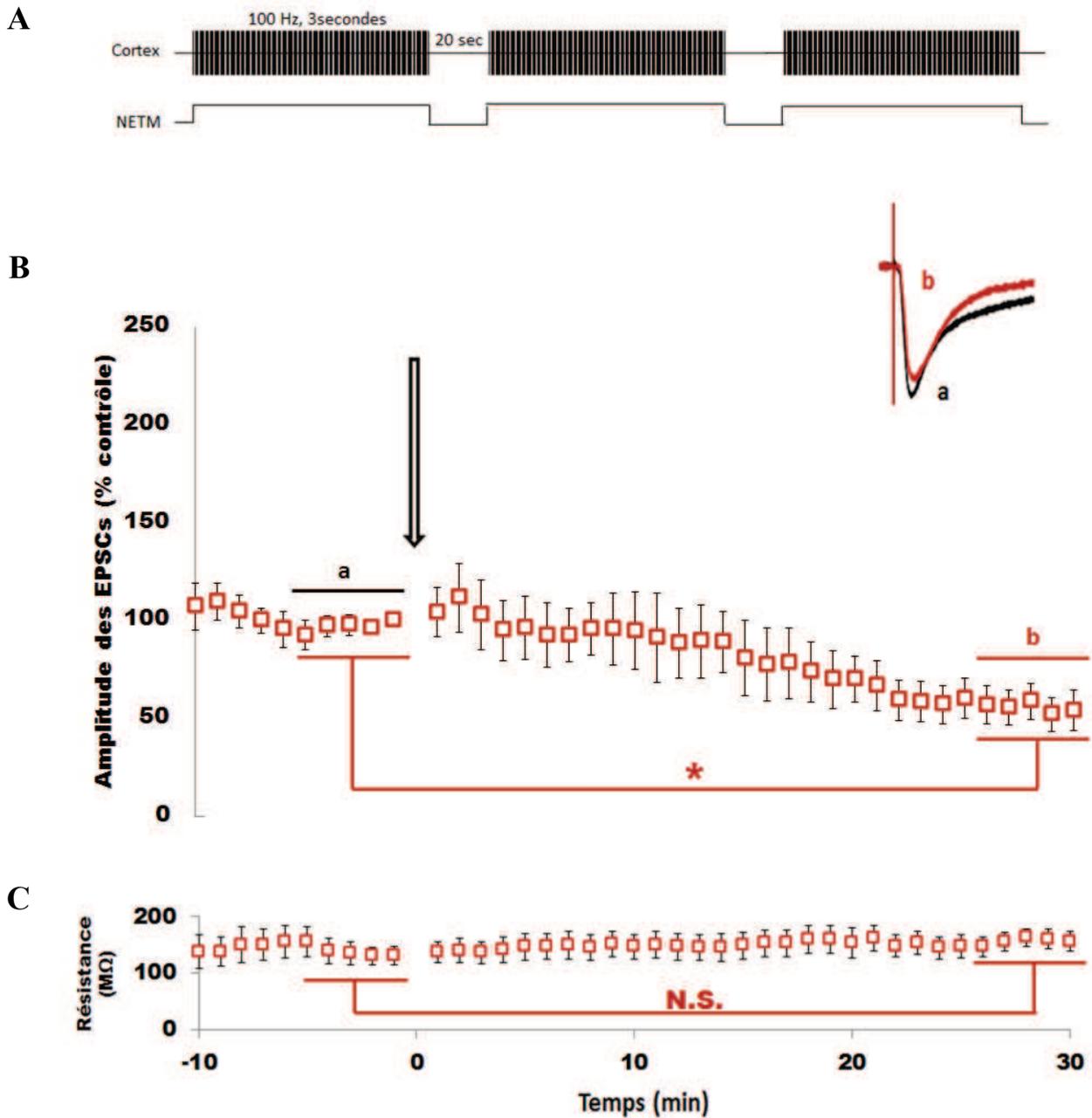


Figure 56 : *Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence chez le modèle monosomique Ms4Yah.* A, protocole de conditionnement à haute fréquence. B, graphique montrant l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement à haute fréquence (flèche). En haut à droite on peut voir deux courants représentatifs correspondant à une moyenne de 5 traces avant application du protocole de conditionnement (trace noire annotée « a » sur le graphique) ainsi qu'un courant représentant une moyenne de 5 traces appartenant aux 5 dernières minutes d'enregistrement (trace rouge annotée « b »). La diminution de l'amplitude des EPSCs induite par le protocole de stimulation à basse fréquence est significative (test de Student : * $p < 0,0001$). C, graphique représentant l'évolution de la résistance des NETMs, aucune modification significative n'a été observée au cours de l'enregistrement (N.S. : Non Significatif, test de Mann Whitney : $p > 0,05$).

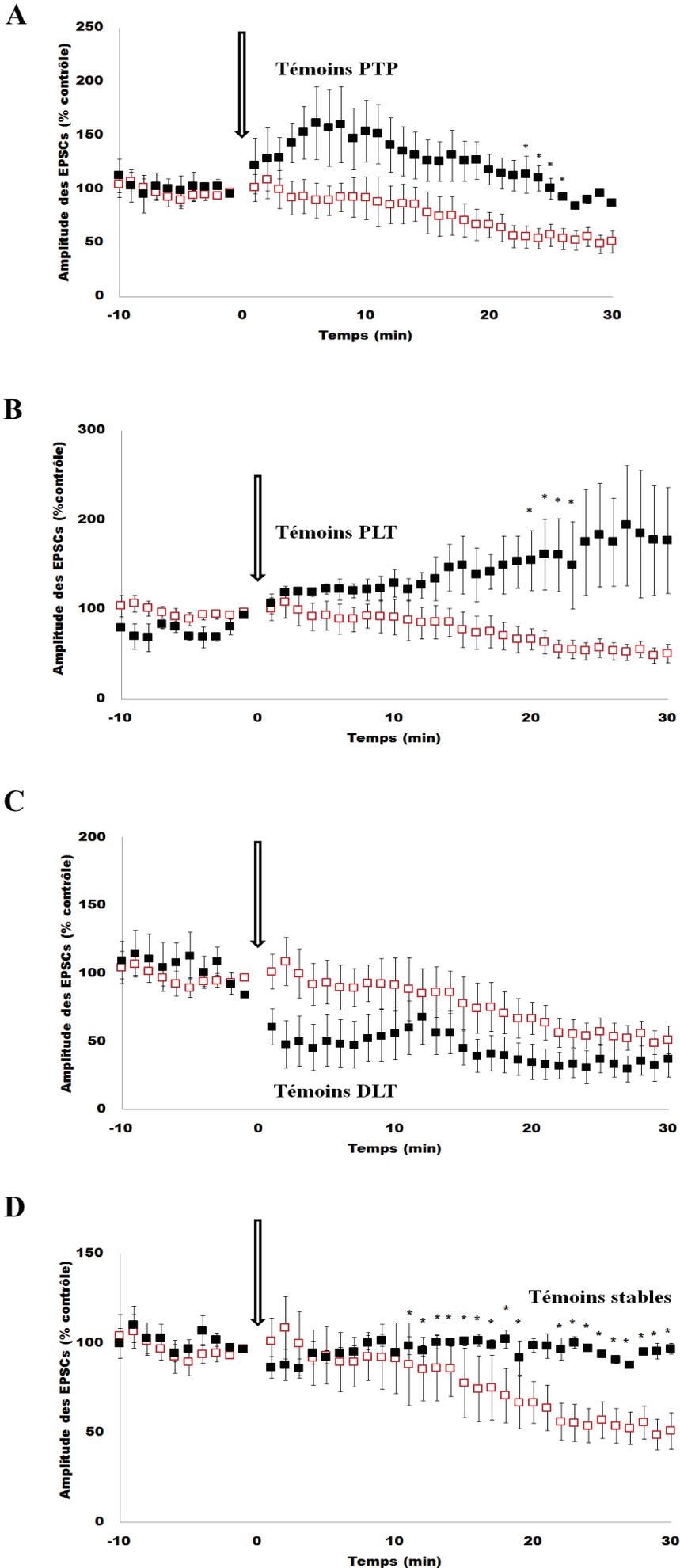


Figure 57 : Courbes comparatives représentant la plasticité synaptique à long terme suite à un protocole de stimulation à haute fréquence entre les différentes populations témoin et le modèle monosomique Ms4Yah. **A**, évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement à haute fréquence de type non hebbien (flèche) chez les témoins PTP (n=3) et Ms4Yah (n=6). **B**, témoins PLT (n=3) et Ms4Yah. **C**, témoins DLT (n= 6) et Ms4Yah. **D**, population stable témoin (n=6) et Ms4Yah. Comparaison entre témoins et Ms4Yah, tests de Mann Whitney : *p<0,05.

- **Comparaison entre la population Témoin PTP (n=3) et Ms4Yah (n=6) :**

La réponse de la population témoin PTP se présente en deux phases, la première consiste en une augmentation de l'amplitude des EPSCs enregistrés au cours des 5 premières minutes d'enregistrement suite à l'application du protocole SHF, la seconde correspond à une diminution de l'amplitude des EPSCs et un retour au niveau basal. La réponse globale des cellules enregistrées chez le modèle Ms4Yah présente quant à elle, suite au protocole, une diminution constante jusqu'à la fin de l'enregistrement (Figure 56, B).

Quatre points présentent une différence significative entre témoins PTP et Ms4Yah de $t=23$ à $t=26$. Hormis ces quatre points, on n'observe pas de différence significative entre ces deux lignées (Figure 57, A). En fin d'enregistrement, la population PTP témoin présente une légère diminution de l'ordre de 10% qui est beaucoup plus faible que celle rencontrée chez le modèle Ms4Yah (42%), cependant, aucune différence significative n'a été détectée entre cette population et Ms4Yah sur la fin de l'enregistrement.

- **Comparaison entre la population Témoin PLT (n=3) et Ms4Yah (n=6) :**

La réponse témoin PLT consiste en une augmentation continue de l'amplitude des EPSCs au cours de l'enregistrement chez les témoins suite à l'application du protocole de conditionnement à haute fréquence (Figure 53, C).

Quatre points présentent une différence significative entre témoins PLT et Ms4Yah de $t=20$ à $t=23$. Bien que Ms4Yah présente une évolution de réponse différente de celle retrouvée dans la population PLT des témoins, la réponse témoin présente une importante augmentation de l'amplitude des EPSCs au cours du temps suite à l'application du protocole de stimulation haute fréquence (amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne pré SHF : 217%) alors que les Ms4Yah présentent une diminution régulière au cours du temps (moyenne de l'amplitude des EPSCs des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à l'amplitude moyenne avant l'application du protocole de conditionnement : 63,7%), on n'observe pas de différence significative entre ces deux lignées en fin d'enregistrement (Figure 57, B).

• **Comparaison entre la population Témoin DLT (n=6) et Ms4Yah (n=6):**

Lorsque nous avons comparé la réponse Ms4Yah avec la population témoin présentant une diminution de l’amplitude des EPSCs au cours du temps, une DLT, nous n’avons pas observé une réponse différente significativement entre les deux lignées (test de Mann Whitney, $p > 0,05$). La population DLT témoin et la réponse globale Ms4Yah présentent un profil de réponse identique avec une diminution stable et continue au cours de l’enregistrement plus importante cependant chez les témoins (rapport post/pré protocole : 40,9%) que chez le modèle (rapport post/pré protocole : 63,7%) (Figure 57, C).

• **Comparaison entre la population Témoin stable (n=6) et Ms4Yah (n=6):**

Cette population témoin représente une des plus importantes en termes de nombre d’enregistrements (8 cellules sur 22). Elle correspond à une population de cellules ne présentant aucune variation de l’amplitude des EPSCs suite à l’application du protocole SHF. Pour ce cas, nous avons pu observer une réponse différente significativement entre témoins stables et Ms4Yah au cours des 20 dernières minutes d’enregistrement (test de Mann Whitney, $p < 0,05$ à partir de $t=10$ minutes).

SHF			
	EPSCs Témoins	EPSCs Ms4Yah	Comparaison de la fin d’enregistrement
Témoins PTP/Ms4Yah	augmentation sur 5 minutes puis retour au niveau de base (rapport pré/post HFS : 90,3%)	diminution continue, (pré/post SHF : 63,7%)	pas de différence significative
Témoins PLT/Ms4Yah	augmentation continue (rapport pré/post HFS : 227%)		pas de différence significative
Témoins DLT/Ms4Yah	diminution continue (rapport pré/post HFS : 42,8%)		pas de différence significative, même profil de réponse
Témoins stables/Ms4Yah	stabilité de l'amplitude des EPSCs, pas de variation significative au cours de l'enregistrement par rapport aux mesures pré-SHF		à partir de 10 minutes d'enregistrement post-SHF les deux populations diffèrent significativement

Tableau 8 : tableau récapitulatif des comparaisons de l’évolution des EPSCs suite à un protocole SHF entre les différentes populations témoins et le modèle Ms4Yah. La plus grande population témoin est stable et statistiquement différente de la population Ms4Yah (qui présente une DLT) en fin d’enregistrement à partir de $t=10$ min.

RECAPITULATIF DES RESULTATS DE COMPARAISON ENTRE TEMOINS ET MS4YAH APRES UN PROTOCOLE SHF :

Ces expériences tendent à montrer que le modèle Ms4Yah présente une DLT suite à l'application d'un protocole de conditionnement à haute fréquence, ce qui est confirmé par comparaison avec les différentes populations de réponses rencontrées chez les témoins (Tableau 8).

En effet, la population Ms4Yah présente une diminution significative de l'amplitude des EPSCs au cours du temps (test de Student : * $p < 0,05$) qui est différente d'une réponse stable rencontrée chez les témoins (test de Mann Whitney, $p < 0,05$ à partir de $t = 10$ minutes).

On observe également que, bien que les témoins PTP et le modèle Ms4Yah présentent une évolution des EPSCs différente en début d'enregistrement post-SHF, aucune différence significative n'a été trouvée. De plus, bien que la population PLT témoin et les Ms4Yah ne mettent pas en place la même forme de plasticité synaptique à long terme, avec une augmentation des EPSCs chez les témoins et une diminution pour le modèle. Cette différence n'est cependant pas significative à la fin de l'enregistrement. Dans les deux cas, l'absence de différence significative peut être due au fait qu'il y a peu de cellules enregistrées qui ont été classées dans ces deux populations témoins ($n = 3$ pour PTP et PLT).

Enfin, la dernière observation importante qui peut être faite sur ces expériences est que Ms4Yah présente le même profil de réponse que les témoins DLT avec un décours de réponse similaire et aucune différence significative. Cette diminution est plus faible chez le modèle Ms4Yah comparée à celle observée chez les témoins DLT (Tableau 8).

b. Comparaison Témoins et Ts3Yah

Le second modèle auquel nous avons eu accès a été Ts3Yah, un modèle possédant l'intervalle *Cstb-Prmt2* à l'état de trisomie, c'est-à-dire trois exemplaires de chaque gène compris dans cet intervalle. Nous avons donc voulu savoir si cette trisomie de l'intervalle *Cstb-Prmt2* entraînait une mise en place différente de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme.

L'application du protocole de stimulation haute fréquence non hébbien de type 3 x 100 Hz à 3 secondes par train sans dépolarisation du neurone postsynaptique induit une diminution des courants postsynaptiques excitateurs au cours du temps chez le modèle Ts3Yah. La réponse moyenne de toutes les cellules enregistrées chez le modèle Ts3Yah présente une diminution significative de l'amplitude des EPSCs (Figure 58 : moyenne de l'amplitude des EPSCs des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à l'amplitude moyenne avant l'application du protocole de conditionnement : $79 \pm 9,7\%$; 4 cellules sur 5, qui représentent 80% de la population de cellules enregistrées). La majeure partie des cellules enregistrées ont présenté un profil de réponse présentant une diminution et une seule cellule présentant une augmentation importante au cours de l'enregistrement. Au vu du faible nombre d'enregistrements et de l'homogénéité globale des réponses obtenues, nous avons décidé de réunir les enregistrements obtenus chez Ts3Yah et de les comparer à chaque population témoins individuellement comme ce qui a été fait avec Ms4Yah.

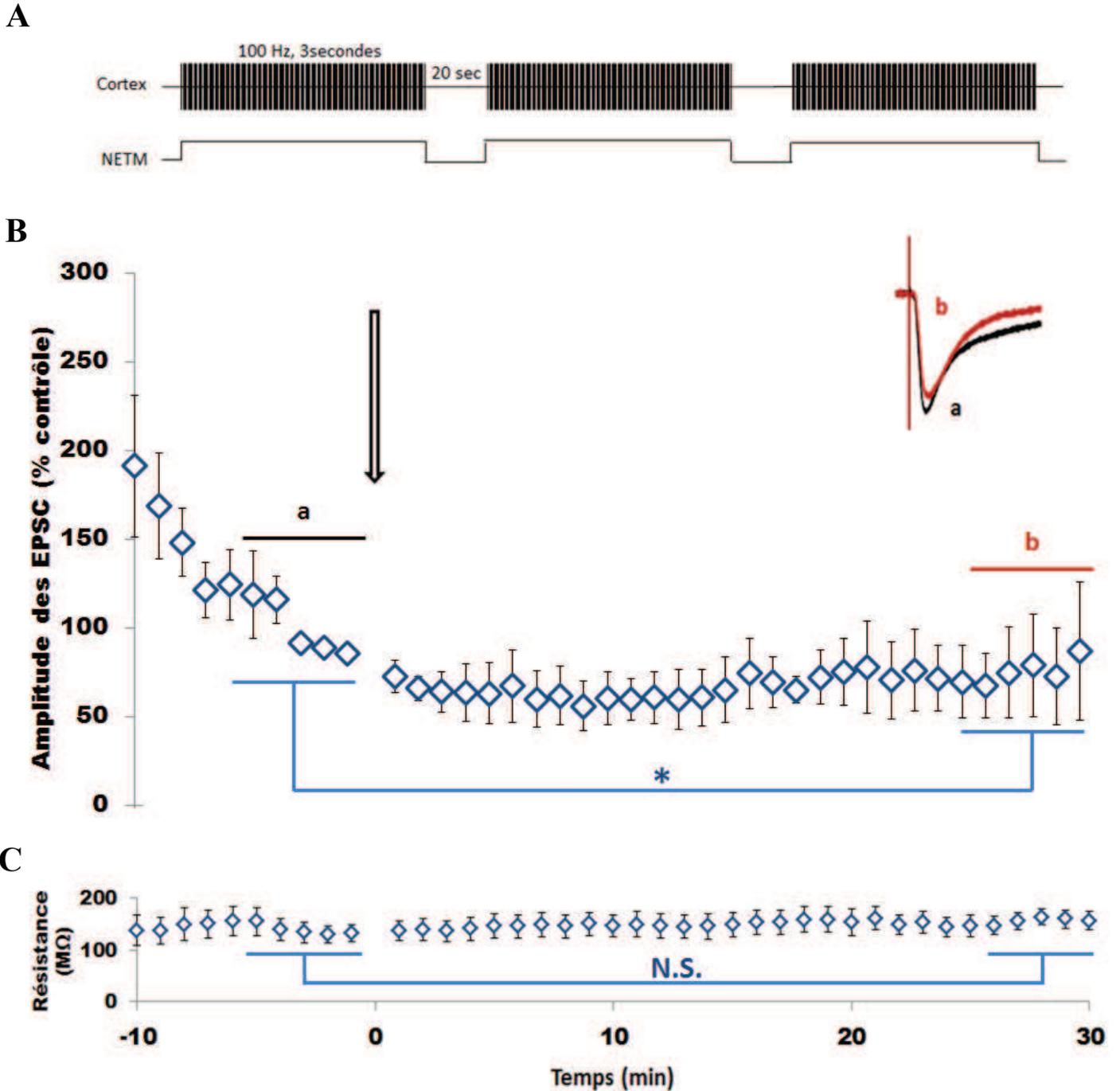


Figure 58 : *Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence chez le modèle Trisomique Ts3Yah.* A, représentation du protocole de stimulation haute fréquence appliqué au niveau des cellules pyramidales de la couche V du cortex somatosensoriel. B, Graphique montrant l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement à haute fréquence (flèche). La diminution en fin d'enregistrement («a+ b») est significative (*test de Mann Whitney* : $*p < 0,001$). C, graphique représentant l'évolution de la résistance des NETMs enregistrés chez le modèle Ts3Yah.

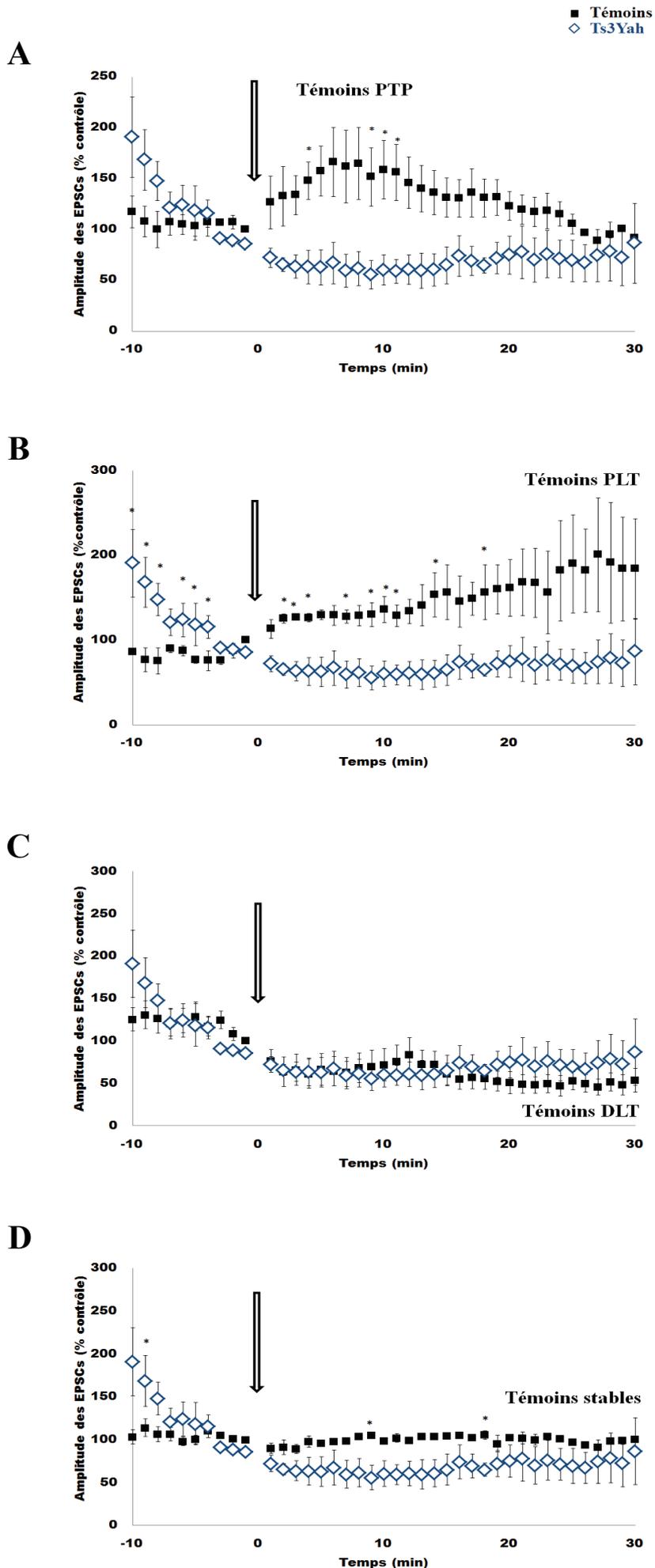


Figure 59 : Courbes comparatives représentant la plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence entre les différentes populations témoins et le modèle Ts3Yah. **A**, Evolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole SHF (flèche) chez la population PTP témoin et Ts3Yah. **B**, témoins PLT et Ts3Yah. **C**, témoins DLT et Ts3Yah. **D**, témoins stables et le modèle Ts3Yah. (Test de Mann Whitney : * $p < 0,05$).

Comme énoncé précédemment, les témoins ont présenté des populations de réponses différentes suite au protocole de conditionnement à haute fréquence. Nous avons donc comparé la réponse globale obtenue chez le modèle Ts3Yah, qui nous a paru homogène quant à la réponse cellulaire, à chaque population cellulaire de réponse obtenue chez les témoins individuellement (figure 58).

- **Comparaison entre la population Témoin PTP (n=3) et Ts3Yah (n=5) :**

La lignée Ts3Yah présente un profil de réponse différent de celui présenté par la population témoin PTP, les Ts3Yah présentent une diminution de l'amplitude des EPSCs suite à l'application du protocole SHF. Pour cette expérience, quatre points présentent une différence significative entre témoins PTP et Ts3Yah à t=4, t=9, t=10 et t=11 (Figure 59, A).

La population PTP témoin ne présente pas de différence significative de l'amplitude des EPSCs avant et après application du protocole de stimulation haute fréquence (Figure 53, D) contrairement aux Ts3Yah (Figure 59). Les témoins PTP semblent donc présenter un retour au niveau de base en fin d'enregistrement alors que Ts3Yah présente une DLT significative.

Cependant, bien qu'en fin d'enregistrement, la population PTP témoin présente une diminution de l'ordre de 10% qui est moins importante que celle rencontrée chez le modèle Ts3Yah (21%), aucune différence significative n'a été détectée entre cette population témoin et Ts3Yah pour la fin de l'enregistrement. On peut voir sur le graphique 12, A, que les derniers points des enregistrements apparaissent chez les témoins PTP et les Ts3Yah comme ayant des valeurs similaires. Les seules valeurs qui diffèrent au cours de cet enregistrement, entre témoins PTP et Ts3Yah, se trouvent au niveau où l'amplitude moyenne des EPSCs chez les témoins atteint son maximum de potentialisation (9, 10, 11 minutes).

- **Comparaison entre la population Témoin PLT (n=3) et Ts3Yah (n=5) :**

La réponse moyenne des cellules enregistrées chez le modèle Ts3Yah ne présente pas un profil de réponse similaire à celui retrouvé dans la population PLT des témoins. On n'observe cependant pas de différence significative entre ces deux lignées sur la fin de l'enregistrement (Figure 59, B). La population PLT témoin présente une différence significative de l'amplitude des EPSCs avant et après application du protocole de stimulation haute fréquence (Figure 53, C) de la même façon que Ts3Yah (Figure 59), or ces deux populations, ne diffèrent pas significativement l'une de l'autre malgré leur mise en place différente de plasticité synaptique à long terme.

Lorsque nous avons comparé la réponse Ts3Yah avec la population témoins présentant une potentialisation à long terme (PLT), nous avons observé des différences significatives pour certains points de l'enregistrement (10 points présentent une différence significative entre témoins PLT et Ts3Yah : à $t=2, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 14, 18$).

- **Comparaison entre la population Témoin DLT (n=6) et Ts3Yah (n=5) :**

Lorsque nous avons comparé la population DLT témoin et la réponse globale Ts3Yah nous avons pu observer que ces deux populations présentaient un profil de réponse identique avec une diminution constante de l'amplitude des EPSCs au cours du temps suite à l'application du protocole de conditionnement à haute fréquence, soit une DLT dans les deux cas (Figure 59, C). La réponse de DLT rencontrée chez Ts3Yah semble similaire à celle rencontrée dans la population témoins présentant une DLT, elle ne diffère pas significativement et les deux populations présentent le même profil de réponse au cours du temps ce qui est confirmé par des tests statistiques, cependant la diminution est plus importante chez les témoins (rapport post/pré : 40,9%) que chez le modèle Ts3Yah (rapport post/pré : 79%).

• **Comparaison entre la population Témoin stable (n=6) et Ts3Yah (n=5):**

La réponse témoin stable ne présente pas d'évolution particulière de l'amplitude des EPSCs au cours du temps contrairement à Ts3Yah qui présente une DLT.

Lorsque nous avons comparé la réponse Ts3Yah avec la population témoins présentant une réponse stable au cours du temps, nous avons observé une différence significative sur deux points de l'enregistrement à t=9 et t=18. Ts3Yah présente une différence significative entre pré-SHF et fin d'enregistrement ce qu'on n'observe pas chez les témoins stables et bien que le décours de leur réponse soit différent, les deux lignées ne présentent pas de différences significatives en fin d'enregistrement.

SHF			
	EPSCs Témoins	EPSCs Ts3Yah	Comparaison
Témoins PTP/Ts3Yah	augmentation sur 5 minutes puis retour au niveau de base (rapport pré/post SHF : 90,3%)	diminution continue, (pré/post SHF : 79%)	pas de différence significative
Témoins PLT/Ts3Yah	augmentation continue (rapport pré/post SHF : 227%)		pas de différence significative
Témoins DLT/Ts3Yah	diminution continue (rapport pré/post : 42,8%)		pas de différence significative, même profil de réponse
Témoins stables/Ts3Yah	stabilité de l'amplitude des EPSCs, pas de variation significative au cours de l'enregistrement par rapport aux mesures pré-SHF		pas de différence significative

Tableau 9 : tableau récapitulatif des comparaisons de l'évolution des EPSCs suite à un protocole SHF entre les différentes populations témoins et le modèle Ts3Yah. En bleu, le résultat d'intérêt de ces expériences : la plus grande population témoin est stable n'est pas différente de la population Ts3Yah (qui présente une DLT) en fin d'enregistrement. Ts3Yah et témoins DLT ont le même profil de réponse et ne sont pas différents.

RECAPITULATIF DES RESULTATS DE COMPARAISON ENTRE TEMOINS ET TS3YAH APRES UN PROTOCOLE SHF :

Les résultats présentés ci-dessus tendent à montrer que le modèle Ts3Yah présente une DLT suite à l'application d'un protocole de conditionnement à haute fréquence. Cependant, une conclusion nette sur la réponse de Ts3Yah ne peut pas être faite, même en comparaison avec les réponses témoins contrairement à ce qui a pu être observé chez Ms4Yah, en outre car Ts3Yah ne présente pas de différence significative avec la population témoin stable. La diminution chez les témoins DLT apparaît plus importante que chez le modèle Ts3Yah (Tableau 9), cependant ce modèle n'est différent statistiquement ni de la population témoin stable ni de la population témoin DLT, on ne peut pas être sûrs pour le moment de l'orientation exacte de la réponse Ts3Yah.

De plus, on peut voir sur la représentation de la réponse Ts3Yah (Figure 58) qu'il y a un manque d'homogénéité au niveau de l'enregistrement contrôle ($t=-10$ à $t=0$ minutes), en effet on observe une forte diminution de l'amplitude des EPSCs au cours de l'enregistrement contrôle qui doit être stable afin de pouvoir comparer le pré et le post protocole. Cette forte diminution peut être due au modèle Ts3Yah lui-même étant donné qu'on ne retrouve pas cette diminution au niveau de l'enregistrement contrôle chez les témoins. Il se peut également que le temps d'enregistrement contrôle soit trop faible, on peut voir sur le graphique de la figure 58 que les trois dernières minutes d'enregistrement semblent plus stables que le début de l'enregistrement contrôle. Ainsi, une augmentation du temps d'enregistrement contrôle de 10 à 20 minutes pourrait permettre d'atteindre une stabilité de l'enregistrement contrôle. De plus dans ce lot d'expériences, un trop faible nombre de cellules enregistrées chez le modèle (Ts3Yah : $n=5$) pourrait être à l'origine de cette variation. Les expériences de patchclamp étant compliquées à réaliser et les cellules à maintenir en vie lors de ces expériences peu d'enregistrements ont aboutis à un résultat probant. De plus la forte rigueur du tri et la multiplication des expériences (lignées testées, protocoles électrophysiologiques) sont également deux critères qui sont à l'origine de cette faible quantité de résultats. Une augmentation du nombre de cellules enregistrées chez ce modèle et dans les différentes populations témoins permettraient également d'obtenir un enregistrement contrôle plus stable ainsi que de valider l'orientation de nos résultats et de donner un sens aux résultats amphibologiques rencontrés dans cette partie (comparaison des Ts3Yah avec témoins PTP, PLT, stables).

b) La stimulation à basse fréquence

a. Comparaison Témoins et Ms4Yah

Nous avons appliqué le même protocole de stimulation à basse fréquence que chez les témoins chez le modèle Ms4Yah, il consiste en un protocole de stimulation basal à 0,1 Hz enregistré pendant 10 minutes, puis un protocole de conditionnement à basse fréquence est appliqué au niveau de la couche V du cortex somatosensoriel, il consiste en 400 stimulations appliquées à 1 Hz. Enfin le protocole basal à 0,1 Hz est de nouveau appliqué pendant 30 minutes. Ceci nous a permis d'observer l'impact de la monosomie de l'intervalle Cstb-Prmt2 sur la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme suite à ce protocole. Notamment, voir si ce modèle présentait ou non une augmentation de l'amplitude des EPSCs au cours de l'enregistrement, ce qui n'a jamais été observé dans nos expériences sur les souris témoins.

De la même façon que pour le protocole de stimulation à haute fréquence, ce protocole de conditionnement à basse fréquence a induit des réponses différentes chez les témoins. Trois populations cellulaires de réponses sont ressorties de cette expérience, une population témoin PTP, une population témoin stable et une population témoin DLT. Nous avons donc comparé la réponse obtenue sur les NETMs des Ms4Yah à chacune de ces populations.

L'application de ce protocole de conditionnement à basse fréquence a induit majoritairement une diminution significative de l'amplitude des EPSCs au cours du temps chez le modèle Ms4Yah (Figure 61 : amplitude moyenne de l'amplitude des EPSCs des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à l'amplitude moyenne avant l'application du protocole de conditionnement : $75,8 \pm 8,9\%$; 8 cellules sur 10, qui représentent 80% de la population de cellules enregistrées). Pour les autres cellules, 1 cellule a présenté une augmentation (soit 10% de l'ensemble des cellules enregistrées) et une dernière présentant une diminution suivie d'une augmentation. Etant donné la majorité de réponse en faveur d'une diminution et au vu du faible nombre de cellules enregistrées (n=10), nous avons décidé comme précédemment, de réunir les résultats obtenus chez le modèle Ms4Yah et de comparer cet ensemble aux différentes populations témoins trouvées.

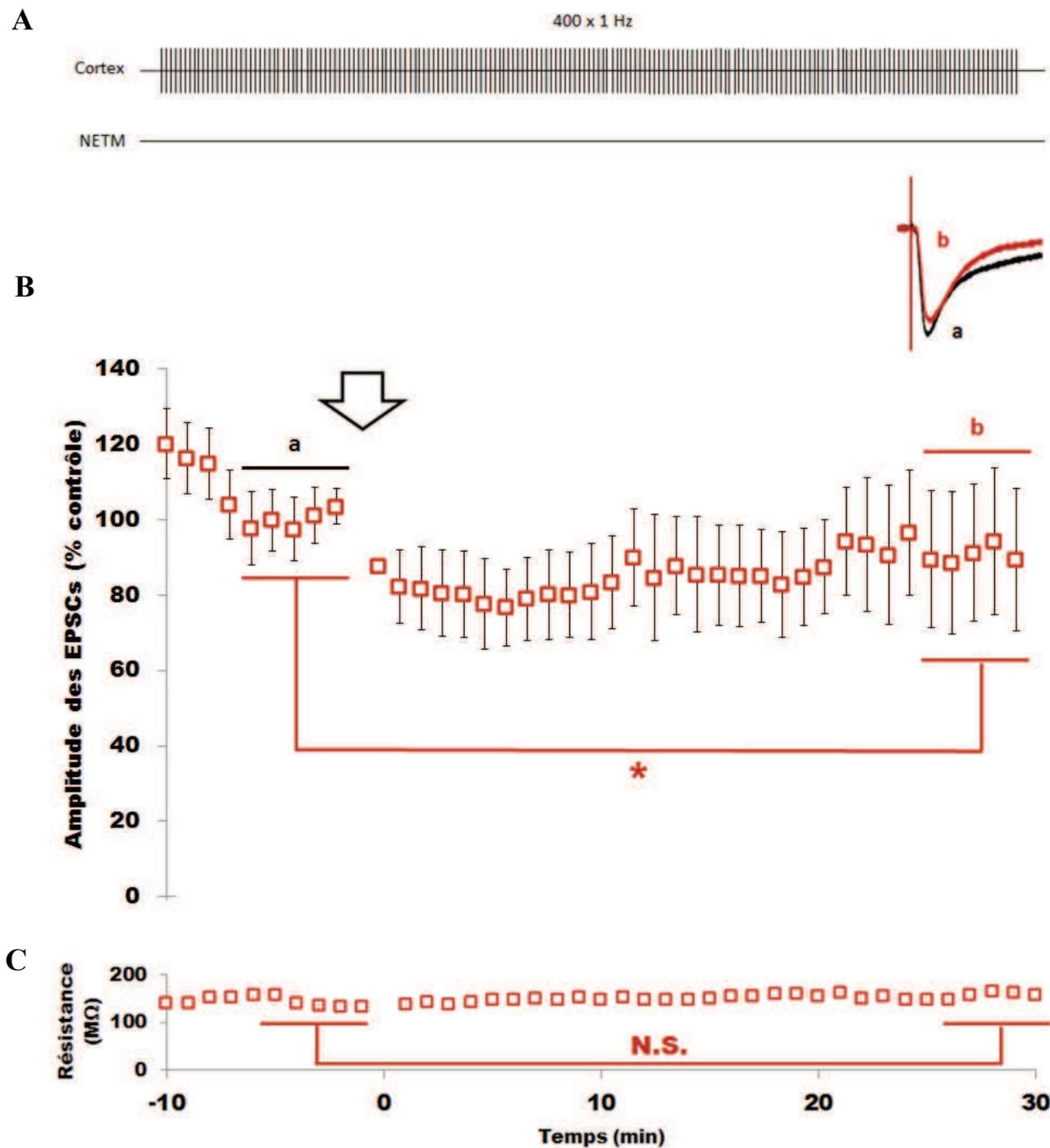
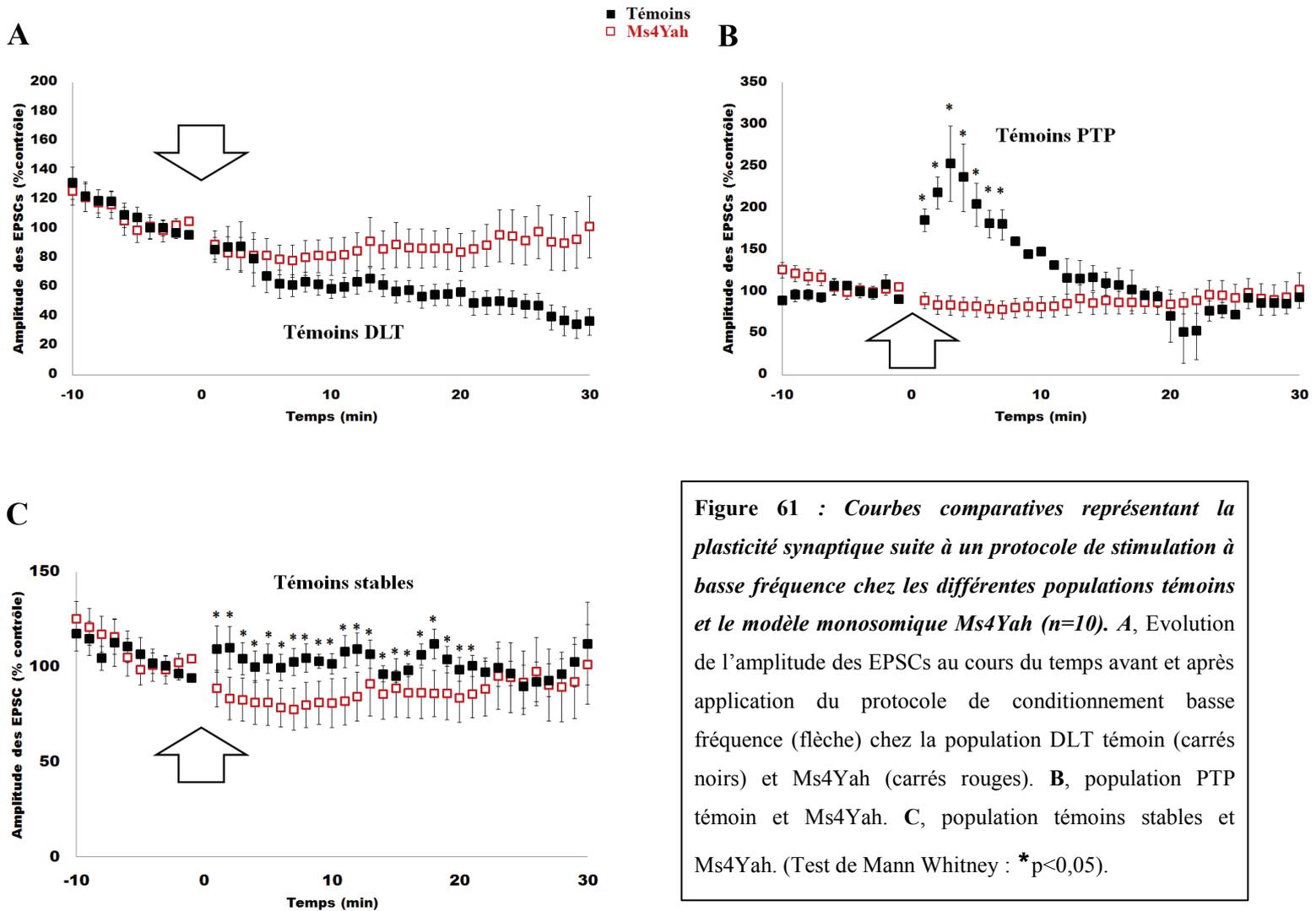


Figure 60 : Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à basse fréquence chez les souris monosomiques Ms4Yah. **A**, protocole de conditionnement à basse fréquence. **B**, Graphique montrant l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement à basse fréquence (flèche). le protocole induit une diminution significative des EPSCs : test de Student : * $p < 0,003$. En haut à droite de la figure, on peut voir des courants représentatifs représentant la moyenne des amplitudes de 5 traces appartenant à l'intervalle de temps « a » précédant l'application du protocole de conditionnement à basse fréquence, ainsi que l'amplitude moyenne enregistrée sur 5 traces lors des 5 dernières minutes de l'expérience (« b »). **C**, graphique représentant l'évolution de la résistance des NETMs enregistrés chez le modèle Ms4Yah, elle n'est pas différente significativement entre le début et la fin de l'expérience (N.S. : Non Significatif).

Nous avons montré que les témoins répondaient également en mettant en place différents types de réponses suite au protocole SBF. Nous avons comparé la réponse globale obtenue chez les Ms4Yah à chacune de ces populations comme cela a été fait pour le protocole de stimulation à haute fréquence.



- **Comparaison entre la population Témoin DLT (n=10) et Ms4Yah (n=10):**

La réponse des deux lignées présente un profil identique avec une diminution constante au cours de l'enregistrement suite à l'application du protocole de conditionnement à basse fréquence (Figure 61, A). En outre, n'avons pas observé de réponse différente significativement au cours de l'enregistrement entre les deux lignées. La population DLT témoin et la réponse globale Ms4Yah présentent un profil de réponse identique.

- **Comparaison entre la population Témoin PTP (n=2) et Ms4Yah (n=10) :**

Graphiquement, Ms4Yah présente un profil de réponse différent de celui rencontré chez la population PTP témoin en début d'enregistrement suite à l'application du protocole de conditionnement à basse fréquence et un profil semblable en fin d'enregistrement (Figure 61, B). En effet, alors que les témoins présentent une augmentation lors des 3 premières minutes d'enregistrement suite à l'application du protocole SBF puis une diminution de l'amplitude des EPSCs, le modèle Ms4Yah présente quant à lui une diminution constante suite à l'application de ce même protocole. On observe une différence significative lors des 7 minutes suivant l'application de conditionnement à basse fréquence, correspondant au moment où la population témoin PTP présente sa plus forte augmentation de l'amplitude des EPSCs avant qu'elle ne retourne au niveau basal.

- **Comparaison entre la population Témoin stable (n=8) et Ms4Yah (n=10):**

Lorsqu'on compare la diminution mise en place par les Ms4Yah avec la réponse de la population témoin présentant une réponse stable, on observe une différence significative de la réponse lors des 20 minutes suivant le protocole de conditionnement à basse fréquence. En revanche, la réponse globale de la lignée Ms4Yah ne diffère pas significativement de la réponse témoin stable en fin d'enregistrement.

SBF			
	EPSCs Témoins	EPSCs Ms4Yah	Comparaison
Témoins PTP/Ms4Yah	augmentation sur 3 minutes puis retour au niveau de base (pré/post SBF : 89%)	diminution continue, (pré/post SBF : 75,8%)	différence significative sur les 7 premières minutes post-SHF
Témoins DLT/Ms4Yah	diminution continue (pré/post SBF : 41,5%)		pas de différence significative, même profil de réponse
Témoins stables/Ms4Yah	stabilité de l'amplitude des EPSCs, pas de variation significative au cours de l'enregistrement par rapport aux mesures pré-SHF (pré/post SBF : 98,4%)		<u>lors des 20 premières minutes d'enregistrement post-SBF les deux populations diffèrent significativement, mais sont semblables en fin d'enregistrement</u>

Tableau 10 : tableau récapitulatif des comparaisons de l'évolution des EPSCs suite à un protocole SBF entre les différentes populations témoins et le modèle Ms4Yah. En bleu, le résultat d'intérêt de ces expériences : la plus grande population témoin est stable est différente significativement de la population Ms4Yah seulement sur les 20 premières minutes d'enregistrement post-SBF.

Pour ce type de protocole à basse fréquence, Ms4Yah, bien qu'il présente une **mise en place** (début de l'enregistrement post-SBF) de la réponse significativement différente par rapport aux témoins stables, semble revenir à une amplitude des EPSCs équivalente à la population témoin stable à la fin de l'enregistrement. Bien que la fin de l'enregistrement chez Ms4Yah soit significativement différent comparé au pré-protocole, son profil semble correspondre à celui présenté par les témoins stables en fin d'enregistrement. Le point intéressant ici c'est que cette différence semble n'apparaître qu'au cours des 20 minutes suivant l'application du protocole de conditionnement (Tableau 10).

Les résultats présentés par Ms4Yah suite à l'application du protocole de conditionnement à basse fréquence ne semblent pas présenter de différence avec ceux rencontrés chez les différentes populations de témoins en ce qui concerne la fin de l'enregistrement. Ce qui est intéressant en ce qui concerne l'impact de la stimulation à basse fréquence sur la mise en place de la plasticité synaptique à long terme chez le modèle Ms4Yah, c'est que la mise en place de cette diminution semble différente entre le modèle et la population témoins stables mais seulement sur une période de temps courte. Il semblerait que le modèle Ms4Yah mette en place une forme de plasticité synaptique à court terme (<20 minutes) qui est significativement différente de celle présentée par une population témoin stable, cette forme de plasticité pourrait être appelée une dépression post tétanique (DPT) ou une dépression à court terme.

b. Comparaison Témoins et Ts3Yah

L'application de ce protocole de conditionnement à basse fréquence a induit principalement une diminution significative de l'amplitude des EPSCs au cours du temps chez le modèle Ts3Yah (Figure 62 : amplitude moyenne de l'amplitude des EPSCs des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à l'amplitude moyenne avant l'application du protocole de conditionnement : $45 \pm 4,4\%$; 3 cellules sur 4, qui représentent 75% de la population de cellules enregistrées). Toutes les cellules enregistrées, soit 4 cellules, ont présenté un profil de réponse présentant une diminution avec un profil de réponse similaire, une seule a présenté une augmentation de l'amplitude des EPSCs suivie d'une importante diminution. Etant donné la majorité de réponse en faveur d'une diminution et au vu du faible nombre de cellules enregistrées (n=4), nous avons décidé comme pour les autres analyses, de réunir les résultats obtenus chez le modèle Ts3Yah et de comparer cet ensemble aux différentes populations témoins trouvées.

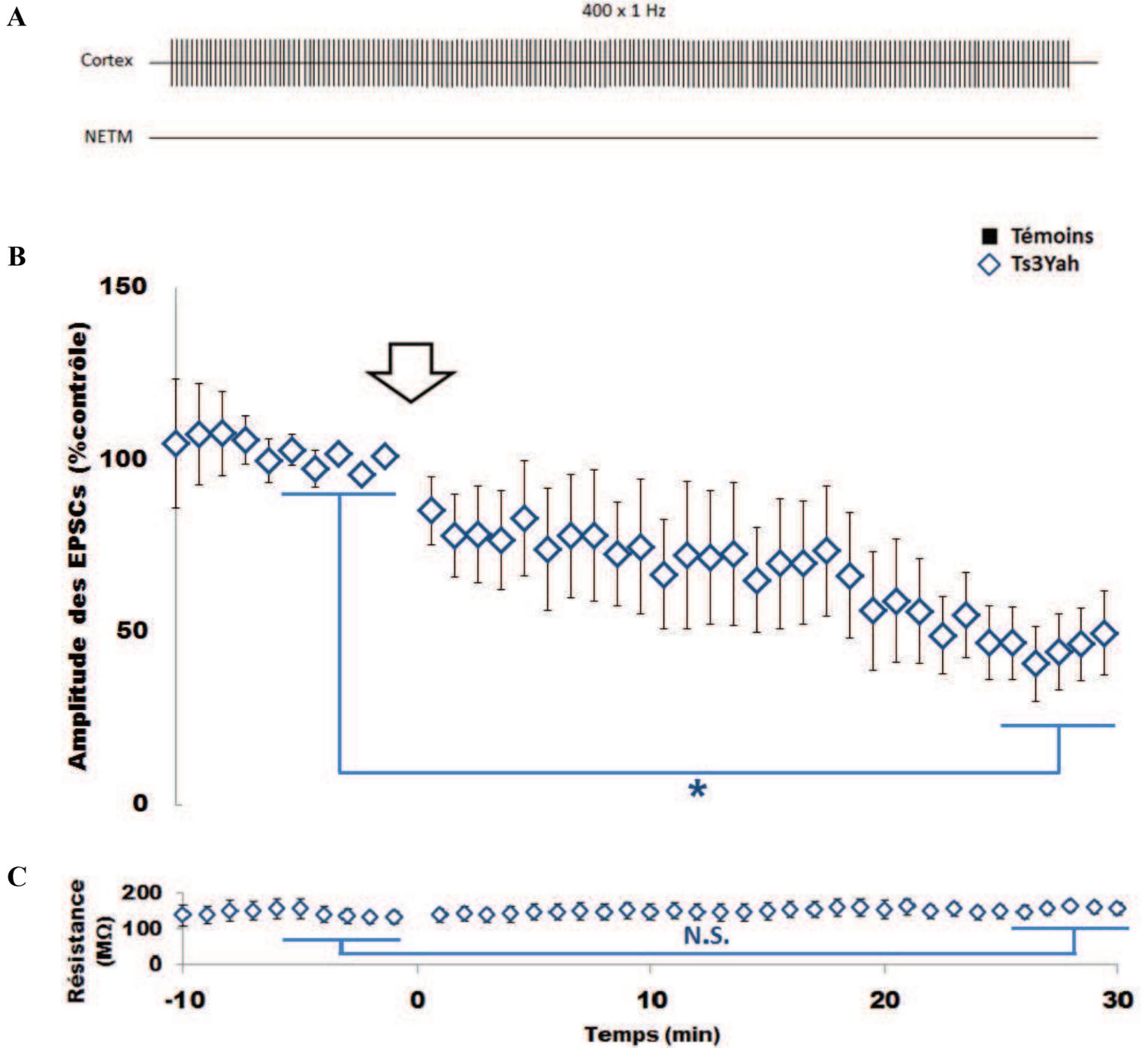
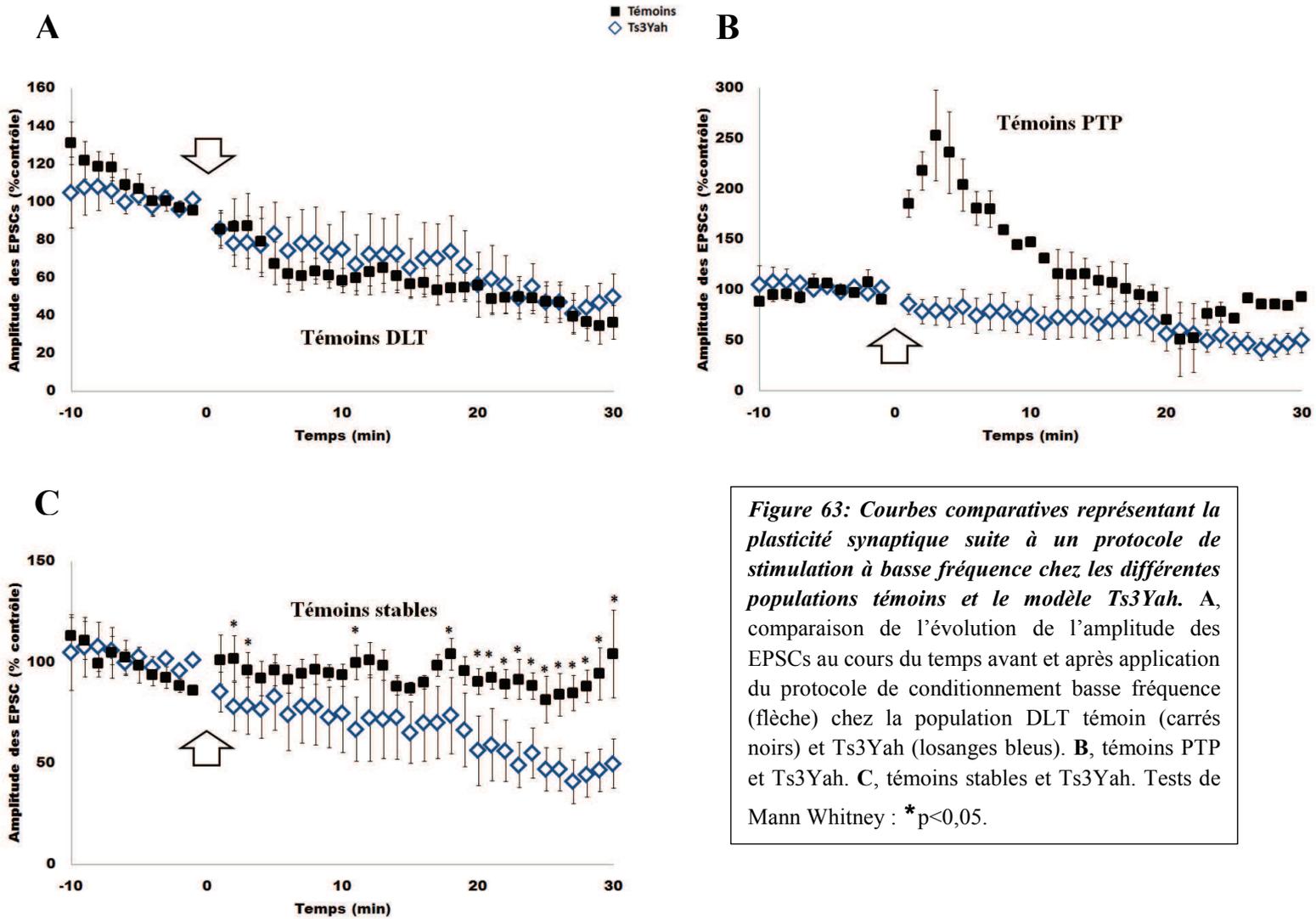


Figure 62 : *Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à basse fréquence chez les souris Ts3Yah.* **A**, protocole de conditionnement à basse fréquence. **B**, Graphique montrant l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement à basse fréquence (flèche). La diminution des EPSCs au cours de l'enregistrement est significative (test de Mann Whitney : $*p < 0,0001$). **C**, graphique montrant l'évolution de la résistance au cours du temps, il n'y a pas de modification significative de la résistance entre le début et la fin de l'enregistrement (N.S. : Non Significatif).

Nous avons également comparé la réponse moyenne du modèle Ts3Yah avec chaque population de réponse individuellement suite au protocole de conditionnement à basse fréquence.



*Figure 63: Courbes comparatives représentant la plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à basse fréquence chez les différentes populations témoins et le modèle Ts3Yah. A, comparaison de l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement basse fréquence (flèche) chez la population DLT témoin (carrés noirs) et Ts3Yah (losanges bleus). B, témoins PTP et Ts3Yah. C, témoins stables et Ts3Yah. Tests de Mann Whitney : * $p < 0,05$.*

- **Comparaison entre la population Témoin DLT (n=10) et Ts3Yah (n=4) :**

La population DLT témoin et la réponse globale Ts3Yah présentent un profil de réponse identique avec une diminution constante au cours de l'enregistrement (Figure 63, A), nous n'avons pas observé de réponse différente significativement au cours de l'enregistrement.

La population DLT témoin présente une différence significative de l'amplitude des EPSCs avant, comparée à après application du protocole de stimulation basse fréquence (Figure 63, B) de la même façon que Ts3Yah (Figure 62). La DLT rencontrée chez les Ts3Yah est donc comparable à celle rencontrée chez les témoins. On peut en outre observer la même évolution dans la mise en place de la réponse au cours du temps pour les témoins DLT et Ts3Yah (Figure 63, A).

- **Comparaison entre la population Témoin PTP (n=2) et Ts3Yah (n=4) :**

Graphiquement, Ts3Yah semble présenter un profil de réponse différent de celui rencontré chez la population PTP témoin en début d'enregistrement suite à l'application du protocole de conditionnement à basse fréquence. La population témoin PTP présente une augmentation de l'amplitude des EPSCs sur 3 minutes suivie d'une diminution, alors que Ts3Yah présente une diminution continue de l'amplitude des EPSCs. Cependant les analyses statistiques ne montrent pas de différence au cours de l'enregistrement post-SBF entre les deux lignées (Figure 63, B). Il faut cependant être prudent quant aux conclusions sur ce résultat car le nombre d'enregistrements pour les deux parties reste très faible (témoins PTP : n=2 ; Ts3Yah : n=4).

- **Comparaison entre la population Témoin (n=8) stable et Ts3Yah (n=4):**

Lorsqu'on compare la réponse globale des Ts3Yah avec la réponse de la population témoin présentant une réponse stable, on observe une différence significative de la réponse lors des 12 dernières minutes d'enregistrement à t=20 à 30) (Figure 63, C). Contrairement à ce qui est trouvé chez le modèle Ms4Yah (Figure 61, C) pour ce type de protocole en

comparaison avec les témoins stables, cette fois ce n'est plus le début de l'enregistrement qui diffère suite à l'application du protocole de conditionnement, mais la fin. On ne retrouve pas ici le cas d'un décours différent entre témoins et modèle Ms4Yah pour la mise en place d'une forme de plasticité à court terme (ne durant pas plus de 20 minutes), mais une mise en place précoce similaire, avec une orientation finale de la plasticité à long terme différente (Figure 63, C).

SBF			
	EPSCs Témoins	EPSCs Ts3Yah	Comparaison
Témoins PTP/Ts3Yah	augmentation sur 3 minutes puis retour au niveau de base (pré/post SBF : 89%)	diminution continue, (pré/post SBF : 45%)	pas de différence significative
Témoins DLT/Ts3Yah	diminution continue (pré/post SBF : 41,5%)		pas de différence significative, même profil de réponse
Témoins stables/Ts3Yah	stabilité de l'amplitude des EPSCs, pas de variation significative au cours de l'enregistrement par rapport aux mesures pré-SHF (pré/post SBF : 98,4%)		<u>lors des 12 dernières minutes d'enregistrement post-SBF les deux populations différent significativement</u>

Tableau 11 : tableau récapitulatif des comparaisons de l'évolution des EPSCs suite à un protocole SBF entre les différentes populations témoins et le modèle Ts3Yah. En bleu, le résultat d'intérêt de ces expériences : la plus grande population témoin est stable et est différente significativement de la population Ts3Yah seulement sur les 12 dernières minutes d'enregistrement post-SBF.

Le protocole de conditionnement à basse fréquence ne semble pas induire de différence majeure entre le modèle Ts3Yah et les différentes populations témoins. Cependant il est intéressant de noter que ce modèle diffère lorsqu'on le compare à la population stable des témoins. En effet, on a pu observer que lorsqu'on applique ce protocole à basse fréquence, le modèle Ts3Yah met en place une forme de plasticité à long terme qui n'est pas une forme stable comme celle des témoins, mais induit une forte diminution de l'amplitude des EPSCs, diminution qui est du même ordre que celle rencontrée chez les témoins DLT (Tableau 11).

Pour ce type de protocole à basse fréquence, contrairement à Ms4Yah qui présente une différence significative par rapport aux témoins stables en début d'enregistrement, Ts3Yah présente quant à lui une réponse différente significativement en fin d'enregistrement. Chez

Ms4Yah ce type de réponse suggère une mise en place différente par rapport aux témoins stables d'une forme de plasticité synaptique à court terme (<20 minutes), en outre ici, une dépression post-tétanique (DPT). Contrairement à cela, Ts3Yah semble mettre en place une forme de plasticité à court terme similaire à celle rencontrée chez cette population de témoins stables mais termine par la mise en place d'une forme de plasticité synaptique à long terme différente, une DLT identique à celle retrouvée dans la population témoin DLT.

	SHF	SBF
Témoins/Ms4Yah	Ms4Yah met en place une DLT significativement différente des témoins stables mais présentant le même profil de réponse que les témoins DLT	Ms4Yah comparé à la population témoin stable met en place une forme de plasticité synaptique à court terme : une dépression post-tétanique (DPT). Ce modèle n'est pas différent significativement des témoins stables en fin d'enregistrement.
Témoins/Ts3Yah	Ts3Yah présente une diminution de l'amplitude des EPSCs mais n'est différent d'aucune des populations témoins	Ts3Yah met en place une DLT différente significativement de la réponse témoin stable mais identique à celle des témoins DLT.

Tableau 12 : tableau récapitulatif de l'effet des protocoles SHF et SBF sur les modèles en comparaison aux témoins.

En conclusion, suite à l'application d'un protocole de conditionnement à haute fréquence, si on compare la réponse Ms4Yah aux différentes réponses rencontrées chez les témoins, on peut remarquer que ce modèle présente une DLT significative notamment lorsqu'il est comparé à la population témoins présentant une réponse stable au cours du temps. En ce qui concerne le modèle Ts3Yah, cette réponse est moins nette, il y a une diminution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps suite à ce même protocole, mais cette réponse est indifférenciable de celle des populations témoins DLT et stable (Tableau 12). Pour ce qui est du protocole de stimulation à basse fréquence, lorsque les deux modèles ont été comparés à la population témoin stable, il en est ressorti deux résultats bien distincts. Le modèle Ms4Yah présentait une diminution de l'amplitude des EPSCs en début d'enregistrement, suite à ce protocole, qui était significativement différente de la réponse stable des témoins, qui retournait en fin d'enregistrement à une réponse équivalente à celle des témoins stables.

Ms4Yah semble donc présenter une forme de plasticité à court terme différente d'une réponse stable mais pas de plasticité à long terme pour ce type de protocole de conditionnement, une DPT (Dépression Post-Tétanique). Contrairement à cette forme de réponse, Ts3Yah a présenté un profil totalement différent. Avec une réponse précoce au protocole de conditionnement à basse fréquence proche de celle présentée par la population témoin stable mais avec, en fin d'enregistrement, une diminution importante de l'amplitude des EPSCs significativement différente de la réponse rencontrée chez les témoins stables. Ts3Yah met en place une plasticité synaptique à long terme, une DLT (Tableau 12).

C. Les Protocoles hebbiens (avec dépolarisation du neurone postsynaptique)

Avec les deux protocoles utilisés lors de nos expériences (SHF et SBF) nous avons obtenu majoritairement chez les témoins des réponses stables et de dépression. Comme présenté en introduction, les résultats concernant la plasticité synaptique corticostriatale restent mitigés notamment car ils impliquent des lieux de stimulation ou protocoles différents et variés. Certaines études utilisent notamment des protocoles de type hebbien pour induire des formes de plasticité différentes. Nous avons donc voulu tester ce type de protocole afin d'observer leur effet sur la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme et pour voir si nous parvenions à obtenir notamment une augmentation de l'amplitude des EPSCs (une potentialisation à long terme), plutôt qu'une diminution ou une réponse stable. Donc sans changer de localisation de stimulation et d'enregistrement nous avons appliqué ce type de protocoles afin d'observer leurs effets.

5. 3 x 100 Hz, 3 secondes par train, dépolarisation à -20 mV pendant 49 secondes

L'application du protocole de stimulation haute fréquence de type 3 x 100 Hz à 3 secondes par train avec une dépolarisation à -20 mV sur la durée du protocole induit chez les témoins une augmentation entre 0 et 20 minutes d'enregistrement suite au protocole SHF suivie d'une diminution de l'amplitude des courants après 20 minutes et jusqu'à la fin de l'enregistrement à 30 minutes. Ce phénomène est appelé potentialisation post-tétanique (Figure 64 : amplitude moyenne des EPSCs entre 10 et 15 minutes d'enregistrement après le protocole de conditionnement par rapport à la moyenne des amplitudes des EPSCs avant le protocole de conditionnement : $135,7 \pm 2\%$; amplitude moyenne des EPSCs lors des 5

dernières minutes d'enregistrement après le protocole de conditionnement par rapport à la moyenne des amplitudes des EPSCs avant le protocole de conditionnement : $83,8 \pm 3,6\%$; $n=6$). Ces résultats correspondant à la moyenne de toutes les cellules enregistrées sachant que pour ce protocole il y en a 6, il n'y a pas eu de séparation de population de réponses ici.

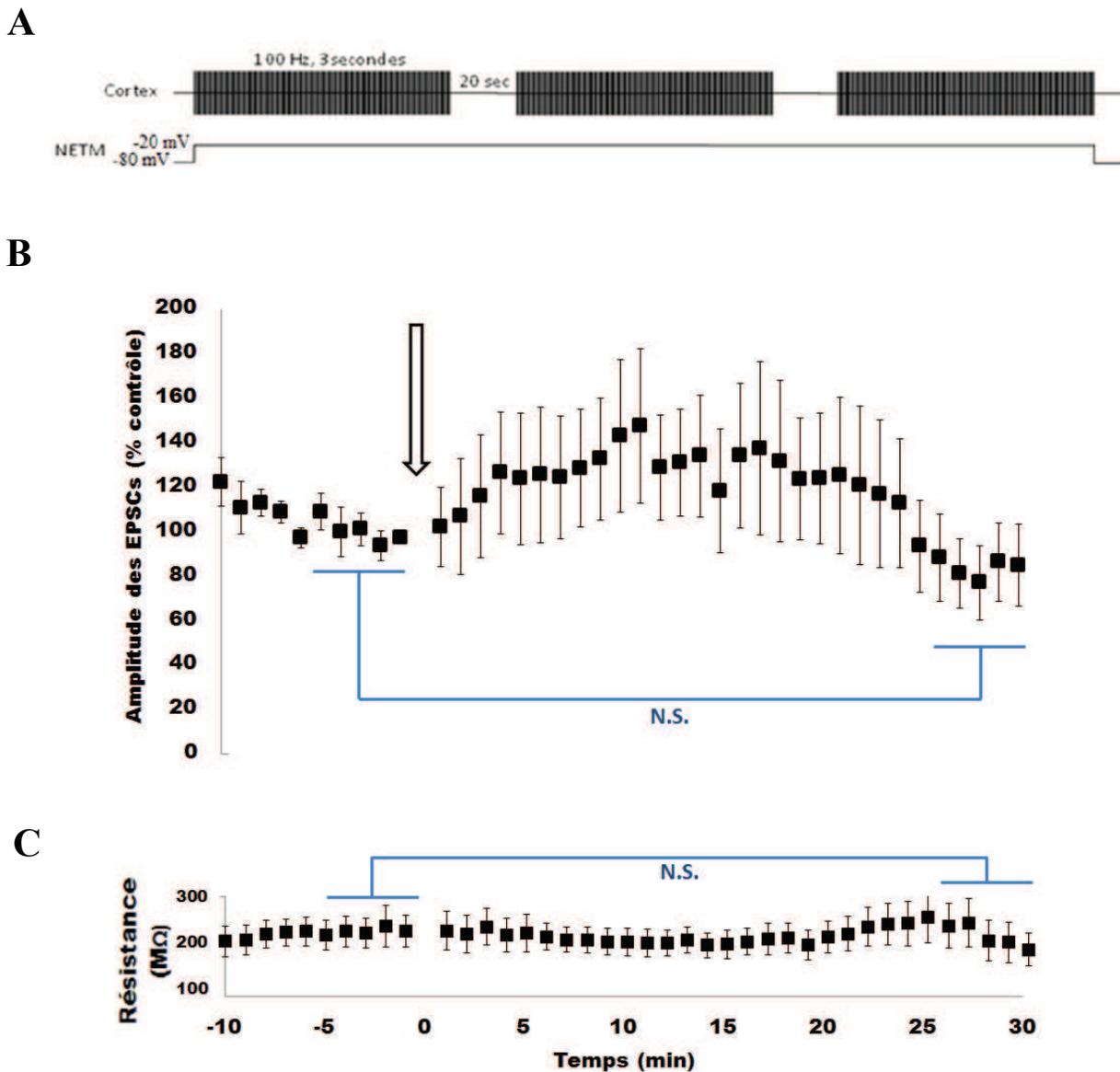


Figure 63 : plasticité synaptique corticostriatale suite à l'application du protocole de stimulation haute fréquence à 3×100 Hz, 3 secondes par train, avec une dépolarisation à -20 mV pendant 49 secondes. A, protocole appliqué. B, graphique correspondant à une moyenne des réponses des cellules enregistrées au niveau de NETMs chez des souris témoins, la diminution observée suite à l'application du protocole n'est pas significative (Test de Mann Whitney : $p > 0,05$, N.S. : Non Significatif). C, graphique présentant la résistance enregistrée au cours du temps la résistance ne varie pas de façon significative au cours du temps (N.S. : Non Significatif).

6. 3 x 100 Hz, 3 secondes par train, dépolarisation à -20 mV pendant 3 secondes

Nous avons testé un autre protocole de 3 x 100 Hz à 3 secondes par train avec une dépolarisation à -20 mV imposée sur 3 fois 3 secondes par train, car nous avons estimé qu'une dépolarisation sur 49 secondes était trop longue par rapport à ce qui peut être rencontré dans la littérature. Nous avons obtenu une forte diminution de l'amplitude des EPSCs au cours de l'enregistrement qui est significative et dont les valeurs se stabilisent en fin d'enregistrement (Figure 64 : amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne pré SHF : $46 \pm 1,5\%$; n=5). Cette diminution semble en accord avec le résultat globale du premier protocole de conditionnement à haute fréquence non hebbien ; 3x100 Hz, trains de 3 secondes séparés de 20 secondes, sans dépolarisation du neurone postsynaptique (Figure 52).

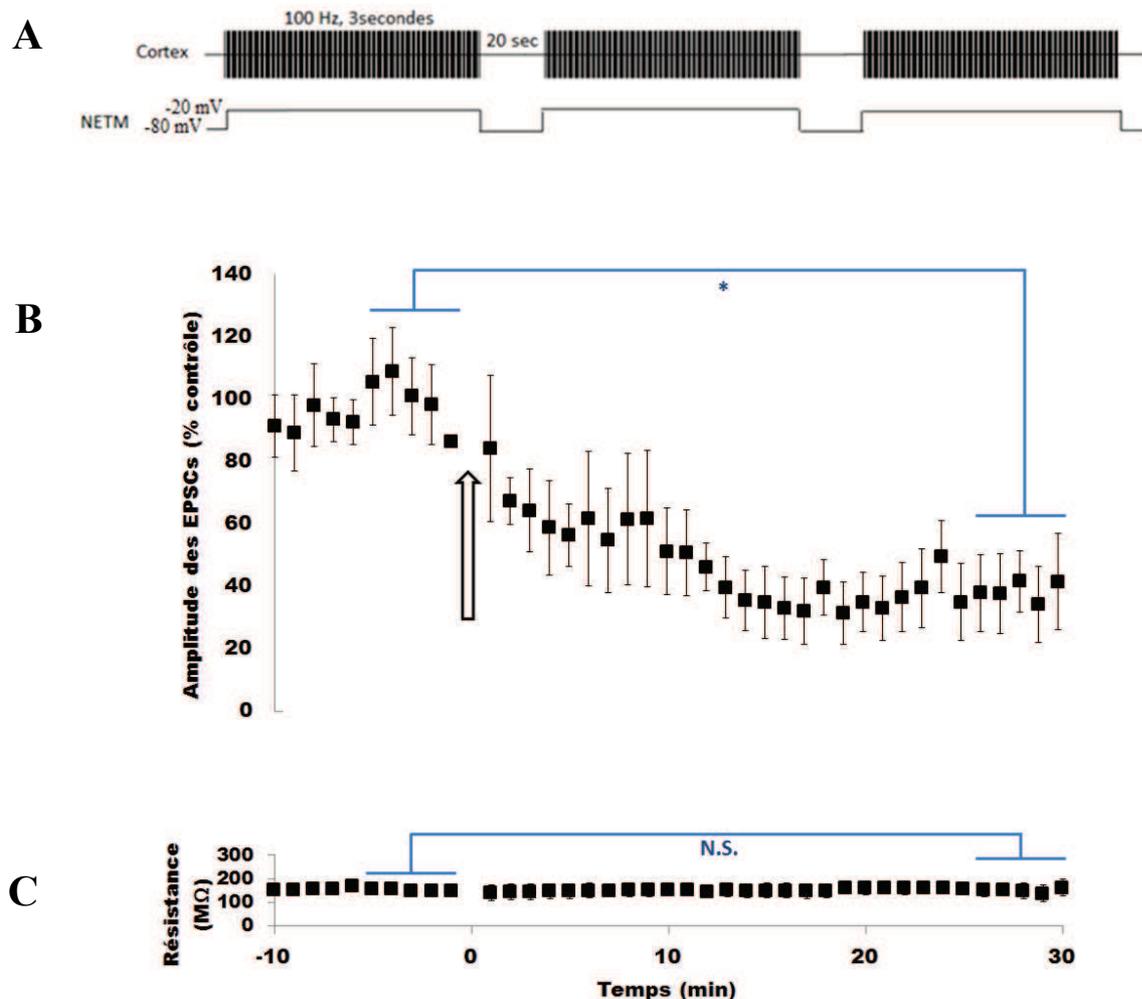


Figure 64 : *plasticité synaptique corticostriatale suite à l'application du protocole de stimulation haute fréquence à 3x100 Hz, 3 secondes par train, avec une dépolarisation à -20 mV sur 3 secondes*. A, Protocole appliqué. B, graphique correspondant à l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps, avant puis après application du protocole (flèche) de stimulation à haute fréquence le protocole induit une diminution significative (Test de Mann Whitney : *p<0,05). C, évolution de la résistance, changement non significatif (N.S.).

7. 3 x 100 Hz, 1 seconde par train, dépolarisation à -10 mV pendant 1 seconde

Le troisième protocole testé est un protocole comprenant des trains de stimulation plus courts, 3 x 100 Hz à 1 seconde par train avec une dépolarisation à -10 mV imposée sur 3 fois 1 seconde. Le choix de diminution du temps d'application des trains de stimulation provient du fait que nous avons observé une diminution de l'amplitude des EPSCs au cours de l'application de ce protocole sur 3 secondes. Ce type de protocole a induit diminution significative de l'amplitude des EPSCs (amplitude moyenne des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à la moyenne pré SHF : $78,8 \pm 1,9\%$; n=5).

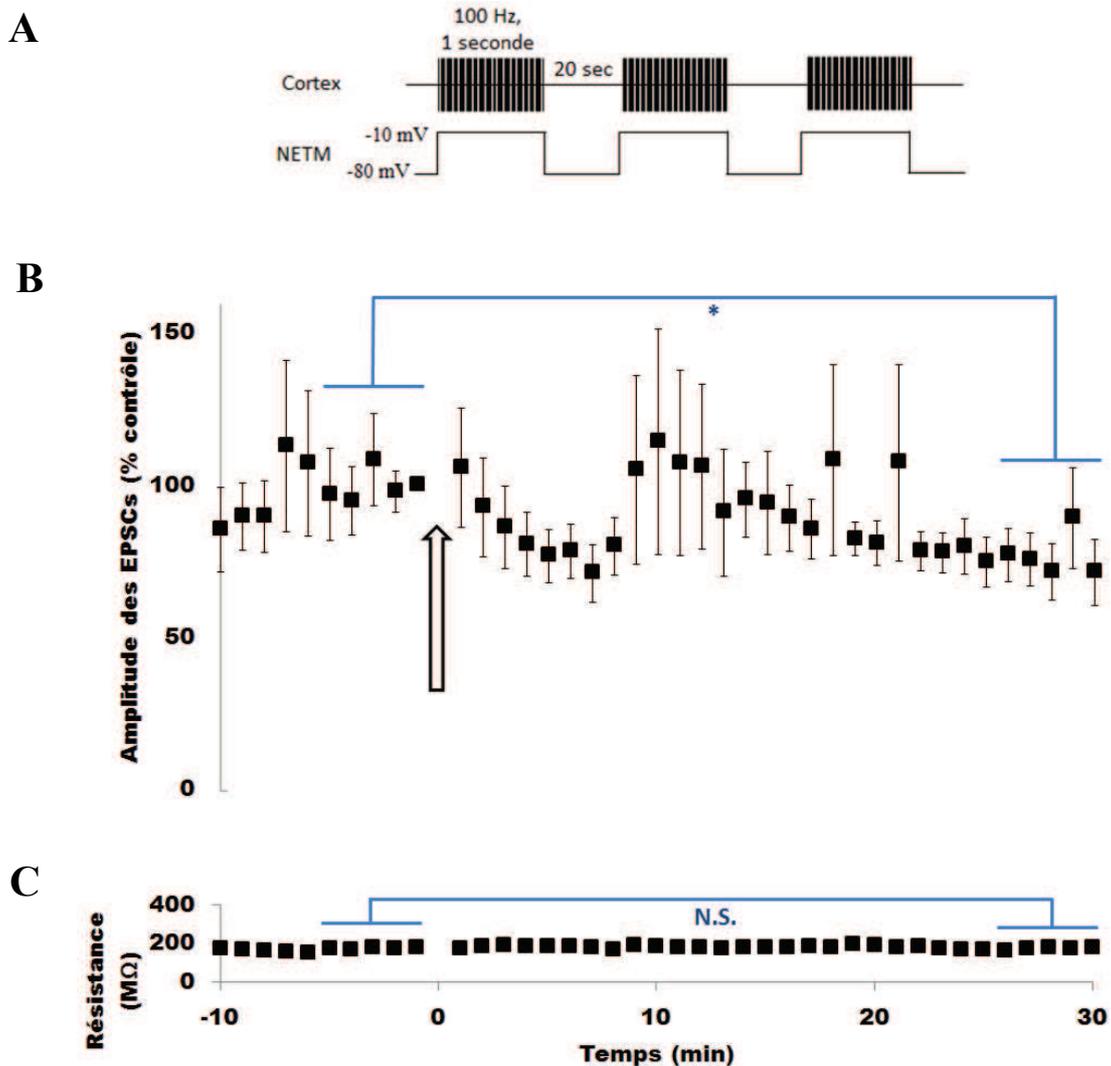


Figure 65 : *plasticité synaptique corticostriatale suite à l'application du protocole de stimulation haute fréquence à 3x100 Hz, 1 seconde par train, avec une dépolarisation à -10 mV sur 3x1 seconde*. **A**, protocole appliqué. **B**, graphique correspondant à l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps, avant puis après application du protocole (flèche) de stimulation à haute fréquence. Ce protocole induit une diminution significative de l'amplitude des EPSCs enregistrés (Test de Mann Whitney : $p < 0,05$). **C**, évolution de la résistance au cours de l'enregistrement, pas de variation significative (Test de Mann Whitney : $p > 0,05$; N.S. : Non Significatif).

D. Impact du magnésium sur la plasticité corticostriatale à long terme

Un autre facteur influençant l'orientation de la plasticité synaptique à long terme est la modulation de la présence de magnésium notamment dans le milieu extracellulaire. Il a été montré que le magnésium avait une influence sur l'orientation de la plasticité synaptique à long terme (Calabresi et al., 1997 ; Di Filippo et al., 2009). Nous avons voulu savoir si la présence de magnésium jouait un rôle dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique. Nous avons donc testé le protocole non hebbien à 3x100 Hz à 3 secondes par train séparés de 20 secondes (Figure 67, A), avec magnésium pendant les 5 premières minutes d'enregistrement avec un protocole basal puis sans magnésium pour les 5 minutes suivantes et enfin sans magnésium toujours pour les 30 minutes d'enregistrement après application de ce protocole (Figure 67, C). Cette expérience a montré que chez les témoins, la suppression du magnésium induit une augmentation non significative de l'amplitude des EPSCs au cours de l'enregistrement du protocole de stimulation basal à 0,1 Hz (Figure 67, C **a/b** : amplitude moyenne des EPSCs des 5 dernières minutes de l'enregistrement par rapport aux 5 premières basales : $105 \pm 2,8 \%$, $n=7$). Lorsque le protocole de stimulation haute fréquence a été appliqué, cela a induit une diminution significative de l'amplitude des EPSCs au cours du temps d'enregistrement (Figure 67, C **b/c** : amplitude moyenne des EPSCs lors des 5 dernières minutes d'enregistrement par rapport à l'amplitude moyenne des EPSCs des 5 dernières minutes de l'enregistrement basal : $67,5 \pm 3,2\%$; $n=7$). Dans les expériences menées chez les souris témoins avec du magnésium le rapport post/pré est de 84,7% ($n=17$), soit une diminution moins importante que celle qui est trouvée lors des expériences sans magnésium. Lorsqu'on compare les 5 dernières minutes d'enregistrement entre les expériences avec magnésium et sans magnésium, on obtient une différence significative.

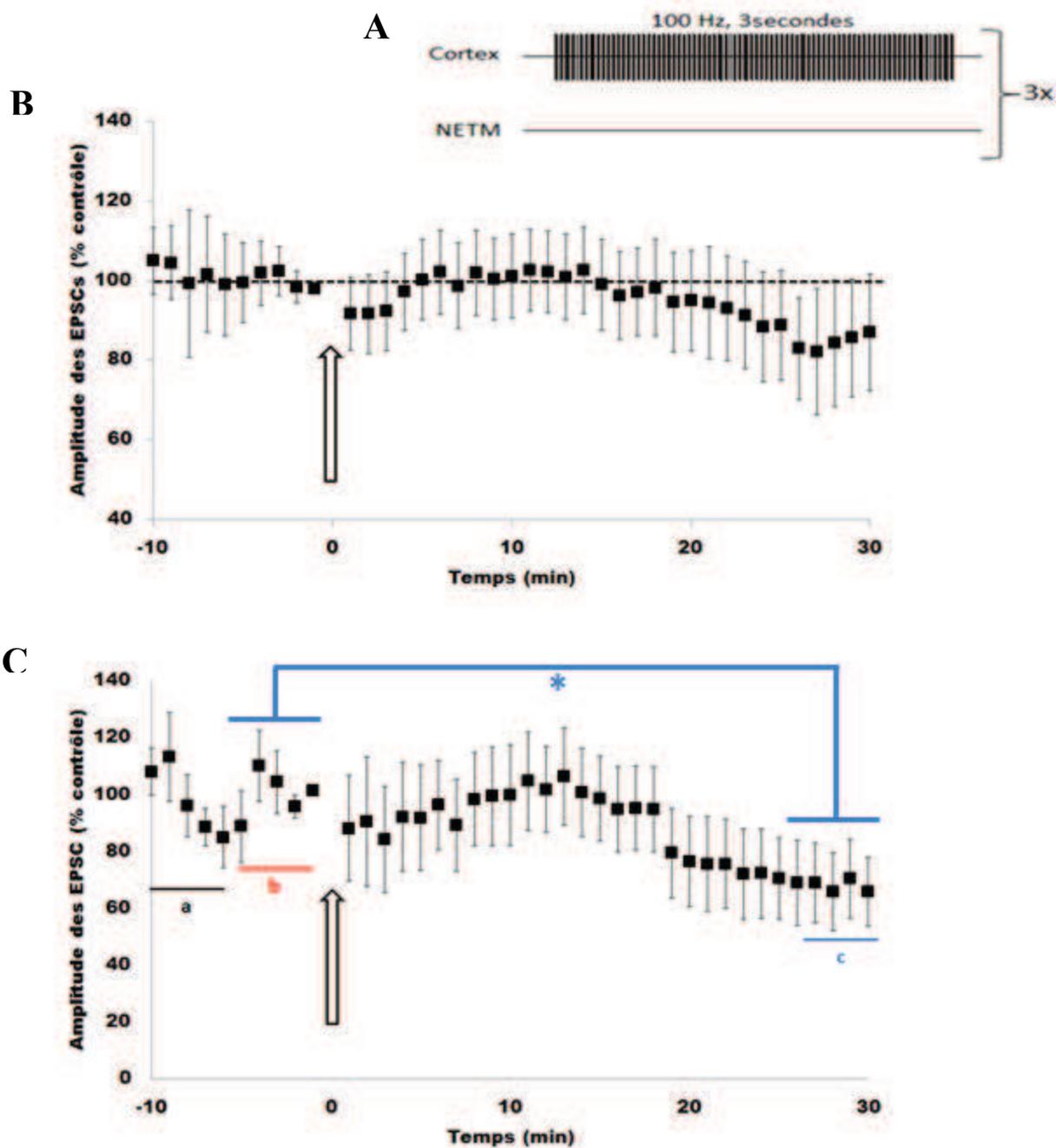


Figure 66 : *Plasticité synaptique suite à un protocole de stimulation à haute fréquence chez les souris témoins disomiques avec et sans magnésium.* A, protocole de stimulation à haute fréquence, non hebbien sans dépolarisation du neurone postsynaptique (NETM). B, graphique montrant l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement à haute fréquence (flèche) en présence de magnésium dans le milieu extracellulaire. C, graphique montrant l'évolution de l'amplitude des EPSCs au cours du temps avant et après application du protocole de conditionnement à haute fréquence (flèche). **a** : 5 premières minutes d'enregistrement avec le protocole de stimulation basal à 0,1 Hz, avec Mg^{2+} dans le milieu extracellulaire. **b** : 5 dernières minutes de l'enregistrement de l'amplitude des EPSCs avec le protocole basal, sans Mg^{2+} dans le milieu extracellulaire (comparaison **a/b** : Test de Student : $p > 0,1$). **c** : 5 dernières minutes d'enregistrement de l'amplitude des EPSCs (comparaison **b/c** : Test de Student : * $p < 0,001$).

Contrairement à ce qui est rencontré dans la littérature, l'absence de magnésium n'entraîne pas une inversion de la plasticité synaptique à long terme (Di Filippo et al., 2009). Dans notre cas on ne passe pas d'une DLT à une PLT mais au contraire nous obtenons une diminution encore plus importante et différente significativement de ce qui est trouvé dans les expériences menées avec du magnésium.

Il serait donc intéressant de poursuivre ce type d'expérience notamment en comparant ce résultat avec les modèles Ms4Yah et Ts3Yah.



Discussion

Les personnes atteintes de Trisomie 21 présentent des défauts dans la mise en place de certaines formes d'apprentissage et de mémoires. Notamment, ces personnes présentent des défauts dans la mise en place de la mémoire reliée aux habitudes. Cette mémoire tient son origine au sein d'une structure particulière du cerveau appelée striatum. Cette structure cérébrale joue un rôle central au sein d'une super structure appelée ganglions de la base. Constituée de quatre noyaux cette superstructure fonctionne de façon extrêmement complexe, ses noyaux communiquent les uns avec les autres et se régulent les uns les autres. Notamment en ce qui concerne la structure qui nous intéresse ici, le striatum, elle reçoit des afférences régulatrices provenant des ganglions de la base même. Des afférences régulatrices dopaminergiques provenant de la substance noire pars compacta et des afférences inhibitrices GABAergiques provenant du globus pallidus. Toutes ces afférences permettent de réguler les neurones de projection et les interneurons du striatum. Ces interneurons régulateurs, synthétisent de l'acétylcholine, du GABA et du NO, les neurones de projection sont GABAergiques et forment des collatérales qui permettent également un niveau de régulation supplémentaire. Enfin, le striatum reçoit des afférences glutamatergiques principalement provenant du cortex. Tous ces neurones régulent les interneurons du striatum mais également les neurones de projections GABAergiques qui permettent de faire le lien entre les afférences corticales et les structures de sortie et qui filtrent l'information pour qu'elle soit transférée afin d'initier le mouvement. Ce sont ces neurones de projection GABAergiques, autrement appelés Neurones Epineux de Taille Moyenne (NETMs), qui ont un rôle central au sein du striatum et donc au sein des ganglions de la base qui nous ont intéressés dans cette étude.

Etant donné que la trisomie 21 totale entraîne des défauts quant à la mémoire reliée au striatum nous nous sommes demandé si ces NETMs, essentiels à son fonctionnement étaient touchés chez des modèles murins de Trisomie. L'originalité de cette étude est que ces modèles possèdent des aneuploïdies touchant un intervalle génétique n'ayant pas encore été étudié concernant la plasticité synaptique à long terme : un intervalle du chromosome 10 murin (MMU10) entre les gènes *Cstb* et *Prmt2*. Le modèle Ms4Yah est monosomique pour cet intervalle et le modèle Ts3Yah est trisomique pour ce même intervalle.

Nous avons montré que les caractéristiques électrophysiologiques de ces neurones n'étaient pas modifiées entre les témoins et les modèles, sauf pour le potentiel membranaire qui est plus hyperpolarisé chez Ts3Yah, ce qui ne modifie pas pour autant ses caractéristiques

de décharge. Les aneuploïdies portées par les modèles n'ont donc pas d'incidence sur le fonctionnement basal de ces neurones.

Les résultats obtenus suite à l'application de nos protocoles de conditionnement ont par contre montré que la mise en place de la plasticité synaptique au niveau de la communication corticostriatale était différente chez les modèles par rapport aux témoins.

En effet, lorsqu'on applique un protocole de conditionnement à haute fréquence, le modèle Ms4Yah présente une DLT significativement différente d'une réponse témoin stable, alors que le modèle Ts3Yah ne présente aucune forme de plasticité synaptique à long terme marquée. Inversement à cela, lorsqu'on applique un protocole de conditionnement à basse fréquence, le modèle Ts3Yah présente une DLT alors que le modèle Ms4Yah présente quant à lui une forme de plasticité synaptique corticostriatale à court terme (Tableau 12).

Des réponses aussi différentes entre des modèles souris de Trisomie 21 et des témoins au niveau des NETMs du striatum n'ont pas encore été observées dans d'autres études.

De façon intéressante, suite à l'application de protocoles de conditionnement cellulaire, la réponse varie selon le dosage génétique pour l'intervalle *Cstb-Prmt2* et selon le protocole appliqué. Nous avons montré que la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale est différente selon ce dosage génétique. D'après les profils de réponses que nous avons obtenus chez ces modèles, on peut supposer que les aneuploïdies qu'ils portent pourraient influencer la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique (à court et long terme). Le surdosage génétique rencontré chez Ts3Yah et le sous dosage du modèle Ms4Yah, seraient une piste pour expliquer les différences que l'on observe entre leurs réponses aux différents protocoles en comparaison des témoins.

L'analyse de la transcription génique apporte deux types d'informations pour comprendre la pathogénie du retard mental dans le Syndrome de Down. D'une part ces études permettent une identification des gènes spécifiquement exprimés dans le cerveau et d'autre part elles permettent de sélectionner des gènes candidats impliqués dans le retard mental. La plupart des études montrent que les gènes en trois exemplaires sont bien surexprimés mais pour certains d'entre eux la règle du « 1,5 fois exprimés » lorsqu'ils sont dans le cas d'une trisomie, n'est pas respectée. Il a été montré que le surdosage génétique présent chez les personnes trisomiques n'entraînait pas forcément une surexpression de ces gènes. En effet, pour certains

gènes, l'expression est retrouvée dans le ratio attendu à « 1,5 fois », de façon proportionnelle à ce qui est attendu dans le cas de la Trisomie 21, alors que pour d'autres, elle est amplifiée, le ratio se retrouve significativement supérieur à 1,5, ce qui dénote des mécanismes d'amplification de l'expression génique. Pour d'autres encore, l'expression se retrouve compensée le ratio est alors inférieur à 1,5 et enfin pour certains, elle est extrêmement variable entre individus. Cependant, il y a une grande variabilité de ces expressions selon le tissu étudié (hippocampe, cervelet, cortex...) (Griffin et al., 1998 ; Aït Yahya-Graison et al., 2007 ; Sultan et al., 2007 ; Rachidi et Lopes, 2008), voire le type cellulaire (Mao et al., 2005). Cependant, une classification complète pour tout le chromosome 21 humain, en ce qui concerne le niveau d'expression des gènes dans le Syndrome de Down n'existe pas encore. Cette variabilité d'expression des gènes pourrait être un début d'explication concernant la pénétrance partielle et la variabilité phénotypique entre individus atteints de Trisomie 21. Dans l'étude de Aït Yahya-Graison et collaborateurs (2007), certains gènes de l'intervalle *Cstb-Prmt2* ont été classés, grâce à une étude sur des cellules lymphoblastoïdes, les gènes *Cstb*, *Prmt2* et *Trpm2*, compris dans notre intervalle, ont été classés dans la catégorie IV qui contient les gènes dont le niveau d'expression est extrêmement variable entre individus. Cependant, étant donné que cette étude a été menée sur un tissu autre que le tissu nerveux on peut se poser la question du niveau d'expression de ces gènes au sein du cerveau. Il pourrait être intéressant de faire ce type d'étude sur Ms4Yah et Ts3Yah, avec des puces permettant l'étude de l'expression génique, sur des structures cérébrales, en particulier dans le striatum, ce qui apporterait de nouvelles informations quant à nos modèles en particulier une information sur la quantification de l'expression génique qui pourrait être relié ultérieurement à des défauts protéiques voire fonctionnels.

Une carte du niveau d'expression des gènes selon leur localisation sur le Hsa21 a été réalisée, on peut voir que la majeure partie des gènes ayant une expression variable se trouve dans la partie la plus distale du chromosome 21, ce qui serait encore ici un argument pour une étude d'expression concernant nos modèles au sein du striatum car l'intervalle *Cstb-Prmt2* aneuploïde chez les modèles Ms4Yah et Ts3Yah est homologue à la partie distale du chromosome 21 humain. Il faut cependant toujours rester prudent quant à cette conclusion car l'étude a été réalisée sur des cellules lymphoblastoïdes et non nerveuses (Aït Yahya-Graison et al., 2007).

Une étude de Chrast et collaborateurs (2000), sur des cellules embryonnaires a montré qu'une différence importante apparaissait dans le profil d'expression de l'ensemble du génome concernant 330 séquences entre Ts65Dn et des souris témoins de la même portée.

Des différences similaires ont été observées au niveau du cervelet de ce même modèle (Saran et al., 2003) ainsi que sur d'autres modèles tels que Ts1Cje (Dauphinot et al., 2004). Le défaut de dosage génétique de la Trisomie 21 induit donc une déstabilisation globale du transcriptome chez les animaux trisomiques, il pourrait altérer jusqu'à un tiers des gènes exprimés. Ces études globales de l'expression génique au niveau de la cellule indiquent que non seulement le dosage des gènes tripliqués entraîne la modification de leur propre expression, mais que ce surdosage entraîne également des modifications dans le niveau d'expression de l'ensemble du génome et ce par des modulations de facteurs de transcription, de protéines modulant la chromatine ou d'autres mécanismes (Mao et al., 2005).

Il a été montré dans une étude de Mao et collaborateurs que l'ensemble des gènes portés par le chromosome 21 était globalement surexprimé, en outre, la portion télomérique contenant S100b et correspondant à celle qui est retrouvée chez nos modèles en aneuploïdie, est également surexprimée dans des échantillons de cerveaux chez des individus atteints de Trisomie 21.

En ce qui concerne les protéines, leur dosage varie selon l'âge des animaux et le surdosage génétique entraîné par la Trisomie 21 ne cause pas forcément un surdosage des protéines issues des gènes du Hsa21. Il peut y avoir surdosage ou sous-dosage de l'expression des protéines comme pour les gènes. Par ailleurs, en plus d'entraîner une variation dans l'expression des protéines issues du Hsa21, il peut également y avoir un surdosage de protéines issues de gènes provenant d'autres chromosomes (Engidawork et Lubec, 2001). Donc en plus de l'effet dose possible qu'entraîne l'aneuploïdie portée par nos modèles, la variation du dosage génétique de l'intervalle Csb-Prmt2 pourrait également faire varier l'expression d'autres gènes et la production de protéines associées, appartenant à des chromosomes autres que le Hsa21. Bien qu'une surexpression globale des gènes soit rencontrée dans la plupart des études, cela ne signifie pas que le niveau de protéines transcrites à partir de ces gènes soit plus élevé que chez des individus euploïdes (Gygi et al., 1999). Un dosage des protéines chez nos modèles pourrait apporter également des réponses quant à l'expression des gènes de cet intervalle et leur interaction avec le reste du génome.

Un des gènes de l'intervalle *Cstb-Pmt2* a été particulièrement étudié dans son implication dans les pathologies cérébrales (formation de plaques dans la maladie d'Alzheimer, retard mental dans le Syndrome de Down, implication dans les lésions cérébrales...). Ce gène, S100b permet la croissance des neurites (elle a été appelée Neurite Extension Factor dans les premiers temps de sa découverte, des souris surexprimant S100b présentaient un développement plus important des neurites en début de développement suivi d'une dégénérescence plus rapide au cours du développement signe d'un vieillissement prématuré (Whitaker-Azmitia et al., 1997)) et la survie des cellules, en particulier des neurones. S100b a également un rôle important dans la mémoire (Zimmer et al., 1995) et en particulier dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique grâce à son action permettant l'élévation du calcium dans les neurones et les astrocytes (Barger et Van Eldik, 1992 ; Nishiyama et al., 2002). Son action a lieu au niveau extracellulaire par activation de récepteurs tels que RAGE ce qui permet l'activation de voies cellulaires impliquées dans les phénomènes de plasticité synaptique à long terme. La signalisation en aval du récepteur RAGE conduit à une activation des facteurs de transcription ERK1/2 et Elk1. Ces deux facteurs de transcription sont des protéines désignées comme étant des candidats potentiels dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme.

De plus la protéine S100b agit au niveau intracellulaire en inhibant en la phosphorylation de certaines protéines en particuliers les cibles de kinases comme la PKC qui a un rôle primordial dans les phénomènes de plasticité synaptique à long terme ou encore en agissant sur le récepteur D2 à la dopamine (Gerlai et al., 1995 ; Zimmer et al., 1995, Liu et al., 2008 ; Dempsey et Shaw, 2011). En effet, par stimulation des voies intracellulaires liées au récepteur D2 cette protéine permettrait l'induction plus favorablement de formes de plasticité tendant à une diminution de l'amplitude des EPSCs. Cette voie mène au blocage de l'adénylate cyclase ce qui entraîne une diminution d'AMPC dans le milieu intracellulaire et donc induit les voies menant plutôt à une orientation dirigée vers une DLT. De plus, S100b serait fortement impliqué au niveau intracellulaire dans l'induction de la plasticité synaptique à long terme par activation de la libération de calcium des réserves intracellulaires grâce notamment à l'induction de l'hydrolyse de phosphoinositides (voir chapitre sur les voies cellulaires de la plasticité synaptique à long terme en introduction). Ce gène est donc un excellent candidat pour son implication, par différentes voies, dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme.

Il a été montré que l'ARNm et la protéine de *S100b* sont surexprimés dans les cerveaux d'individus atteints du Syndrome de Down (Whitaker-Azmitia et al., 1997 ; Griffin et al., 1998 ; Engidawork et Lubec, 2001). Cette protéine par sa surexpression jouerait un rôle dans la formation dystrophique de neurites et dans l'évolution de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires, bien qu'elle ne soit pas suffisante pour induire ce phénomène (Donato, 2001). De plus il a été montré que cette protéine avait un rôle important dans l'apprentissage et la mémorisation (Gromov et al., 1992). Chez des souris KO pour ce gène, il a été montré que la PLT était augmenté dans l'hippocampe et le cervelet, la DLT diminuée dans le cervelet et les capacités cognitives liées à l'hippocampe étaient augmentées, dans le labyrinthe de Morris (Nishiyama et al., 2002). Les souris surexprimant S100b présentent une diminution de la PLT hippocampale et une diminution des capacités cognitives liées à cette structure en particulier la mémoire spatiale. Les souris présentant une surexpression constitutive de S100b subissent des dommages neuronaux chroniques, S100b régulerait de façon négative l'activité neuronale avec l'effet bénéfique de prévenir les dommages neuronaux associés à l'hyperactivité. Cependant, sa surexpression, qui modifie l'équilibre génétique et protéique, entraîne la mort neuronale. La surexpression de S100b chez les personnes atteintes de Trisomie 21 contribuerait aux anomalies dendritiques, au retard mental, à l'apoptose et finalement à des processus menant à la mort neuronale. La présence de cette protéine en concentration nanomolaire favoriserait la survie cellulaire, alors qu'une élévation de la concentration de cette protéine au niveau micromolaire elle induirait la mort cellulaire notamment par induction d'une augmentation de la synthèse de NO (Donato, 2001).

De plus, les souris surexprimant cette protéine, présentent un développement aberrant des neurites puis des branchements dendritiques (Whitaker-Azmitia et al., 1997) il serait donc possible qu'une modification du développement des neurites puis des dendrites chez nos modèles souris entraîne les altérations dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme que nous avons observées. Une modification dans la proportion de synapses possibles sur les neurones pourrait être un début d'explication à cela. Des marquages de protéines de structure telles que MAP-2 pourraient donner un indice sur le développement neuronal et sur l'implication possible de S100b dans la plasticité synaptique à long terme par le biais de son rôle dans la structuration des neurones.

Il n'est pas aberrant de penser que ce gène retrouvé en aneuploïdie chez nos modèles Ms4Yah et Ts3Yah pourrait jouer un rôle dans les différences observées chez ces modèles

dans la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme étant donné tous les effets qui lui ont été attribués en ce qui concerne l'activité neuronale aussi bien au niveau extracellulaire qu'intracellulaire. Il est vrai cependant, qu'il est difficile de donner « une place » précise de l'aneuploïdie de l'intervalle *Cstb-Prmt2* porté par nos modèles, *Ms4Yah* et *Ts3Yah*, dans les voies impliquées dans la mise en place de ces phénomènes. Les modèles murins aneuploïdes monogéniques présentent un grand intérêt dans ce sens. En effet, comme il ne s'agit que d'un gène et donc que d'une seule protéine impliquée, un ou plusieurs rôle(s) spécifique(s) peuvent lui être attribué(s) dans divers processus y compris la plasticité synaptique à long terme de façon directe ou indirecte. Étant donné que notre intervalle comporte 47 gènes, il est difficile d'exclure les interactions entre ces gènes mais également les interactions qu'ils pourraient avoir avec d'autres gènes en dehors de l'intervalle. Il est donc compliqué de relier ces aneuploïdies à des phénomènes bien spécifiques et de postuler strictement que l'intervalle entraîne tel ou tel phénotype, dans cette étude une orientation de la plasticité plutôt en faveur d'une DLT.

Un autre gène de notre intervalle a été étudié dans le cadre de la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme. Il a été montré chez la souris que la suppression du gène *Trmp2*, qui code pour un canal ionique non sélectif, (Xie et al., 2011) entraînait une différence dans la mise en place de la DLT. Le protocole de stimulation à basse fréquence (900 x 1 Hz) dans cette étude, induit une diminution de l'amplitude des EPSCs dans l'hippocampe des témoins mais ce protocole ne parvient pas à induire la moindre modification chez le modèle KO *Trmp2*. Cet effet du sous dosage de ce gène se retrouve avec notre modèle. En effet chez *Ms4Yah* le protocole de stimulation à basse fréquence n'entraîne pas de diminution de l'amplitude des EPSCs différente de celle rencontrée chez les témoins, contrairement à ce qu'on trouve chez le modèle *Ts3Yah* chez lequel on retrouve ce gène en trois exemplaires et qui présente une importante diminution de l'amplitude des EPSCs suite au protocole de stimulation basse fréquence. Il est difficile de comparer nos résultats à ceux de l'étude de Xie et collaborateurs car en premier lieu nous n'avons pas travaillé sur la même structure ce qui est un paramètre essentiel dans l'analyse de résultats sur la plasticité synaptique. De plus, une variation de dose génique ne signifie pas obligatoirement une variation de l'expression du gène et encore moins une modification dans la quantité de

protéines produites. Il est donc délicat de conclure et de faire un rapprochement net avec nos propres résultats.

Un autre gène de notre intervalle a été caractérisé, le gène Col6a1 permet la production de protéines hétérotrimériques ou homotrimériques fibreuses rencontrées dans tout organisme multicellulaire. Ces protéines sont secrétées par les cellules du tissu conjonctif et contrairement au schéma global, ce gène fait partie de ceux dont l'expression est diminuée chez des fœtus atteints de Trisomie 21. Cette sous expression pourrait être à l'origine d'une altération de l'adhésion entre la surface neurale et la matrice extracellulaire (Engidawork et Lubec, 2001). Bien que ce gène semble avoir un intérêt majeur dans le phénotype neurologique associé au Syndrome de Down, il n'a pas été relié aux phénomènes de plasticité synaptique à long terme à l'origine de la mémoire, il serait intéressant de faire un marquage pour étudier la localisation de l'expression de son ARN ou de sa protéine.

Dans notre étude, nous avons pu observer que les modèles ne répondent pas de la même manière aux protocoles de stimulation par rapport aux témoins. Cependant un point de questionnement peut être soulevé ici. La majeure partie des cellules enregistrées ont présenté un profil stable de réponse ou une DLT, que ce soit avec les différents protocoles de stimulation à haute fréquence ou le protocole de stimulation à basse fréquence. Le grand nombre de données dans la littérature présentant la mise en place d'une PLT suite à l'un des protocoles que nous avons utilisés nous a amené à nous demander quel facteur pouvait induire ce type de réponse chez nos témoins plutôt qu'une réponse majoritairement potentialisée.

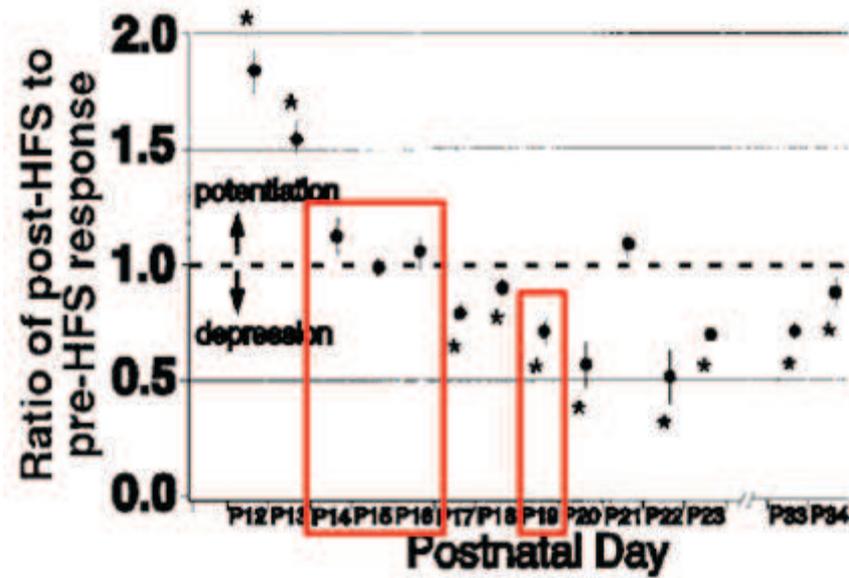
Ces différences peuvent-elles provenir des différences entre expériences provenant de l'âge des animaux, de la région striatale testée, des protocoles utilisés ? (Partridge et al., 2000, Sung, Choi and Lovinger, 2001, Smith et al., 2001) Nombre de ces questions sont aujourd'hui d'un intérêt majeur dans la compréhension des mécanismes à la base de la mise en place des processus à l'origine de la cognition et du comportement.

L'orientation de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme, en tant que réponse globale moyenne de la réponse d'un ensemble de cellules, est de plus en plus remis en

question et il s'agirait plutôt aujourd'hui de trouver des tendances de réponses (des populations cellulaires de réponse) selon l'âge de l'animal et plus particulièrement selon la localisation précise de l'étude. Il n'est cependant pas rare que dans les études présentant des réponses globales moyennes de l'ensemble des cellules enregistrées, le résultat soit donné avec un pourcentage de « réussite » d'obtention de la réponse globale. Dans une étude de Fino et collaborateurs (2005), les résultats sont décrits par exemple sous la forme suivante : « *The non-Hebbian HFS protocol induced a reliable LTP with a success rate of 80% (n=10)* » ; on peut se poser la question de ce qui se trouve dans les 20% restant. C'est pourquoi certaines études ont décidé de séparer leurs résultats en différentes populations cellulaires selon la réponse présentée par celles-ci, ce que nous avons également choisi de faire dans cette étude. Cela permet d'avoir une analyse plus modulée des résultats, ainsi nos souris témoins ont présenté des populations cellulaires de réponses significativement différentes, comparer les modèles Ms4Yah et Ts3Yah à l'ensemble de réponses témoins biaiserait les résultats finaux. Ce type d'analyse permet de prendre en compte l'environnement cellulaire (les afférences régulatrices, les cellules gliales...) et les différents paramètres utilisés dans l'étude, comprenant l'âge de l'animal, la localisation précise des expériences (stimulations et enregistrements) et la possible activation des voies entourant la zone d'intérêt.

L'âge des animaux joue un rôle primordial dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme. Un début d'explication est donné dans certains articles postulant que la variation avec l'âge proviendrait sans doute de l'évolution du développement de la structure et notamment que la DLT striatale aurait un rôle dans le développement postnatal des synapses corticostriatales (Choi et Lovinger, 1997, Partridge et al., 2000). Nos résultats ressemblent à ceux présentés dans l'étude de Partridge et collaborateurs de 2000 (Figure 68). La plupart de nos résultats ont été obtenus chez des souris âgées de 14, 15, 16 et 19 jours, en comparaison avec cette étude où les résultats obtenus chez des souris âgées de 14 jours semblent présenter une DLT contrairement à la stabilité ou la faible potentialisation de l'étude de Partridge et inversement pour les souris P19. Les résultats à P15 et P16 ressemblent fortement à ceux de Partridge avec un ratio proche de 1 signifiant une réponse stable. Malgré les différences observées au niveau des résultats aux âges précoces (P14-P19) un consensus semble se détacher, présentant que les souris mettent en place préférentiellement une DLT ou conservent une réponse stable suite à un protocole SHF.

A



B

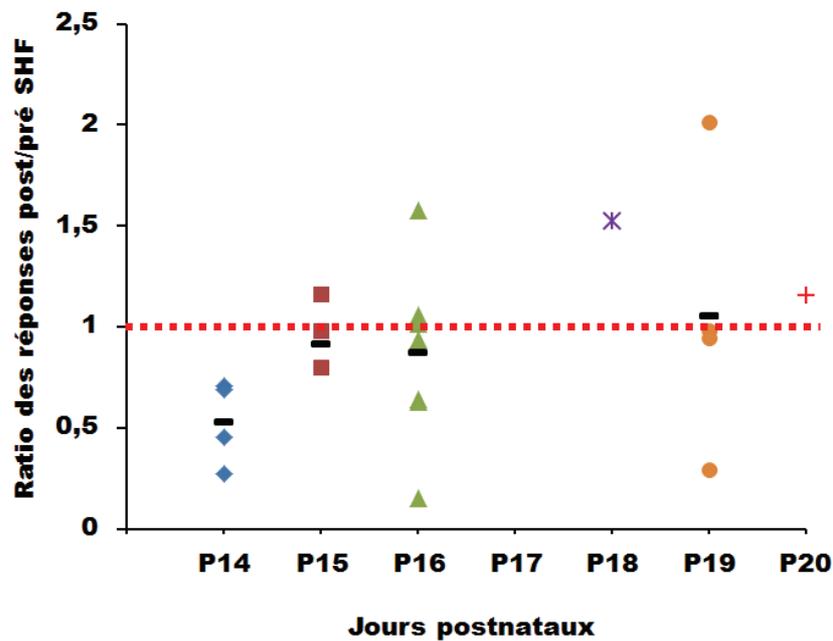


Figure 67 : distribution des réponses par âge des souris testées. A, étude de Partridge et al., 2000, distribution des ratios de réponses obtenues chez des souris disomiques de différents âges. B, tri des enregistrements obtenus en SHF en fonction de l'âge des souris d'après mes propres expériences sur la lignée Ms4Yah (non publié). Les ratios inférieurs à 1 correspondent à une DLT et ceux supérieurs à 1 correspondent à une potentialisation.

Le lieu d'enregistrement lui aussi semble avoir un lien avec les différentes formes de mises en place de la plasticité synaptique à long terme (Partridge et al., 2000, Smith et al., 2001). Notamment une étude de Smith et collaborateurs (2001) montre une nette différence dans l'orientation de la plasticité entre striatum médial et latéral. Lorsque le striatum médial qui reçoit plutôt des afférences visuelles, auditives et limbiques, subit une stimulation haute fréquence, il présente préférentiellement une DLT. Alors que le striatum latéral, partie du striatum recevant plutôt des afférences majoritairement sensorimotrices et dans une moindre mesure des afférences visuelles et auditives, met en place de préférence une PLT avec le même type de stimulation. Contrairement à cela, dans notre étude, lorsque nous appliquons une stimulation à haute fréquence au niveau de la couche V du cortex sensorimoteur et enregistrons au niveau du striatum dorsolatéral nous obtenons préférentiellement chez les témoins, des réponses stables ou des dépressions à long terme.

Ainsi le lieu de stimulation est important dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme et leur orientation. La principale explication à cela et aux résultats divergents de la littérature provient surtout du fait de l'implication des afférences dopaminergiques viables projetant dans le striatum et encore potentiellement excitables, si elles sont activées ou non lors des protocoles de conditionnement.

Comme nous avons pu le voir en introduction et dans cette discussion, un grand nombre de mécanismes sont mis en jeu lors de la mise en place des différentes formes de plasticité synaptique à long terme. Malenka et Bear, dans leur revue de 2004 présentent bien ce point épineux en expliquant qu'il est difficile de donner une « cartographie » complète de l'expression de ces phénomènes selon l'étape de développement de l'animal, la localisation cérébrale ou les voies impliquées et que seule une vue globale du fonctionnement de ces formes de plasticité synaptique à long terme peut être développée. La majeure question qui est posée est alors de savoir quel pivot permet l'orientation de la cellule vers la PLT ou la DLT. Cette revue postule que les différentes formes de plasticité synaptique à long terme sont mises en place suite à des protocoles de conditionnement variés. Il est vrai que dans la littérature cette hypothèse trouve écho, des protocoles différents mettent en place la même forme de plasticité synaptique à long terme et le même protocole induit des phénomènes différents. En ce qui concerne l'implication de l'âge dans l'orientation vers une PLT ou une DLT, la revue

de Malenka et Bear apporte encore une réponse, selon le stade de développement, les gènes ne sont pas exprimés de la même manière. CaMKII par exemple, qui est fortement impliquée dans les processus de plasticité synaptique à long terme, est moins fortement exprimée aux stades précoces qu'à des stades plus avancés du développement. Ils estiment donc à juste titre, qu'aujourd'hui, discuter de la PLT et de la DLT nécessite de définir où ces phénomènes sont étudiés, à quel moment du développement et de quelle façon ils sont induits (récepteurs impliqués). De nouvelles expériences du même type que celles que nous avons réalisées, permettant de classer nos résultats par âge seraient intéressantes pour voir l'implication de l'âge dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme corticostriatale, de même que des dosages d'expression génique ou protéique.

Des hypothèses ont été formulées pour expliquer les divergences de ces résultats *in vitro* (Silkis, 2000), notamment concernant les protocoles utilisés qui stimuleraient ou non les circuits au sein du striatum, impliquant tous les neurones ayant un impact sur l'activité des NETMs, les neurones présynaptiques corticaux, les interneurones, et les neurones régulateurs dopaminergiques. Par exemple, le protocole de stimulation haute fréquence aboutit selon l'étude, à une DLT (Calabresi et al., 1992 ; Wickens et al., 1996 ; Mahon et al., 2004) ou à une PLT (Lovinger et al., 1993 ; Fino et al., 2005). Ces divergences peuvent venir du fait que dans le premier cas la stimulation engendre l'implication des circuits striataux et dopaminergiques (stimulation ausein du cortex avec une augmentation de l'intensité au cours du conditionnement) et dans le deuxième cas ces circuits n'auraient pas d'incidence (stimulation stable dans le cortex même et non proche ou dans le striatum lui-même : Spencer et Murphy, 2000). Cependant plusieurs études ne présentent pas des résultats aussi tranchés au niveau de la plasticité corticostriatale et affichent plutôt pour une seule et même stimulation, un ensemble de résultats modulés en populations cellulaires qui facilitent, dépriment ou ne varient pas leur efficacité après la stimulation (Spencer et Murphy, 2000 ; Partridge et al., 2002 ; Dos Santos-Villar and Walsh, 1999). Des stimulations au niveau du corps calleux dans les tranches de cerveau n'activeraient pas seulement les afférences corticostriatales, mais également les circuits intrinsèques du striatum, les interneurones et des afférences extrinsèques viables (n'ayant pas été touchées par la section du cerveau) comme celles provenant du système nigrostrié (Smith et al., 2001), ce qui entraînerait une modulation plus vaste de l'activité des NETMs.

Les modèles souris, et en particulier le modèle Ts65Dn qui est le modèle le plus étudié, présentent des défauts cognitifs ainsi que des altérations neuronales associées qui correspondent à ce qui peut être observé chez les personnes atteintes de Trisomie 21 (voir introduction partie modèles souris). L'intérêt des modèles souris, outre le fait qu'ils présentent une forte homologie avec l'homme (tant au niveau génomique que moléculaire), est qu'il est possible de tester divers agents thérapeutiques. En outre, deux stratégies sont mises en place, l'une visant à corriger les quantités moléculaires de protéines cibles, l'autre visant à réguler l'activité protéique.

La première stratégie peut cibler soit le transcrite, soit la protéine elle-même (Delabar, 2010), l'étude la plus récente semble apporter des résultats quant à une restauration de l'expression génique du chromosome 21 entier grâce à l'insertion d'un transgène Xist au niveau du locus de Dyrk1A (Jiang et al., 2013). De plus, la trisomie mène globalement à une augmentation de l'expression des gènes. Une fois que les gènes dont l'expression se trouve augmentée ont été ciblés, la régulation de la quantité d'ARNm surexprimé peut être régulée par différentes techniques de biologie moléculaire, notamment par l'utilisation de petits ARN.

Ts65Dn présente une augmentation de l'inhibition GABAergique dans l'hippocampe (Fernandez et al., 2007). Il a été postulé que les défauts cognitifs rencontrés notamment dans la Trisomie 21 provenaient d'un déséquilibre des systèmes inhibiteur/excitateur (Baroncelli et al., 2011). Des antagonistes GABAergiques ont été testés (antagonistes aux récepteurs GABA_A: pentylentetrazole, picrotoxine, bilobalide.) à des doses non-épileptogènes. Ces traitements permettent une amélioration des facultés cognitives chez le modèle Ts65Dn ainsi qu'un rétablissement d'une plasticité synaptique normale dans l'hippocampe de ces souris (Fernandez et al., 2007). Ces traitements essayés sur les animaux sont difficiles à faire passer en tests cliniques car ils ont un index thérapeutique restreint. De nouvelles molécules ciblant les récepteurs GABAergiques, GABA-A-benzodiazépine, sont testés afin d'étudier de nouvelles voies de régulation du système de sur-inhibition GABA sans induire d'épilepsie, en particulier des agonistes inverses spécifiques de la sous-unité $\alpha 5$ de ces récepteurs (Braudeau et al., 2011 ; Martinez-Cue et al., 2013). Ce type de molécule a notamment permis de restaurer les fonctions cognitives reliées à l'hippocampe chez Ts65Dn, cette action pro-mnésique s'accompagne d'une restauration du niveau d'expression génique lors du processus d'apprentissage, en particulier concernant les gènes précoces (Braudeau et al., 2011).

De façon similaire à ce qui est rencontré chez l'homme, les modèles animaux de la Trisomie 21 présentent une neurodégénération au sein des systèmes cholinergiques et noradrénergiques (De La Torre et Dierssen, 2012). Etant donné que la plupart des personnes trisomiques présentent les caractéristiques typiques de la maladie d'Alzheimer précocement par rapport à la population générale (les premiers symptômes peuvent apparaître à partir de 30 ans) (De La Torre et Dierssen, 2012), les traitements visant à améliorer les effets de la détérioration du système cholinergique sont largement étudiés. Des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été testés (donepezil, rivastigmine, galantamine). Ces traitements améliorent la qualité de vie des personnes atteintes de Trisomie 21 et de la maladie d'Alzheimer en augmentant leurs performances cognitives. Cependant ces traitements comportent un grand nombre d'effets secondaires néfastes (diarrhée, insomnie, fatigue, nausée, irritabilité). Il a été montré que le modèle Ts65Dn présentait des défauts du système cholinergique (Di Filippo et al., 2007, 2009).

Des antagonistes aux récepteurs NMDA ont également été testés, la mémantine notamment, est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Chez le modèle Ts65Dn, cette molécule a permis d'améliorer les facultés cognitives du modèle. Un des arguments qui a été avancé pour le test chez l'homme est que ce traitement permet de réduire l'activation anormale de la transmission glutamatergique qui est un des facteurs contribuant à la maladie d'Alzheimer. La mémantine a permis une amélioration des fonctions cognitives et un ralentissement du déclin chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ce qui est aussi en lien avec la Trisomie 21 car il a été montré que les défauts cognitifs associés à cette pathologie provenaient en partie d'un vieillissement prématuré du cerveau. Le traitement à la mémantine permet donc également une amélioration chez les personnes trisomiques. Par ailleurs, nous avons potentiellement dans l'intervalle d'intérêt, *Cstb-Prmt2*, des gènes pouvant jouer un rôle dans la plasticité synaptique corticostriatale à long terme. Il n'est pas exclu que certains d'entre eux soient impliqués de façon plus ou moins directe dans les cascades cellulaires à l'origine de ces phénomènes, cascades impliquant kinases et phosphatases. Certaines de ces voies, de phosphorylation/déphosphorylation, entraînent une augmentation ou une diminution de l'activité des récepteurs NMDA notamment. Etant donné que la mémantine agit sur les facultés mnésiques du modèle Ts65Dn on peut se demander si cette molécule aurait un impact sur les propriétés de plasticité synaptique à long terme chez nos modèles.

D'autres pistes de traitements, ne visant plus la communication des réseaux neuronaux mais le fonctionnement cellulaire sont de plus en plus développées, ces traitements consistent à normaliser le niveau d'expression ou la fonction de molécules candidates. La protéine Dyrk1A a été particulièrement étudiée pour son implication dans la morphologie des cellules cérébrales et la plasticité synaptique à long terme ; et ce parce qu'elle fait partie de la région critique du Syndrome de Down et parce que son niveau d'expression se retrouve dans le ratio de 1.5 attendu dans un cas de trisomie. Sa surexpression a été associée à un grand nombre de déficits cognitifs, en particulier parce qu'elle est impliquée dans le phénomène de neurodégénération. La normalisation de l'expression de cette protéine a montré des effets bénéfiques sur la morphologie et le phénotype comportemental chez des modèles souris transgéniques surexprimant uniquement Dyrk1a. En outre, cette normalisation, par diminution jusqu'à un niveau correspondant à celui rencontré chez des euploïdes, permet de restaurer un phénotype défaillant chez ces souris transgéniques, relié au bon fonctionnement du striatum. En effet, chez le modèle murin de Trisomie 21 TgDyrk1A, l'injection au niveau du striatum d'un virus porteur d'un ARN inhibiteur contre Dyrk1A et permettant de pallier sa surexpression, conduit à une diminution de l'hyperactivité des souris (Ortiz-Abalia et al., 2008).

La seconde stratégie permettant de contrebalancer la surexpression de certains gènes et la quantité trop importante pour certaines protéines dans les cellules, consiste à cibler directement l'activité de protéines cibles. Une fois que les protéines surexprimées ont été détectées, leur activité peut être régulée par différentes techniques, les plus utilisées sont le blocage de leur site enzymatique ou leur neutralisation par le biais d'anticorps.

L'activité de Dyrk1a notamment peut être régulée par une molécule naturelle provenant du thé vert, l'epigallocatechine gallate (EGCG) ou par le composant psychoactif, l'harminine (Dierssen et al., 2009 ; De La Torre et Dierssen, 2012). L'APP a quant à elle été ciblée par des anticorps (Lee et al., 2006).

La plupart des études réalisées sur la Trisomie 21, que ce soit au niveau biochimique, moléculaire, cellulaire, physiologique, morphologique ou comportemental se sont focalisées sur le cortex, le cervelet et l'hippocampe avec une attention particulière sur cette dernière

structure. Il est vrai que les changements de comportements, chez les personnes atteintes de Trisomie 21, liés au striatum, la structure à laquelle nous nous sommes intéressés, sont subtils. Cependant cette structure reste un élément central dans le fonctionnement cognitivo-moteur et la rétention des informations nécessaires à la mise en place d'une forme de mémoire procédurale implicite. De plus, alors que l'hippocampe est très largement caractérisé d'un point de vue électrophysiologique, assez même pour proposer des traitements, le striatum reste mal compris et très peu d'études ont été menées sur des modèles de Trisomie 21 sur cette structure. En outre une seule étude sur le sujet a été menée (Di Filippo et al., 2009), celle-ci a montré uniquement un défaut au niveau du système cholinergique avec un défaut de la plasticité synaptique corticostriatale des interneurons cholinergiques. Le faible nombre d'études n'apporte pas assez d'informations pour comprendre l'origine de toutes les déficiences mentales rencontrées chez les personnes atteintes de Trisomie 21. Il serait intéressant de savoir si comme dans l'hippocampe, les profils cholinergiques et GABAergiques notamment, sont modifiés ou non. En dernière étape, qui tend à mener vers l'application clinique des recherches fondamentales, il faudrait relier comme ce qui est fait pour l'hippocampe ou le cervelet, la pharmacothérapie à des effets sur le comportement (Fernandez et al., 2007 ; Dierssen et al., 2009 ; De La Torre et Dierssen, 2012).

PERSPECTIVES :

Les travaux réalisés dans le cadre de mon projet de thèse ont eu pour but d'observer l'impact d'un défaut de dosage génétique concernant un intervalle encore non étudié (*Cstb-Prmt2*) sur la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme. L'ensemble des expériences réalisées sur les modèles Ms4Yah et Ts3Yah a conduit à plusieurs pistes intéressantes mais qui restent à confirmer. Nous avons pu voir notamment, dans les résultats, que les populations témoins présentent des populations de réponses. Cette différenciation ne peut pas être faite chez les modèles au vu du faible nombre d'enregistrements obtenus par groupe bien que les premiers résultats tendent à montrer un profil de réponse majoritaire chez les modèles Ms4Yah et Ts3Yah. Les différences qui ont été observées ici ne sont pas dues à des modifications dans les propriétés intrinsèques des cellules du striatum car les mesures des différentes caractéristiques électrophysiologiques des NETMs n'ont présentés aucune différence majeure. L'aneuploïdie portée par les modèles génère donc

une variation dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme sans pour autant affecter de façon significative les propriétés basales des cellules.

D'après ce qui a été présenté ici, les premiers objectifs à court terme pour ce projet seraient de compléter tous les groupes afin d'avoir des lots homogènes entre témoins et modèles pour valider les premiers résultats.

Quelques premières expériences visant à étudier d'autres aspects électrophysiologiques chez les modèles ont été faites, les résultats n'ont pas été présentés ici car trop peu d'enregistrements ont été obtenus. La première a consisté à évaluer l'implication des afférences corticales présynaptiques sur la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme, autrement dit les protocoles utilisés permettent de faire une estimation de la libération de neurotransmetteur. Ces protocoles consistent à appliquer deux stimulations successives ce qui permet d'évaluer cette plasticité à court terme. Il faudrait poursuivre ces expériences afin de savoir si les afférences corticales ont un impact sur la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique corticostriatale à long terme et si celui-ci est identique ou différent chez les modèles par rapport aux témoins.

Le deuxième type d'expérience, a consisté à mesurer l'implication des récepteurs AMPA et NMDA dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique à long terme. Les protocoles utilisés consistent à appliquer des stimulations limitant la participation des récepteurs NMDA, inhibés par une forte hyperpolarisation, puis à appliquer des stimulations permettant l'activation de ces récepteurs, par dépolarisation de la cellule à des niveaux permettant la levée du bloc magnésium fermant le canal du récepteur NMDA. Il faudrait finaliser ces expériences afin d'étudier l'implication des récepteurs AMPA et NMDA dans la plasticité synaptique corticostriatale à long terme chez les modèles par rapport aux témoins, pour estimer si l'intervalle *Cstb-Prmt2* pourrait avoir ou non une implication dans l'activité de ces récepteurs.

Les perspectives concernant ce projet, consisteraient à mettre en place différentes techniques et stratégies d'études sur les modèles Ms4Yah et Ts3Yah, permettant d'étudier toutes les facettes de la pathologie en ciblant l'intervalle *Cstb-Prmt2*.

Les premières expériences consisteraient à étudier d'un point de vue électrophysiologique au sein du striatum, des points sensibles qui ont déjà été observés dans d'autres structures, en

particulier l'hippocampe. Notamment il serait intéressant dans un premier temps d'étudier les systèmes cholinergiques (qui a déjà présenté des différences dans un modèle murin de Trisomie 21, Ts65Dn, dans le striatum : Di Filippo et al., 2009) et GABAergique, système qui n'a pas encore été étudié dans cette structure dans un modèle murin de Trisomie 21 mais dont le profil semble être fortement impliqué dans les défauts de plasticité synaptique à long terme dans l'hippocampe.

Etant donné que la réponse de nos modèles, Ms4Yah et Ts3Yah, est différente de celle présentée par les témoins de mêmes portées, on peut se demander s'il n'y aurait pas des gènes candidats de la Trisomie 21 dans l'intervalle *Cstb-Prmt2* qui pourraient être impliqués dans certains phénotypes reliés au striatum. Cette étude est une petite étape dans la complétion de la carte génotype/phénotype du Syndrome de Down et il reste encore énormément de travail pour arriver à déterminer non seulement quels gènes ont un impact direct, de par leur surexpression, sur des phénotypes particuliers, mais également quelles sont les interactions, au sein du génome, qui permettent la mise en place d'autres phénotypes. Un intérêt tout particulier est notamment porté sur les gènes impliqués dans le retard mental et les neuropathologies associées au Syndrome de Down, telle que l'apparition précoce de la maladie d'Alzheimer.

Nous avons apporté quelques réponses concernant l'implication de l'intervalle *Cstb-Prmt2* sur la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme. En outre que celle-ci est modifiée chez les modèles Ms4Yah et Ts3Yah suite à l'application de protocole de conditionnement à haute et basse fréquence.

Une première étape pourrait être de mettre en place de nouveaux tests comportementaux sur ces modèles, ciblant spécifiquement, soit la mise en place d'une mémoire procédurale soit d'une mémoire par apprentissage moteur pour appuyer les premiers résultats montrant un déficit dans un type de mémoire relié au striatum par le test de prépulse inhibition.

Une seconde étape pourrait être de faire un dosage de l'expression génique au niveau du striatum chez Ms4Yah et Ts3Yah, en ne ciblant pas seulement les gènes de l'intervalle mais l'ensemble du génome pour voir si les aneuploïdies portées par les modèles ont un impact sur l'expression de gènes en dehors de l'intervalle.

Un dosage de protéines, issues de certains gènes cibles qui auraient montré une différence dans leur expression, pourrait également être envisagé par la suite pour estimer la relation entre expression génique et expression protéique qui n'est pas forcément corrélée.

Ces deux dernières étapes permettraient finalement, si les résultats montrent quelques gènes d'intérêt, d'initier des tests en vue de découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques. Ces tests pourraient utiliser les différentes techniques déjà décrites en ciblant l'expression des gènes cibles qui auraient été trouvés dans notre intervalle, ou alors en ciblant l'activité des protéines issues de ces gènes d'intérêt. Pour finir, afin de savoir si les molécules candidates ont un impact sur les facultés mnésiques et cognitives chez les modèles Ms4Yah et Ts3Yah, il serait intéressant de réaliser des tests comportementaux spécifiques ciblant les différentes aptitudes liées au striatum.

CONCLUSION :

Ce travail a permis de montrer que l'intervalle de 47 gènes, Cstb-Prmt2, avait une implication dans la mise en place des processus de plasticité synaptique à long terme au niveau corticostriatal sans pour autant modifier les propriétés intrinsèques des NETMs. Cet intervalle qui n'avait pas encore été étudié dans le contexte Trisomie 21 semble induire des modifications flagrantes au niveau de ces phénomènes de plasticité, ce qui pourrait laisser penser que les gènes compris dans cette portion chromosomique ont un rôle potentiel dans les problèmes neurologiques concernant l'apprentissage, la mémoire et donc le retard mental rencontrés chez les personnes atteintes du syndrome de Down. Nous avons mis en lumière, grâce à de nouveaux modèles murins, Ms4Yah et Ts3Yah, que des gènes compris dans un intervalle restreint et n'appartenant pas aux intervalles communément étudiés, pourraient être impliqués dans ces phénomènes à l'origine des processus mnémoniques. Certains de ces gènes sont d'ores et déjà considérés comme des candidats potentiels faisant partie de mécanismes essentiels à la mise en place de la plasticité synaptique à long terme. A long terme les études telles que celle qui a été présentée ici visent à comprendre l'impact de chaque gène sur les différents phénotypes neurologiques observés chez les personnes atteintes de Trisomie 21 et concevoir des traitements palliatifs voire curatifs dans le meilleur des cas.

BIBLIOGRAPHIE

- Aït Yahya-Graison, E, J Aubert, L Dauphinot, I Rivals, M Prieur, G Golfier, J Rossier, et al. « Classification of Human Chromosome 21 Gene-Expression Variations in Down Syndrome: Impact on Disease Phenotypes ». *American Journal of Human Genetics* 81, n° 3 (septembre 2007): 475-491. doi:10.1086/520000.
- Albin, R.L., Young, A.B. & Penney, J.B. “The functional anatomy of basal ganglia disorders”. *Trends in Neurosciences*. 12 (1989) : 366–375.
- Akopian, G, W Musleh, R Smith, et J P Walsh. « Functional State of Corticostriatal Synapses Determines Their Expression of Short- and Long-Term Plasticity ». *Synapse* (New York, N.Y.) 38, no 3 (1 décembre 2000): 271-280. doi:10.1002/1098-2396(20001201)38:3<271::AID-SYN6>3.0.CO;2-A.
- Akopian, Garnik, et John P Walsh. « Corticostriatal Paired-Pulse Potentiation Produced by Voltage-Dependent Activation of NMDA Receptors and L-Type Ca(2+) Channels ». *Journal of Neurophysiology* 87, no 1 (janvier 2002): 157-165.
- Alexander, G E, et M D Crutcher. « Functional Architecture of Basal Ganglia Circuits: Neural Substrates of Parallel Processing ». *Trends in Neurosciences* 13, no 7 (juillet 1990): 266-271.
- Allen, Joseph D., et Catherine S. Davison. « Effects of caudate lesions on signaled and nonsignaled sidman avoidance in the rat ». *Behavioral Biology* 8, no 2 (février 1973): 239-250. doi:10.1016/S0091-6773(73)80023-9.
- Antonarakis, Stylianos E, Robert Lyle, Emmanouil T Dermitzakis, Alexandre Reymond, et Samuel Deutsch. « Chromosome 21 and down Syndrome: From Genomics to Pathophysiology ». **Nature Reviews. Genetics** 5, n° 10 (octobre 2004): 725-738.
- Baamonde, C, C Martínez-Cué, J Flórez, et M Dierssen. « G-Protein-Associated Signal Transduction Processes Are Restored after Postweaning Environmental Enrichment in Ts65Dn, a Down Syndrome Mouse Model ». **Developmental Neuroscience** 33, n° 5 (2011): 442-450.
- Bachevalier, J. « Ontogenetic Development of Habit and Memory Formation in Primates ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 608 (1990): 457-477; discussion 477-484.
- Bagetta, Vincenza, Barbara Picconi, Silvia Marinucci, Carmelo Sgobio, Valentina Pendolino, Veronica Ghiglieri, Francesca R Fusco, Carmen Giampà, et Paolo Calabresi. « Dopamine-Dependent Long-Term Depression Is Expressed in Striatal Spiny Neurons of Both Direct and Indirect Pathways: Implications for Parkinson’s Disease ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for*

- Neuroscience 31, no 35 (31 août 2011): 12513-12522. doi:10.1523/JNEUROSCI.2236-11.2011.
- Baltrons, M A, S Saadoun, L Agulló, et A García. « Regulation by Calcium of the Nitric Oxide/cyclic GMP System in Cerebellar Granule Cells and Astroglia in Culture ». *Journal of Neuroscience Research* 49, no 3 (1 août 1997): 333-341.
- Barger, S W, et L J Van Eldik. « S100 Beta Stimulates Calcium Fluxes in Glial and Neuronal Cells ». *The Journal of Biological Chemistry* 267, no 14 (15 mai 1992): 9689-9694.
- Baroncelli, Laura, Chiara Braschi, Maria Spolidoro, Tatjana Begenisic, Lamberto Maffei, et Alessandro Sale. « Brain Plasticity and Disease: A Matter of Inhibition ». *Neural Plasticity* 2011 (2011): 286073. doi:10.1155/2011/286073.
- Baudry, M. « Synaptic Plasticity and Learning and Memory: 15 Years of Progress ». *Neurobiology of Learning and Memory* 70, no 1-2 (septembre 1998): 113-118. doi:10.1006/nlme.1998.3842.
- Bear, M F, et R C Malenka. « Synaptic Plasticity: LTP and LTD ». *Current Opinion in Neurobiology* 4, no 3 (juin 1994): 389-399.
- Begenisic, Tatjana, Maria Spolidoro, Chiara Braschi, Laura Baroncelli, Marco Milanese, Gianluca Pietra, Maria E Fabbri, et al. « Environmental Enrichment Decreases GABAergic Inhibition and Improves Cognitive Abilities, Synaptic Plasticity, and Visual Functions in a Mouse Model of Down Syndrome ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 5 (2011): 29. doi:10.3389/fncel.2011.00029.
- Belichenko, Nadia P, Pavel V Belichenko, Alexander M Kleschevnikov, Ahmad Salehi, Roger H Reeves, et William C Mobley. « The “Down Syndrome Critical Region” Is Sufficient in the Mouse Model to Confer Behavioral, Neurophysiological, and Synaptic Phenotypes Characteristic of Down Syndrome ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29, no 18 (6 mai 2009): 5938-5948. doi:10.1523/JNEUROSCI.1547-09.2009.
- Belichenko, Pavel V, Alexander M Kleschevnikov, Ahmad Salehi, Charles J Epstein, et William C Mobley. « Synaptic and Cognitive Abnormalities in Mouse Models of Down Syndrome: Exploring Genotype-Phenotype Relationships ». *The Journal of Comparative Neurology* 504, no 4 (1 octobre 2007): 329-345. doi:10.1002/cne.21433.
- BENNETT, E L, M C DIAMOND, D KRECH, et M R ROSENZWEIG. « CHEMICAL AND ANATOMICAL PLASTICITY BRAIN ». *Science (New York, N.Y.)* 146, no 3644 (30 octobre 1964): 610-619.
- Bianchi, Patrizia, Elisabetta Ciani, Sandra Guidi, Stefania Trazzi, Daniela Felice, Gabriele Grossi, Mercedes Fernandez, Alessandro Giuliani, Laura Calzà, et Renata Bartesaghi. « Early Pharmacotherapy Restores Neurogenesis and Cognitive Performance in the Ts65Dn Mouse Model for Down Syndrome ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30, no 26 (30 juin 2010): 8769-8779. doi:10.1523/JNEUROSCI.0534-10.2010.

- Bliss, T V, et T Lomo. « Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Anaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path ». *The Journal of Physiology* 232, no 2 (juillet 1973): 331-356.
- Bliss, Timothy V P, et Sam F Cooke. « Long-Term Potentiation and Long-Term Depression: A Clinical Perspective ». *Clinics (São Paulo, Brazil)* 66 Suppl 1 (2011): 3-17.
- Bonelli, Raphael M, et Andreas Gruber. « Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease ». **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society** 17, n° 2 (mars 2002): 429-430; author reply 431-432.
- Brännvall, Karin, Helena Hjelm, Laura Korhonen, Ulla Lahtinen, Anna-Elina Lehesjoki, et Dan Lindholm. « Cystatin-B Is Expressed by Neural Stem Cells and by Differentiated Neurons and Astrocytes ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 308, no 2 (22 août 2003): 369-374.
- Braudeau, J, L Dauphinot, A Duchon, A Loistron, R H Dodd, Y Hérault, B Delatour, et M C Potier. « Chronic Treatment with a Promnesiant GABA-A α 5-Selective Inverse Agonist Increases Immediate Early Genes Expression during Memory Processing in Mice and Rectifies Their Expression Levels in a Down Syndrome Mouse Model ». *Advances in Pharmacological Sciences* 2011 (2011): 153218. doi:10.1155/2011/153218.
- Braudeau, J, B Delatour, A Duchon, P Lopes Pereira, L Dauphinot, F de Chaumont, J-C Olivo-Marin, R H Dodd, Y Hérault, et M-C Potier. « Specific Targeting of the GABA-A Receptor α 5 Subtype by a Selective Inverse Agonist Restores Cognitive Deficits in Down Syndrome Mice ». *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 25, no 8 (août 2011): 1030-1042. doi:10.1177/0269881111405366.
- Brault, Véronique, Patricia Pereira, Arnaud Duchon, et Yann Hérault. « Modeling Chromosomes in Mouse to Explore the Function of Genes, Genomic Disorders, and Chromosomal Organization ». *PLoS Genetics* 2, no 7 (juillet 2006): e86.
- Brault, V, V Besson, L Magnol, A Duchon, et Y Hérault. « Cre/loxP-Mediated Chromosome Engineering of the Mouse Genome ». **Handbook of Experimental Pharmacology**, n° 178 (2007): 29-48.
- Brunamonti, Emiliano, Pierpaolo Pani, Odysseas Papazachariadis, Paolo Onorati, Giorgio Albertini, et Stefano Ferraina. « Cognitive Control of Movement in Down Syndrome ». **Research in Developmental Disabilities** 32, n° 5 (octobre 2011): 1792-1797.
- Burger, A A, C G Gross, et C E Rocha-Miranda. « Effects of Ventral Putamen Lesions on Discrimination Learning by Monkeys ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 86, no 3 (mars 1974): 440-446.

- Bussy, G, E Charrin, A Brun, A Curie, et V des Portes. « Implicit Procedural Learning in Fragile X and Down Syndrome ». *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR* 55, no 5 (mai 2011): 521-528. doi:10.1111/j.1365-2788.2011.01410.x.
- Butters, N, et H E Rosvold. « Effect of Septal Lesions on Resistance to Extinction and Delayed Alternation in Monkeys ». ***Journal of Comparative and Physiological Psychology*** 66, n° 2 (octobre 1968): 389-395.
- Buzzi, Andrea, Maia Chikhladze, Chiara Falcicchia, Beatrice Paradiso, Giovanni Lanza, Marie Soukupova, Matteo Marti, Michele Morari, Silvana Franceschetti, et Michele Simonato. « Loss of Cortical GABA Terminals in Unverricht-Lundborg Disease ». *Neurobiology of Disease* 47, no 2 (août 2012): 216-224. doi:10.1016/j.nbd.2012.04.005.
- Cabin, D E, J W McKee-Johnson, L E Matesic, T Wiltshire, E E Rue, A E Mjaatvedt, Y K Huo, J R Korenberg, et R H Reeves. « Physical and Comparative Mapping of Distal Mouse Chromosome 16. 5 p5 ». *Genome Research* 8, no 9 (septembre 1998): 940-950.
- Calabresi, P, D Centonze, et G Bernardi. « Cellular Factors Controlling Neuronal Vulnerability in the Brain: A Lesson from the Striatum ». *Neurology* 55, no 9 (14 novembre 2000): 1249-1255.
- Calabresi, P, D Centonze, P Gubellini, et G Bernardi. « Activation of M1-like Muscarinic Receptors Is Required for the Induction of Corticostriatal LTP ». *Neuropharmacology* 38, no 2 (février 1999): 323-326.
- Calabresi, P, D Centonze, P Gubellini, G A Marfia, et G Bernardi. « Glutamate-Triggered Events Inducing Corticostriatal Long-Term Depression ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 19, no 14 (15 juillet 1999): 6102-6110.
- Calabresi, P, D Centonze, P Gubellini, A Pisani, et G Bernardi. « Acetylcholine-Mediated Modulation of Striatal Function ». *Trends in Neurosciences* 23, no 3 (mars 2000): 120-126.
- Calabresi, P, D Centonze, P Gubellini, A Pisani, et G Bernardi. « Blockade of M2-like Muscarinic Receptors Enhances Long-Term Potentiation at Corticostriatal Synapses ». *The European Journal of Neuroscience* 10, no 9 (septembre 1998): 3020-3023.
- Calabresi P, D Centonze, P Gubellini, A Pisani, et G Bernardi. « Endogenous ACh Enhances Striatal NMDA-Responses via M1-like Muscarinic Receptors and PKC Activation ». *The European Journal of Neuroscience* 10, no 9 (septembre 1998): 2887-2895.
- Calabresi, P, D Centonze, A Pisani, et G Bernardi. « Metabotropic Glutamate Receptors and Cell-Type-Specific Vulnerability in the Striatum: Implication for Ischemia and Huntington's Disease ». *Experimental Neurology* 158, no 1 (juillet 1999): 97-108. doi:10.1006/exnr.1999.7092.

- Calabresi, P, P Gubellini, D Centonze, B Picconi, G Bernardi, K Chergui, P Svenningsson, A A Fienberg, et P Greengard. « Dopamine and cAMP-Regulated Phosphoprotein 32 kDa Controls Both Striatal Long-Term Depression and Long-Term Potentiation, Opposing Forms of Synaptic Plasticity ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20, no 22 (15 novembre 2000): 8443-8451.
- Calabresi, P, P Gubellini, D Centonze, G Sancesario, M Morello, M Giorgi, A Pisani, et G Bernardi. « A Critical Role of the Nitric oxide/cGMP Pathway in Corticostriatal Long-Term Depression ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 19, no 7 (1 avril 1999): 2489-2499.
- Calabresi, P, R Maj, A Pisani, N B Mercuri, et G Bernardi. « Long-Term Synaptic Depression in the Striatum: Physiological and Pharmacological Characterization ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 12, no 11 (novembre 1992): 4224-4233.
- Calabresi, P, A Pisani, D Centonze, et G Bernardi. « Role of Dopamine Receptors in the Short- and Long-Term Regulation of Corticostriatal Transmission ». *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi = Japanese Journal of Psychopharmacology* 17, no 2 (avril 1997): 101-104.
- Calabresi, P, A Pisani, D Centonze, et G Bernardi. « Synaptic Plasticity and Physiological Interactions between Dopamine and Glutamate in the Striatum ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 21, no 4 (juillet 1997): 519-523.
- Calabresi, P, A Pisani, N B Mercuri, et G Bernardi. « Post-Receptor Mechanisms Underlying Striatal Long-Term Depression ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14, no 8 (août 1994): 4871-4881.
- Calabresi, P, A Pisani, N B Mercuri, et G Bernardi. « The Corticostriatal Projection: From Synaptic Plasticity to Dysfunctions of the Basal Ganglia ». *Trends in Neurosciences* 19, no 1 (janvier 1996): 19-24.
- Calabresi, P, A Saiardi, A Pisani, J H Baik, D Centonze, N B Mercuri, G Bernardi, et E Borrelli. « Abnormal Synaptic Plasticity in the Striatum of Mice Lacking Dopamine D2 Receptors ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17, no 12 (15 juin 1997): 4536-4544.
- Calabresi, P, E Saulle, G A Marfia, D Centonze, R Mulloy, B Picconi, R A Hipskind, F Conquet, et G Bernardi. « Activation of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 1/protein Kinase C/mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Is Required for Postischemic Long-Term Potentiation in the Striatum ». *Molecular Pharmacology* 60, no 4 (octobre 2001): 808-815.
- Calabresi, Paolo, Nicola Biagio Mercuri, et Massimiliano Di Filippo. « Synaptic Plasticity, Dopamine and Parkinson's Disease: One Step Ahead ». *Brain: A Journal of Neurology* 132, no Pt 2 (février 2009): 285-287. doi:10.1093/brain/awn340.

- Canteras, N S, S J Shammah-Lagnado, B A Silva, et J A Ricardo. « Afferent Connections of the Subthalamic Nucleus: A Combined Retrograde and Anterograde Horseradish Peroxidase Study in the Rat ». *Brain Research* 513, no 1 (9 avril 1990): 43-59.
- Carlesimo, G A, L Marotta, et S Vicari. « Long-Term Memory in Mental Retardation: Evidence for a Specific Impairment in Subjects with Down's Syndrome ». *Neuropsychologia* 35, no 1 (janvier 1997): 71-79.
- Carr, G D, et N M White. « The Relationship between Stereotypy and Memory Improvement Produced by Amphetamine ». *Psychopharmacology* 82, no 3 (1984): 203-209.
- Centonze, D, P Gubellini, G Bernardi, et P Calabresi. « Impaired Excitatory Transmission in the Striatum of Rats Chronically Intoxicated with Manganese ». *Experimental Neurology* 172, no 2 (décembre 2001): 469-476. doi:10.1006/exnr.2001.7812.
- Centonze, Diego, Cristina Grande, Emilia Saulle, Ana B Martin, Paolo Gubellini, Nancy Pavón, Antonio Pisani, Giorgio Bernardi, Rosario Moratalla, et Paolo Calabresi. « Distinct Roles of D1 and D5 Dopamine Receptors in Motor Activity and Striatal Synaptic Plasticity ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23, no 24 (17 septembre 2003): 8506-8512.
- Cepeda, C, N A Buchwald, et M S Levine. « Neuromodulatory Actions of Dopamine in the Neostriatum Are Dependent upon the Excitatory Amino Acid Receptor Subtypes Activated ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90, no 20 (15 octobre 1993): 9576-9580.
- Cerovic, Milica, Raffaele d' Isa, Raffaella Tonini, et Riccardo Brambilla. « Molecular and Cellular Mechanisms of Dopamine-Mediated Behavioral Plasticity in the Striatum ». *Neurobiology of Learning and Memory* 105 (octobre 2013): 63-80. doi:10.1016/j.nlm.2013.06.013.
- Chen, Yuanxin, Victor V Dyakin, Craig A Branch, Babak Ardekani, Dunsheng Yang, David N Guilfoyle, Jesse Peterson, et al. « In Vivo MRI Identifies Cholinergic Circuitry Deficits in a Down Syndrome Model ». *Neurobiology of Aging* 30, no 9 (septembre 2009): 1453-1465. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.026.
- Chevalier, G, et J M Deniau. « Disinhibition as a Basic Process in the Expression of Striatal Functions ». *Trends in Neurosciences* 13, no 7 (juillet 1990): 277-280.
- Choi, Hack Sun, Chun Sung Kim, Cheol Kyu Hwang, Kyu Young Song, Ping-Yee Law, Li-Na Wei, et Horace H Loh. « Novel Function of the poly(C)-Binding Protein Alpha CP3 as a Transcriptional Repressor of the Mu Opioid Receptor Gene ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 21, no 14 (décembre 2007): 3963-3973. doi:10.1096/fj.07-8561com.
- Choi, S, et D M Lovinger. « Decreased Probability of Neurotransmitter Release Underlies Striatal Long-Term Depression and Postnatal Development of Corticostriatal Synapses ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, no 6 (18 mars 1997): 2665-2670.

- Chrast, R, H S Scott, M P Pappasavvas, C Rossier, E S Antonarakis, C Barras, M T Davisson, et al. « The Mouse Brain Transcriptome by SAGE: Differences in Gene Expression between P30 Brains of the Partial Trisomy 16 Mouse Model of Down Syndrome (Ts65Dn) and Normals ». *Genome Research* 10, no 12 (décembre 2000): 2006-2021.
- Contestabile, Andrea, Barbara Greco, Diego Ghezzi, Valter Tucci, Fabio Benfenati, et Laura Gasparini. « Lithium Rescues Synaptic Plasticity and Memory in Down Syndrome Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 123, no 1 (2 janvier 2013): 348-361. doi:10.1172/JCI64650.
- Costa, Alberto C S, et Michael J Grybko. « Deficits in Hippocampal CA1 LTP Induced by TBS but Not HFS in the Ts65Dn Mouse: A Model of Down Syndrome ». *Neuroscience Letters* 382, no 3 (15 juillet 2005): 317-322.
- Costa, Alberto C S, Melissa R Stasko, Cecilia Schmidt, et Muriel T Davisson. « Behavioral Validation of the Ts65Dn Mouse Model for Down Syndrome of a Genetic Background Free of the Retinal Degeneration Mutation Pde6b(rd1) ». *Behavioural Brain Research* 206, no 1 (5 janvier 2010): 52-62.
- Créau, Nicole. « Molecular and Cellular Alterations in Down Syndrome: Toward the Identification of Targets for Therapeutics ». *Neural Plasticity* 2012 (2012): 171639.
- Dang, Mai T, Fumiaki Yokoi, Henry H Yin, David M Lovinger, Yanyan Wang, et Yuqing Li. « Disrupted Motor Learning and Long-Term Synaptic Plasticity in Mice Lacking NMDAR1 in the Striatum ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, no 41 (10 octobre 2006): 15254-15259.
- Das, Ishita, et Roger H Reeves. « The Use of Mouse Models to Understand and Improve Cognitive Deficits in Down Syndrome ». *Disease Models & Mechanisms* 4, n° 5 (septembre 2011): 596-606.
- Dauphinot, L, R Lyle, I Rivals, M Tran Dang, R X Moldrich, G Golfier, L Ettwiller, et al. « The Cerebellar Transcriptome during Postnatal Development of the Ts1Cje Mouse, a Segmental Trisomy Model for Down Syndrome ». *Human Molecular Genetics* 14, no 3 (1 février 2005): 373-384.
- Davisson, M T, C Schmidt, R H Reeves, N G Irving, E C Akeson, B S Harris, et R T Bronson. « Segmental Trisomy as a Mouse Model for Down Syndrome ». *Progress in Clinical and Biological Research* 384 (1993): 117-133.
- De la Torre, Rafael, et Mara Dierssen. « Therapeutic Approaches in the Improvement of Cognitive Performance in Down Syndrome: Past, Present, and Future ». *Progress in Brain Research* 197 (2012): 1-14. doi:10.1016/B978-0-444-54299-1.00001-7.
- Deadwyler, S A, et E J Wyers. « Disruption of Habituation by Caudate Nuclear Stimulation in the Rat ». *Behavioral Biology* 7, no 7 (février 1972): 55-64.

- Delabar, Jean Maurice. « [New perspectives on molecular and genic therapies in Down syndrome] ». *Médecine sciences: M/S* 26, no 4 (avril 2010): 371-376. doi:10.1051/medsci/2010264371.
- Delabar, Jean Maurice, Revital Aflalo-Rattenbac, et Nicole Créau. « Developmental Defects in Trisomy 21 and Mouse Models ». *TheScientificWorldJournal* 6 (2006): 1945-1964. doi:10.1100/tsw.2006.322.
- DeLong, M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*. 13 (1990) : 281–285.
- Dempsey, Brian R, et Gary S Shaw. « Identification of Calcium-Independent and Calcium-Enhanced Binding between S100B and the Dopamine D2 Receptor ». *Biochemistry* 50, no 42 (25 octobre 2011): 9056-9065. doi:10.1021/bi201054x.
- Devan, B D, et N M White. « Parallel Information Processing in the Dorsal Striatum: Relation to Hippocampal Function ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 19, no 7 (1 avril 1999): 2789-2798.
- Dierssen, Mara, Yann Herault, et Xavier Estivill. « Aneuploidy: From a Physiological Mechanism of Variance to Down Syndrome ». ***Physiological Reviews*** 89, n° 3 (juillet 2009): 887-920.
- Di Filippo, Massimiliano, Barbara Picconi, Michela Tantucci, Veronica Ghiglieri, Vincenza Bagetta, Carmelo Sgobio, Alessandro Tozzi, Lucilla Parnetti, et Paolo Calabresi. « Short-Term and Long-Term Plasticity at Corticostriatal Synapses: Implications for Learning and Memory ». *Behavioural Brain Research* 199, no 1 (12 avril 2009): 108-118. doi:10.1016/j.bbr.2008.09.025.
- Di Filippo, Massimiliano, Alessandro Tozzi, Barbara Picconi, Veronica Ghiglieri, et Paolo Calabresi. « Plastic Abnormalities in Experimental Huntington's Disease ». *Current Opinion in Pharmacology* 7, no 1 (février 2007): 106-111. doi:10.1016/j.coph.2006.08.010.
- Divac, I. « Neostriatum and Functions of Prefrontal Cortex ». *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 32, no 2 (1972): 461-477.
- Donato, R. « S100: A Multigenic Family of Calcium-Modulated Proteins of the EF-Hand Type with Intracellular and Extracellular Functional Roles ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 33, no 7 (juillet 2001): 637-668.
- Dos Santos Villar, F, et J P Walsh. « Modulation of Long-Term Synaptic Plasticity at Excitatory Striatal Synapses ». *Neuroscience* 90, no 3 (mars 1999): 1031-1041.
- Down, J L. « Observations on an Ethnic Classification of Idiots. 1866 ». ***Mental Retardation*** 33, n° 1 (février 1995): 54-56.

- Duchon, Arnaud. **Etude de modèle Murin pour l'aneuploïdie de la région PRMT2 CSTB homologue au chromosome 21 humain.** Orléans, 2011.
<http://www.theses.fr/2011ORLE2010>.
- Duchon, Arnaud, Vanessa Besson, Patricia Lopes Pereira, Laetitia Magnol, et Yann Hérault. « Inducing Segmental Aneuploid Mosaicism in the Mouse through Targeted Asymmetric Sister Chromatid Event of Recombination ». *Genetics* 180, no 1 (septembre 2008): 51-59.
- Duchon, Arnaud, Stéphanie Pothion, Véronique Brault, Andrew J Sharp, Victor L J Tybulewicz, Elizabeth M C Fisher, et Yann Hérault. « The Telomeric Part of the Human Chromosome 21 from Cstb to Prmt2 Is Not Necessary for the Locomotor and Short-Term Memory Deficits Observed in the Tc1 Mouse Model of Down Syndrome ». *Behavioural Brain Research* 217, no 2 (1 mars 2011): 271-281.
- Dudek, S M, et M F Bear. « Homosynaptic Long-Term Depression in Area CA1 of Hippocampus and Effects of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Blockade ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89, no 10 (15 mai 1992): 4363-4367.
- Elson, A, D Levanon, Y Weiss, et Y Groner. « Overexpression of Liver-Type Phosphofructokinase (PFKL) in Transgenic-PFKL Mice: Implication for Gene Dosage in Trisomy 21 ». *The Biochemical Journal* 299 (Pt 2) (15 avril 1994): 409-415.
- Endoh-Yamagami, Setsu, Kameel M Karkar, Scott R May, Inma Cobos, Myo T Thwin, Jason E Long, Amir M Ashique, Konstantinos Zarbali, John L R Rubenstein, et Andrew S Peterson. « A Mutation in the Pericentrin Gene Causes Abnormal Interneuron Migration to the Olfactory Bulb in Mice ». *Developmental Biology* 340, no 1 (1 avril 2010): 41-53. doi:10.1016/j.ydbio.2010.01.017.
- Engidawork, E, et G Lubec. « Protein Expression in Down Syndrome Brain ». *Amino Acids* 21, no 4 (décembre 2001): 331-361.
- Escorihuela, R M, A Fernández-Teruel, I F Vallina, C Baamonde, M A Lumberras, M Dierssen, A Tobeña, et J Flórez. « A Behavioral Assessment of Ts65Dn Mice: A Putative Down Syndrome Model ». *Neuroscience Letters* 199, no 2 (20 octobre 1995): 143-146.
- Escorihuela, R M, I F Vallina, C Martínez-Cué, C Baamonde, M Dierssen, A Tobeña, J Flórez, et A Fernández-Teruel. « Impaired Short- and Long-Term Memory in Ts65Dn Mice, a Model for Down Syndrome ». *Neuroscience Letters* 247, no 2-3 (15 mai 1998): 171-174.
- Esposito, Giuseppe, Jaime Imitola, Jie Lu, Daniele De Filippis, Caterina Scuderi, Vijay S Ganesh, Rebecca Folkerth, et al. « Genomic and Functional Profiling of Human Down Syndrome Neural Progenitors Implicates S100B and Aquaporin 4 in Cell Injury ». *Human Molecular Genetics* 17, no 3 (1 février 2008): 440-457. doi:10.1093/hmg/ddm322.

- Faizi, Mehrdad, Patrick L Bader, Christine Tun, Angelo Encarnacion, Alexander Kleschevnikov, Pavel Belichenko, Nay Saw, et al. « Comprehensive Behavioral Phenotyping of Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome: Activation of β 1-Adrenergic Receptor by Xamoterol as a Potential Cognitive Enhancer ». *Neurobiology of Disease* 43, no 2 (août 2011): 397-413. doi:10.1016/j.nbd.2011.04.011.
- Fernandez, Fabian, Wade Morishita, Elizabeth Zuniga, James Nguyen, Martina Blank, Robert C Malenka, et Craig C Garner. « Pharmacotherapy for Cognitive Impairment in a Mouse Model of Down Syndrome ». *Nature Neuroscience* 10, no 4 (avril 2007): 411-413. doi:10.1038/nn1860.
- Fernandez-Ruiz, J, R Diaz, C Hall-Haro, P Vergara, J Mischner, L Nuñez, R Drucker-Colin, A Ochoa, et M E Alonso. « Normal Prism Adaptation but Reduced after-Effect in Basal Ganglia Disorders Using a Throwing Task ». *The European Journal of Neuroscience* 18, no 3 (août 2003): 689-694.
- Fernandez-Ruiz, J, J Wang, T G Aigner, et M Mishkin. « Visual Habit Formation in Monkeys with Neurotoxic Lesions of the Ventrocaudal Neostriatum ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, no 7 (27 mars 2001): 4196-4201. doi:10.1073/pnas.061022098.
- Fino, Elodie. **Transmission et plasticité activité-dépendante au niveau des synapses cortico-striatales**. Paris 6, 2007. <http://www.theses.fr/2007PA066202>.
- Fino, Elodie, Jean-Michel Deniau, et Laurent Venance. « Cell-Specific Spike-Timing-Dependent Plasticity in GABAergic and Cholinergic Interneurons in Corticostriatal Rat Brain Slices ». *The Journal of Physiology* 586, no 1 (1 janvier 2008): 265-282. doi:10.1113/jphysiol.2007.144501.
- Fino, Elodie, Jacques Glowinski, et Laurent Venance. « Bidirectional Activity-Dependent Plasticity at Corticostriatal Synapses ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25, no 49 (7 décembre 2005): 11279-11287. doi:10.1523/JNEUROSCI.4476-05.2005.
- FitzPatrick, David R. « Transcriptional Consequences of Autosomal Trisomy: Primary Gene Dosage with Complex Downstream Effects ». **Trends in Genetics: TIG** 21, n° 5 (mai 2005): 249-253. doi:10.1016/j.tig.2005.02.012.
- FitzPatrick, David R, Jacqueline Ramsay, Niolette I McGill, Mary Shade, Andrew D Carothers, et Nicholas D Hastie. « Transcriptome Analysis of Human Autosomal Trisomy ». **Human Molecular Genetics** 11, n° 26 (15 décembre 2002): 3249-3256.
- Furtado, J C, et M F Mazurek. « Behavioral Characterization of Quinolate-Induced Lesions of the Medial Striatum: Relevance for Huntington's Disease ». *Experimental Neurology* 138, no 1 (mars 1996): 158-168. doi:10.1006/exnr.1996.0054.

- Galdzicki, Z, R Siarey, R Pearce, J Stoll, et S I Rapoport. « On the Cause of Mental Retardation in Down Syndrome: Extrapolation from Full and Segmental Trisomy 16 Mouse Models ». *Brain Research. Brain Research Reviews* 35, no 2 (avril 2001): 115-145.
- Ganesh, Lakshmanan, Takanobu Yoshimoto, Narayani C Moorthy, Wataru Akahata, Manfred Boehm, Elizabeth G Nabel, et Gary J Nabel. « Protein Methyltransferase 2 Inhibits NF-kappaB Function and Promotes Apoptosis ». *Molecular and Cellular Biology* 26, no 10 (mai 2006): 3864-3874. doi:10.1128/MCB.26.10.3864-3874.2006.
- Gardiner, Kathleen, Yann Herault, Ira T Lott, Stylianos E Antonarakis, Roger H Reeves, et Mara Dierssen. « Down Syndrome: From Understanding the Neurobiology to Therapy ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30, no 45 (10 novembre 2010): 14943-14945. doi:10.1523/JNEUROSCI.3728-10.2010.
- Gardiner, Kathleen J. « Molecular Basis of Pharmacotherapies for Cognition in Down Syndrome ». *Trends in Pharmacological Sciences* 31, no 2 (février 2010): 66-73. doi:10.1016/j.tips.2009.10.010.
- Gerfen, C R. « The Neostriatal Mosaic: Multiple Levels of Compartmental Organization ». *Journal of Neural Transmission. Supplementum* 36 (1992): 43-59.
- Gerlai, R, et J Roder. « Abnormal Exploratory Behavior in Transgenic Mice Carrying Multiple Copies of the Human Gene for S100 Beta ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 20, no 2 (mars 1995): 105-112.
- Gerlai, R, J M Wojtowicz, A Marks, et J Roder. « Overexpression of a Calcium-Binding Protein, S100 Beta, in Astrocytes Alters Synaptic Plasticity and Impairs Spatial Learning in Transgenic Mice ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 2, no 1 (février 1995): 26-39.
- Ghosh, A, et M E Greenberg. « Calcium Signaling in Neurons: Molecular Mechanisms and Cellular Consequences ». *Science (New York, N.Y.)* 268, no 5208 (14 avril 1995): 239-247.
- Glosser, G. « Neurobehavioral Aspects of Movement Disorders ». *Neurologic Clinics* 19, no 3 (août 2001): 535-551, v.
- Goldman, P S, et W J Nauta. « An Intricately Patterned Prefronto-Caudate Projection in the Rhesus Monkey ». *The Journal of Comparative Neurology* 72, no 3 (1 février 1977): 369-386.
- Goldman, P S, et H E Rosvold. « The Effects of Selective Caudate Lesions in Infant and Juvenile Rhesus Monkeys ». *Brain Research* 43, no 1 (11 août 1972): 53-66.
- Graybiel, A M. « Building Action Repertoires: Memory and Learning Functions of the Basal Ganglia ». *Current Opinion in Neurobiology* 5, no 6 (décembre 1995): 733-741.

- Graybiel, A M. « Neurotransmitters and Neuromodulators in the Basal Ganglia ». *Trends in Neurosciences* 13, no 7 (juillet 1990): 244-254.
- Graybiel, A M. « The Basal Ganglia ». *Trends in Neurosciences* 18, no 2 (février 1995): 60-62.
- Graybiel, A M. « The Basal Ganglia and Chunking of Action Repertoires ». *Neurobiology of Learning and Memory* 70, no 1-2 (septembre 1998): 119-136. doi:10.1006/nlme.1998.3843.
- Griffin, W S, J G Sheng, J E McKenzie, M C Royston, S M Gentleman, R A Brumback, L C Cork, M R Del Bigio, G W Roberts, et R E Mrak. « Life-Long Overexpression of S100beta in Down's Syndrome: Implications for Alzheimer Pathogenesis ». *Neurobiology of Aging* 19, no 5 (octobre 1998): 401-405.
- Gromov, L A, L P Syrovatskaya, et G V Ovinova. « Functional Role of the Neurospecific S-100 Protein in the Processes of Memory ». *Neuroscience and Behavioral Physiology* 22, no 1 (février 1992): 25-29.
- Gropp, A, U Kolbus, et D Giers. « Systematic Approach to the Study of Trisomy in the Mouse. II ». *Cytogenetics and Cell Genetics* 14, no 1 (1975): 42-62.
- Groves, P M. « A Theory of the Functional Organization of the Neostriatum and the Neostriatal Control of Voluntary Movement ». *Brain Research* 286, no 2 (mars 1983): 109-132.
- Gustafsson, B, H Wigström, W C Abraham, et Y Y Huang. « Long-Term Potentiation in the Hippocampus Using Depolarizing Current Pulses as the Conditioning Stimulus to Single Volley Synaptic Potentials ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 7, no 3 (mars 1987): 774-780.
- Gygi, S P, Y Rochon, B R Franza, et R Aebersold. « Correlation between Protein and mRNA Abundance in Yeast ». *Molecular and Cellular Biology* 19, no 3 (mars 1999): 1720-1730.
- Haycock, J W, S A Deadwyler, S I Sideroff, et J L McGaugh. « Retrograde Amnesia and Cholinergic Systems in the Caudate-Putamen Complex and Dorsal Hippocampus of the Rat ». *Experimental Neurology* 41, no 1 (octobre 1973): 201-213.
- Hazrati, L N, et A Parent. « Differential Patterns of Arborization of Striatal and Subthalamic Fibers in the Two Pallidal Segments in Primates ». *Brain Research* 598, no 1-2 (11 décembre 1992): 311-315.
- Hearst, Scoty M, Mariper E Lopez, Qingmei Shao, Yong Liu, et Parminder J S Vig. « Dopamine D2 Receptor Signaling Modulates Mutant Ataxin-1 S776 Phosphorylation and Aggregation ». *Journal of Neurochemistry* 114, no 3 (août 2010): 706-716. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06791.x.

- Hebb, D. O. **The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory (1949)**. Taylor & Francis, 2002.
- Heindel, W C, D P Salmon, et N Butters. « The Biasing of Weight Judgments in Alzheimer's and Huntington's Disease: A Priming or Programming Phenomenon ». *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 13, no 2 (mars 1991): 189-203.
- Heinen, Markus, Moritz M Hettich, Devon P Ryan, Susanne Schnell, Katharina Paesler, et Dan Ehninger. « Adult-Onset Fluoxetine Treatment Does Not Improve Behavioral Impairments and May Have Adverse Effects on the Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome ». *Neural Plasticity* 2012 (2012): 467251. doi:10.1155/2012/467251.
- Hérault, Y, M Rassoulzadegan, F Cuzin, et D Duboule. « Engineering Chromosomes in Mice through Targeted Meiotic Recombination (TAMERE) ». *Nature Genetics* 20, no 4 (décembre 1998): 381-384. doi:10.1038/3861.
- Hernandez, D, et E M Fisher. « Mouse Autosomal Trisomy: Two's Company, Three's a Crowd ». **Trends in Genetics: TIG** 15, n° 6 (juin 1999): 241-247.
- Hill, Kerstin, Natalie J Tigue, Rosemary E Kelsell, Christopher D Benham, Shaun McNulty, Michael Schaefer, et Andrew D Randall. « Characterisation of Recombinant Rat TRPM2 and a TRPM2-like Conductance in Cultured Rat Striatal Neurones ». **Neuropharmacology** 50, n° 1 (janvier 2006): 89-97.
- Hinton, S C, et W H Meck. « The "Internal Clocks" of Circadian and Interval Timing ». *Endeavour* 21, no 2 (1997): 82-87.
- Ho, Victoria M, Ji-Ann Lee, et Kelsey C Martin. « The Cell Biology of Synaptic Plasticity ». *Science (New York, N.Y.)* 334, no 6056 (4 novembre 2011): 623-628. doi:10.1126/science.1209236.
- Holtzman, D M, D Santucci, J Kilbridge, J Chua-Couzens, D J Fontana, S E Daniels, R M Johnson, et al. « Developmental Abnormalities and Age-Related Neurodegeneration in a Mouse Model of Down Syndrome ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, no 23 (12 novembre 1996): 13333-13338.
- Hyde, L A, L S Crnic, A Pollock, et P C Bickford. « Motor Learning in Ts65Dn Mice, a Model for Down Syndrome ». *Developmental Psychobiology* 38, no 1 (janvier 2001): 33-45.
- Jeun, Seung Hyun, Hyeong Seok Cho, Ki Jung Kim, Qing Zhong Li, et Ki-Wug Sung. « Electrophysiological Characterization of AMPA and NMDA Receptors in Rat Dorsal Striatum ». *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology* 13, no 3 (juin 2009): 209-214. doi:10.4196/kjpp.2009.13.3.209.

- Jiang, Jun, Yuanchun Jing, Gregory J Cost, Jen-Chieh Chiang, Heather J Kolpa, Allison M Cotton, Dawn M Carone, et al. « Translating Dosage Compensation to Trisomy 21 ». *Nature* 500, no 7462 (15 août 2013): 296-300. doi:10.1038/nature12394.
- Kaasik, Allen, Malle Kuum, Anu Aonurm, Anti Kalda, Annika Vaarmann, et Alexander Zharkovsky. « Seizures, Ataxia, and Neuronal Loss in Cystatin B Heterozygous Mice ». *Epilepsia* 48, no 4 (avril 2007): 752-757. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.00985.x.
- Kandel, E R. « The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialog between Genes and Synapses ». *Bioscience Reports* 21, no 5 (octobre 2001): 565-611.
- Katz-Jaffe, M G, A O Trounson, et D S Cram. « Mitotic Errors in Chromosome 21 of Human Preimplantation Embryos Are Associated with Non-Viability ». **Molecular Human Reproduction** 10, n° 2 (février 2004): 143-147.
- Kawaguchi, Y. « Physiological, Morphological, and Histochemical Characterization of Three Classes of Interneurons in Rat Neostriatum ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 13, no 11 (novembre 1993): 4908-4923.
- Kawaguchi, Y, C J Wilson, S J Augood, et P C Emson. « Striatal Interneurons: Chemical, Physiological and Morphological Characterization ». *Trends in Neurosciences* 18, no 12 (décembre 1995): 527-535.
- Kawaguchi, Y, C J Wilson, et P C Emson. « Projection Subtypes of Rat Neostriatal Matrix Cells Revealed by Intracellular Injection of Biocytin ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 10, no 10 (octobre 1990): 3421-3438.
- Kerr, J N, et J R Wickens. « Dopamine D-1/D-5 Receptor Activation Is Required for Long-Term Potentiation in the Rat Neostriatum in Vitro ». *Journal of Neurophysiology* 85, no 1 (janvier 2001): 117-124.
- Kim, BoHung, Sarah L Hawes, Fawad Gillani, Lane J Wallace, et Kim T Blackwell. « Signaling Pathways Involved in Striatal Synaptic Plasticity Are Sensitive to Temporal Pattern and Exhibit Spatial Specificity ». **PLoS Computational Biology** 9, n° 3 (2013).
- Kim, H J, et A Routtenberg. « Retention Disruption Following Post-Trial Picrotoxin Injection into the Substantia Nigra ». *Brain Research* 113, no 3 (3 septembre 1976): 620-625.
- Kimura, M. « Role of Basal Ganglia in Behavioral Learning ». *Neuroscience Research* 22, no 4 (juillet 1995): 353-358.

- Kirkby, Robert J., et Stephen Polgar. « Caudate Nucleus Lesions and Active Avoidance: A Reply to Winocur ». *Physiological Psychology* 4, no 2 (1 juin 1976): 135-136. doi:10.3758/BF03326564.
- Klann, Eric, et Thomas E Dever. « Biochemical Mechanisms for Translational Regulation in Synaptic Plasticity ». *Nature Reviews. Neuroscience* 5, no 12 (décembre 2004): 931-942. doi:10.1038/nrn1557.
- Kleschevnikov, Alexander M, Pavel V Belichenko, Mehrdad Faizi, Lucia F Jacobs, Khin Htun, Mehrdad Shamloo, et William C Mobley. « Deficits in Cognition and Synaptic Plasticity in a Mouse Model of Down Syndrome Ameliorated by GABAB Receptor Antagonists ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32, no 27 (4 juillet 2012): 9217-9227. doi:10.1523/JNEUROSCI.1673-12.2012.
- Kleschevnikov, Alexander M, Pavel V Belichenko, Jessica Gall, Lizzy George, Rachel Nosheny, Michael T Maloney, Ahmad Salehi, et William C Mobley. « Increased Efficiency of the GABAA and GABAB Receptor-Mediated Neurotransmission in the Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome ». *Neurobiology of Disease* 45, no 2 (février 2012): 683-691. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.009.
- Kleschevnikov, Alexander M, Pavel V Belichenko, Angela J Villar, Charles J Epstein, Robert C Malenka, et William C Mobley. « Hippocampal Long-Term Potentiation Suppressed by Increased Inhibition in the Ts65Dn Mouse, a Genetic Model of Down Syndrome ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24, no 37 (15 septembre 2004): 8153-8160. doi:10.1523/JNEUROSCI.1766-04.2004.
- Knowlton, B J, J A Mangels, et L R Squire. « A Neostriatal Habit Learning System in Humans ». *Science (New York, N.Y.)* 273, no 5280 (6 septembre 1996): 1399-1402.
- Koizumi, Hidetaka, Ryoma Morigaki, Shinya Okita, Shinji Nagahiro, Ryuji Kaji, Masanori Nakagawa, et Satoshi Goto. « Response of Striosomal Opioid Signaling to Dopamine Depletion in 6-Hydroxydopamine-Lesioned Rat Model of Parkinson's Disease: A Potential Compensatory Role ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 7 (2013): 74. doi:10.3389/fncel.2013.00074.
- Kolb, B. « Studies on the Caudate-Putamen and the Dorsomedial Thalamic Nucleus of the Rat: Implications for Mammalian Frontal-Lobe Functions ». *Physiology & Behavior* 18, no 2 (février 1977): 237-244.
- Konorski, Jerzy. **Conditioned reflexes and neuron organization**. Vol. xiv. New York, NY, US: Cambridge University Press, 1948.
- Lee, Edward B, Lewis Z Leng, Bin Zhang, Linda Kwong, John Q Trojanowski, Ted Abel, et Virginia M-Y Lee. « Targeting Amyloid-Beta Peptide (Abeta) Oligomers by Passive Immunization with a Conformation-Selective Monoclonal Antibody Improves Learning and Memory in Abeta Precursor Protein (APP) Transgenic Mice ». *The*

- Journal of Biological Chemistry 281, no 7 (17 février 2006): 4292-4299. doi:10.1074/jbc.M511018200.
- LEJEUNE, J, M GAUTHIER, et R TURPIN. « [Human chromosomes in tissue cultures] ». **Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences** 248, n° 4 (26 janvier 1959): 602-603.
- Lévesque, M, et A Parent. « Axonal Arborization of Corticostriatal and Corticothalamic Fibers Arising from Prelimbic Cortex in the Rat ». *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991) 8, no 7 (novembre 1998): 602-613.
- Li, Ping, Yan-Hai Li, et Tai-Zhen Han. « NR2A-Containing NMDA Receptors Are Required for LTP Induction in Rat Dorsolateral Striatum in Vitro ». *Brain Research* 1274 (5 juin 2009): 40-46. doi:10.1016/j.brainres.2009.04.016.
- Liu, Chunhong, Pavel V Belichenko, Li Zhang, Dawei Fu, Alexander M Kleschevnikov, Antonio Baldini, Stylianos E Antonarakis, William C Mobley, et Y Eugene Yu. « Mouse Models for Down Syndrome-Associated Developmental Cognitive Disabilities ». *Developmental Neuroscience* 33, no 5 (2011): 404-413. doi:10.1159/000329422.
- Liu, Yong, David C Buck, et Kim A Neve. « Novel Interaction of the Dopamine D2 Receptor and the Ca²⁺ Binding Protein S100B: Role in D2 Receptor Function ». *Molecular Pharmacology* 74, no 2 (août 2008): 371-378. doi:10.1124/mol.108.044925.
- Lømo, Terje. « The Discovery of Long-Term Potentiation » (1966). **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences** 358, n° 1432 (29 avril 2003): 617-620.
- Lott, Ira T. « Neurological Phenotypes for Down Syndrome across the Life Span ». *Progress in Brain Research* 197 (2012): 101-121. doi:10.1016/B978-0-444-54299-1.00006-6.
- Lovinger, D M, E C Tyler, et A Merritt. « Short- and Long-Term Synaptic Depression in Rat Neostriatum ». *Journal of Neurophysiology* 70, no 5 (novembre 1993): 1937-1949.
- Lu, Jie, Giuseppe Esposito, Caterina Scuderi, Luca Steardo, Laurent C Delli-Bovi, Jonathan L Hecht, Bryan C Dickinson, Christopher J Chang, Takashi Mori, et Volney Sheen. « S100B and APP Promote a Gliocentric Shift and Impaired Neurogenesis in Down Syndrome Neural Progenitors ». *PloS One* 6, no 7 (2011): e22126. doi:10.1371/journal.pone.0022126.
- Lüscher, Christian, et Robert C Malenka. « Drug-Evoked Synaptic Plasticity in Addiction: From Molecular Changes to Circuit Remodeling ». *Neuron* 69, no 4 (24 février 2011): 650-663. doi:10.1016/j.neuron.2011.01.017.
- Lyle, Robert, Frédérique Béna, Sarantis Gagos, Corinne Gehrig, Gipsy Lopez, Albert Schinzel, James Lespinasse, et al. « Genotype-Phenotype Correlations in Down

- Syndrome Identified by Array CGH in 30 Cases of Partial Trisomy and Partial Monosomy Chromosome 21 ». *European Journal of Human Genetics: EJHG* 17, no 4 (avril 2009): 454-466. doi:10.1038/ejhg.2008.214.
- Mahon, Severine, Jean-Michel Deniau, et Stephane Charpier. « Corticostriatal Plasticity: Life after the Depression ». *Trends in Neurosciences* 27, no 8 (août 2004): 460-467. doi:10.1016/j.tins.2004.06.010.
- Malenka, R C. « Postsynaptic Factors Control the Duration of Synaptic Enhancement in Area CA1 of the Hippocampus ». *Neuron* 6, no 1 (janvier 1991): 53-60.
- Malenka, R C, et R A Nicoll. « Long-Term Potentiation--a Decade of Progress? » *Science (New York, N.Y.)* 285, no 5435 (17 septembre 1999): 1870-1874.
- Malenka, Robert C, et Mark F Bear. « LTP and LTD: An Embarrassment of Riches ». *Neuron* 44, no 1 (30 septembre 2004): 5-21. doi:10.1016/j.neuron.2004.09.012.
- Mann, D M, P O Yates, B Marcyniuk, et C R Ravindra. « The Topography of Plaques and Tangles in Down's Syndrome Patients of Different Ages ». *Neuropathology and Applied Neurobiology* 12, no 5 (octobre 1986): 447-457.
- Mao, Rong, Xiaowen Wang, Edward L Spitznagel Jr, Laurence P Frelin, Jason C Ting, Huashi Ding, Jung-whan Kim, Ingo Ruczinski, Thomas J Downey, et Jonathan Pevsner. « Primary and Secondary Transcriptional Effects in the Developing Human Down Syndrome Brain and Heart ». *Genome Biology* 6, no 13 (2005): R107. doi:10.1186/gb-2005-6-13-r107.
- Martella, Giuseppina, Annalisa Tassone, Giuseppe Sciamanna, Paola Platania, Dario Cuomo, Maria Teresa Viscomi, Paola Bonsi, et al. « Impairment of Bidirectional Synaptic Plasticity in the Striatum of a Mouse Model of DYT1 Dystonia: Role of Endogenous Acetylcholine ». *Brain: A Journal of Neurology* 132, no Pt 9 (septembre 2009): 2336-2349. doi:10.1093/brain/awp194.
- Martínez-Cué, Carmen, Carmela Baamonde, Marian Lumbreras, Jesús Paz, Muriel T Davisson, Cecilia Schmidt, Mara Dierssen, et Jesús Flórez. « Differential Effects of Environmental Enrichment on Behavior and Learning of Male and Female Ts65Dn Mice, a Model for Down Syndrome ». *Behavioural Brain Research* 134, no 1-2 (21 août 2002): 185-200.
- Martínez-Cué, Carmen, Paula Martínez, Noemí Rueda, Rebeca Vidal, Susana García, Verónica Vidal, Andrea Corrales, et al. « Reducing GABAA α 5 Receptor-Mediated Inhibition Rescues Functional and Neuromorphological Deficits in a Mouse Model of down Syndrome ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 33, no 9 (27 février 2013): 3953-3966. doi:10.1523/JNEUROSCI.1203-12.2013.
- Martínez-Cué, Carmen, Noemí Rueda, Eva García, Muriel T Davisson, Cecilia Schmidt, et Jesús Flórez. « Behavioral, Cognitive and Biochemical Responses to Different Environmental Conditions in Male Ts65Dn Mice, a Model of Down Syndrome ».

- Behavioural Brain Research 163, no 2 (8 septembre 2005): 174-185. doi:10.1016/j.bbr.2005.04.016.
- Maurice, N, J M Deniau, J Glowinski, et A M Thierry. « Relationships between the Prefrontal Cortex and the Basal Ganglia in the Rat: Physiology of the Corticosubthalamic Circuits ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18, no 22 (15 novembre 1998): 9539-9546.
- McDonald, R J, et N M White. « Parallel Information Processing in the Water Maze: Evidence for Independent Memory Systems Involving Dorsal Striatum and Hippocampus ». *Behavioral and Neural Biology* 61, no 3 (mai 1994): 260-270.
- McDonald, Robert J, et Norman M White. « A Triple Dissociation of Memory Systems: Hippocampus, Amygdala, and Dorsal Striatum ». *Behavioral Neuroscience* 127, no 6 (décembre 2013): 835-853. doi:10.1037/a0034883.
- Moro, Elena, Anthony E Lang, Antonio P Strafella, Yu-Yan W Poon, Pablo M Arango, Alain Dagher, William D Hutchison, et Andres M Lozano. « Bilateral Globus Pallidus Stimulation for Huntington's Disease ». *Annals of Neurology* 56, no 2 (août 2004): 290-294. doi:10.1002/ana.20183.
- Morris, R. « Developments of a Water-Maze Procedure for Studying Spatial Learning in the Rat ». **Journal of Neuroscience Methods** 11, n° 1 (mai 1984): 47-60.
- Morris, R. G. « Synaptic Plasticity and Learning: Selective Impairment of Learning Rats and Blockade of Long-Term Potentiation in Vivo by the N-Methyl-D- Aspartate Receptor Antagonist AP5 ». *The Journal of Neuroscience* 9, no 9 (9 janvier 1989): 3040-3057.
- Mrak, Robert E, et W Sue T Griffin. « Trisomy 21 and the Brain ». *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 63, no 7 (juillet 2004): 679-685.
- Napolitano, M, G A Marfia, A Vacca, D Centonze, D Bellavia, L Di Marcotullio, L Frati, G Bernardi, A Gulino, et P Calabresi. « Modulation of Gene Expression Following Long-Term Synaptic Depression in the Striatum ». *Brain Research. Molecular Brain Research* 72, no 1 (8 septembre 1999): 89-96.
- Neill, D B, et S P Grossman. « Interaction of the Effects of Reserpine and Amphetamine on Food and Water Intake ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 76, no 2 (août 1971): 327-336.
- Neill, D B, J F Ross, et S P Grossman. « Effects of Lesions in the Dorsal or Ventral Striatum on Locomotor Activity and on Locomotor Effects of Amphetamine ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 2, no 5 (octobre 1974): 697-702.
- Nicoll, R A, et R C Malenka. « Expression Mechanisms Underlying NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 868 (30 avril 1999): 515-525.

- Niles, K M, J R Yeh, D Chan, M Landry, M C Nagano, et J M Trasler. « Haploinsufficiency of the Paternal-Effect Gene Dnmt3L Results in Transient DNA Hypomethylation in Progenitor Cells of the Male Germline ». **Human Reproduction (Oxford, England)** 28, n° 2 (février 2013): 519-530.
- Nishiyama, Hiroshi, Thomas Knopfel, Shogo Endo, et Shigeyoshi Itoharu. « Glial Protein S100B Modulates Long-Term Neuronal Synaptic Plasticity ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99, no 6 (19 mars 2002): 4037-4042. doi:10.1073/pnas.052020999.
- O'Doherty, Aileen, Sandra Ruf, Claire Mulligan, Victoria Hildreth, Mick L Errington, Sam Cooke, Abdul Sesay, et al. « An Aneuploid Mouse Strain Carrying Human Chromosome 21 with Down Syndrome Phenotypes ». *Science (New York, N.Y.)* 309, no 5743 (23 septembre 2005): 2033-2037. doi:10.1126/science.1114535.
- O'Doherty, Alan M, Lynne C O'Shea, et Trudee Fair. « Bovine DNA Methylation Imprints Are Established in an Oocyte Size-Specific Manner, Which Are Coordinated with the Expression of the DNMT3 Family Proteins ». *Biology of Reproduction* 86, no 3 (mars 2012): 67. doi:10.1095/biolreprod.111.094946.
- Olah, Michelle E, Michael F Jackson, Hongbin Li, Yaël Perez, Hong-Shuo Sun, Shigeki Kiyonaka, Yasuo Mori, Michael Tymianski, et John F MacDonald. « Ca²⁺-Dependent Induction of TRPM2 Currents in Hippocampal Neurons ». *The Journal of Physiology* 587, no Pt 5 (1 mars 2009): 965-979. doi:10.1113/jphysiol.2008.162289.
- Olson, Lisa E, Randall J Roper, Crystal L Sengstaken, Elizabeth A Peterson, Veronica Aquino, Zygmunt Galdzicki, Richard Siarey, Mikhail Pletnikov, Timothy H Moran, et Roger H Reeves. « Trisomy for the Down Syndrome "Critical Region" Is Necessary but Not Sufficient for Brain Phenotypes of Trisomic Mice ». **Human Molecular Genetics** 16, n° 7 (1 avril 2007): 774-782.
- Olton, David S., et Robert J. Samuelson. « Remembrance of places passed: Spatial memory in rats ». *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 2, no 2 (1976): 97-116. doi:10.1037/0097-7403.2.2.97.
- Ortiz-Abalia, Jon, Ignasi Sahún, Xavier Altafaj, Núria Andreu, Xavier Estivill, Mara Dierssen, et Cristina Fillat. « Targeting Dyrk1A with AAVshRNA Attenuates Motor Alterations in TgDyrk1A, a Mouse Model of Down Syndrome ». *American Journal of Human Genetics* 83, no 4 (octobre 2008): 479-488. doi:10.1016/j.ajhg.2008.09.010.
- Owen, Gavin R, et Elisabeth Anne Brenner. « Mapping Molecular Memory: Navigating the Cellular Pathways of Learning ». *Cellular and Molecular Neurobiology* 32, no 6 (août 2012): 919-941. doi:10.1007/s10571-012-9836-0.

- Packard, M G. « Glutamate Infused Posttraining into the Hippocampus or Caudate-Putamen Differentially Strengthens Place and Response Learning ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, no 22 (26 octobre 1999): 12881-12886.
- Packard, M G, J R Kohlmaier, et G M Alexander. « Posttraining Intrahippocampal Estradiol Injections Enhance Spatial Memory in Male Rats: Interaction with Cholinergic Systems ». *Behavioral Neuroscience* 110, no 3 (juin 1996): 626-632.
- Packard, M G, et J L McGaugh. « Double Dissociation of Fornix and Caudate Nucleus Lesions on Acquisition of Two Water Maze Tasks: Further Evidence for Multiple Memory Systems ». *Behavioral Neuroscience* 106, no 3 (juin 1992): 439-446.
- Packard, M G, et J L McGaugh. « Inactivation of Hippocampus or Caudate Nucleus with Lidocaine Differentially Affects Expression of Place and Response Learning ». *Neurobiology of Learning and Memory* 65, no 1 (janvier 1996): 65-72. doi:10.1006/nlme.1996.0007.
- Packard, M G, et L A Teather. « Double Dissociation of Hippocampal and Dorsal-Striatal Memory Systems by Posttraining Intracerebral Injections of 2-Amino-5-Phosphonopentanoic Acid ». *Behavioral Neuroscience* 111, no 3 (juin 1997): 543-551.
- Packard, M G, S F Vecchioli, J P Schroeder, et A Gasbarri. « Task-Dependent Role for Dorsal Striatum Metabotropic Glutamate Receptors in Memory ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 8, no 2 (avril 2001): 96-103. doi:10.1101/lm.37401.
- Packard, M G, et N M White. « Memory Facilitation Produced by Dopamine Agonists: Role of Receptor Subtype and Mnemonic Requirements ». **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior** 33, n° 3 (juillet 1989): 511-518.
- Paillé, Vincent, Barbara Picconi, Vincenza Bagetta, Veronica Ghiglieri, Carmelo Sgobio, Massimiliano Di Filippo, Maria T Viscomi, et al. « Distinct Levels of Dopamine Denervation Differentially Alter Striatal Synaptic Plasticity and NMDA Receptor Subunit Composition ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30, no 42 (20 octobre 2010): 14182-14193. doi:10.1523/JNEUROSCI.2149-10.2010.
- Pan, Bin, Cecilia J Hillard, et Qing-song Liu. « D2 Dopamine Receptor Activation Facilitates Endocannabinoid-Mediated Long-Term Synaptic Depression of GABAergic Synaptic Transmission in Midbrain Dopamine Neurons via cAMP-Protein Kinase A Signaling ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28, no 52 (24 décembre 2008): 14018-14030. doi:10.1523/JNEUROSCI.4035-08.2008.
- Parent, A, et L N Hazrati. « Anatomical Aspects of Information Processing in Primate Basal Ganglia ». *Trends in Neurosciences* 16, no 3 (mars 1993): 111-116.

- Parent, A, et L N Hazrati. « Functional Anatomy of the Basal Ganglia. I. The Cortico-Basal Ganglia-Thalamo-Cortical Loop ». *Brain Research. Brain Research Reviews* 20, no 1 (janvier 1995): 91-127.
- Partridge, J G, K C Tang, et D M Lovinger. « Regional and Postnatal Heterogeneity of Activity-Dependent Long-Term Changes in Synaptic Efficacy in the Dorsal Striatum ». *Journal of Neurophysiology* 84, no 3 (septembre 2000): 1422-1429.
- Partridge, John G, Subbu Apparsundaram, Greg A Gerhardt, Jennifer Ronesi, et David M Lovinger. « Nicotinic Acetylcholine Receptors Interact with Dopamine in Induction of Striatal Long-Term Depression ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22, no 7 (1 avril 2002): 2541-2549. doi:20026219.
- Patterson, David, et Alberto C S Costa. « Down Syndrome and Genetics - a Case of Linked Histories ». *Nature Reviews. Genetics* 6, no 2 (février 2005): 137-147. doi:10.1038/nrg1525.
- Paulsen, Jane S., Nelson Butters, David P. Salmon, William C. Heindel, et Michael R. Swenson. « Prism adaptation in Alzheimer's and Huntington's disease ». *Neuropsychology* 7, no 1 (1993): 73-81. doi:10.1037/0894-4105.7.1.73.
- Picconi, Barbara, Fabrizio Gardoni, Diego Centonze, Daniela Mauceri, M Angela Cenci, Giorgio Bernardi, Paolo Calabresi, et Monica Di Luca. « Abnormal Ca²⁺-Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Function Mediates Synaptic and Motor Deficits in Experimental Parkinsonism ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24, no 23 (9 juin 2004): 5283-5291. doi:10.1523/JNEUROSCI.1224-04.2004.
- Picconi, Barbara, Veronica Ghiglieri, Vincenza Bagetta, Ilaria Barone, Carmelo Sgobio, et Paolo Calabresi. « Striatal Synaptic Changes in Experimental Parkinsonism: Role of NMDA Receptor Trafficking in PSD ». *Parkinsonism & Related Disorders* 14 Suppl 2 (2008): S145-149. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.04.019.
- Pisani, Antonio, Diego Centonze, Giorgio Bernardi, et Paolo Calabresi. « Striatal Synaptic Plasticity: Implications for Motor Learning and Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 20, no 4 (avril 2005): 395-402. doi:10.1002/mds.20394.
- Poelmans, G, J K Buitelaar, D L Pauls, et B Franke. « A Theoretical Molecular Network for Dyslexia: Integrating Available Genetic Findings ». *Molecular Psychiatry* 16, no 4 (avril 2011): 365-382. doi:10.1038/mp.2010.105.
- Ponterio, G, A Tassone, G Sciamanna, E Riahi, V Vanni, P Bonsi, et A Pisani. « Powerful Inhibitory Action of Mu Opioid Receptors (MOR) on Cholinergic Interneuron Excitability in the Dorsal Striatum ». *Neuropharmacology* 75 (décembre 2013): 78-85. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.07.006.
- Ponzi, Adam, et Jeffery R Wickens. « Optimal Balance of the Striatal Medium Spiny Neuron Network ». *PLoS Computational Biology* 9, no 4 (avril 2013).

- Poole, Emma, Mark Bain, Linda Teague, Yoshinori Takei, Ron Laskey, et John Sinclair. « The Cellular Protein MCM3AP Is Required for Inhibition of Cellular DNA Synthesis by the IE86 Protein of Human Cytomegalovirus ». *PloS One* 7, no 10 (2012): e45686. doi:10.1371/journal.pone.0045686.
- Prado-Alcalá, R A, Z J Grinberg, Z L Arditti, M M García, H G Prieto, et H Brust-Carmona. « Learning Deficits Produced by Chronic and Reversible Lesions of the Corpus Striatum in Rats ». *Physiology & Behavior* 15, no 3 (septembre 1975): 283-287.
- Prado-Alcalá, R A, J Grinberg-Zylberbaun, J Alvarez-Leefmans, A Gómez, S Singer, et H Brust-Carmona. « A Possible Caudate-Cholinergic Mechanism in Two Instrumental Conditioned Responses ». *Psychopharmacologia* 25, no 4 (1972): 339-346.
- Pustylnyak, Vladimir O, Pavel D Lisachev, Mark B Shtark, et Oleg I Epstein. « Regulation of S100B Gene in Rat Hippocampal CA1 Area during Long Term Potentiation ». *Brain Research* 1394 (7 juin 2011): 33-39. doi:10.1016/j.brainres.2011.04.025.
- Rachidi, Mohammed, et Carmela Lopes. « Mental Retardation and Associated Neurological Dysfunctions in Down Syndrome: A Consequence of Dysregulation in Critical Chromosome 21 Genes and Associated Molecular Pathways ». *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 12, no 3 (mai 2008): 168-182. doi:10.1016/j.ejpn.2007.08.010.
- Reymond, Alexandre, Valeria Marigo, Murat B Yaylaoglu, Antonio Leoni, Catherine Ucla, Nathalie Scamuffa, Cristina Caccioppoli, et al. « Human Chromosome 21 Gene Expression Atlas in the Mouse ». *Nature* 420, no 6915 (5 décembre 2002): 582-586. doi:10.1038/nature01178.
- Ronesi, Jennifer, et David M Lovinger. « Induction of Striatal Long-Term Synaptic Depression by Moderate Frequency Activation of Cortical Afferents in Rat ». *The Journal of Physiology* 562, no Pt 1 (1 janvier 2005): 245-256. doi:10.1113/jphysiol.2004.068460.
- ROSENZWEIG, M R, D KRECH, E L BENNETT, et M C DIAMOND. « Effects of Environmental Complexity and Training on Brain Chemistry and Anatomy: A Replication and Extension ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 55 (août 1962): 429-437.
- Rousseau, T, E Amar, C Ferdynus, C Thauvin-Robinet, J-B Gouyon, et P Sagot. « [Variations in the prevalence of Down's syndrome in the French population between 1978 and 2005] ». **Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction** 39, n° 4 (juin 2010): 290-296.
- Rowe, John, Anthony Lavender, et Vicky Turk. « Cognitive Executive Function in Down's Syndrome ». *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society* 45, no Pt 1 (mars 2006): 5-17. doi:10.1348/014466505X29594.

- Sago, H, E J Carlson, D J Smith, J Kilbridge, E M Rubin, W C Mobley, C J Epstein, et T T Huang. « Ts1Cje, a Partial Trisomy 16 Mouse Model for Down Syndrome, Exhibits Learning and Behavioral Abnormalities ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, no 11 (26 mai 1998): 6256-6261.
- Salado-Castillo, R, M A Díaz del Guante, R Alvarado, G L Quirarte, et R A Prado-Alcalá. « Effects of Regional GABAergic Blockade of the Striatum on Memory Consolidation ». *Neurobiology of Learning and Memory* 66, no 2 (septembre 1996): 102-108.
- Salehi, Ahmad, Mehrdad Faizi, Pavel V Belichenko, et William C Mobley. « Using Mouse Models to Explore Genotype-Phenotype Relationship in Down Syndrome ». *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 13, no 3 (2007): 207-214. doi:10.1002/mrdd.20164.
- Saran, Nidhi G, Mathew T Pletcher, JoAnne E Natale, Ying Cheng, et Roger H Reeves. « Global Disruption of the Cerebellar Transcriptome in a Down Syndrome Mouse Model ». *Human Molecular Genetics* 12, no 16 (15 août 2003): 2013-2019.
- Schultz, W, P Dayan, et P R Montague. « A Neural Substrate of Prediction and Reward ». *Science (New York, N.Y.)* 275, no 5306 (14 mars 1997): 1593-1599.
- Sheu, F S, E C Azmitia, D R Marshak, P J Parker, et A Routtenberg. « Glial-Derived S100b Protein Selectively Inhibits Recombinant Beta Protein Kinase C (PKC) Phosphorylation of Neuron-Specific Protein F1/GAP43 ». *Brain Research. Molecular Brain Research* 21, no 1-2 (janvier 1994): 62-66.
- Siarey, R J, E J Carlson, C J Epstein, A Balbo, S I Rapoport, et Z Galdzicki. « Increased Synaptic Depression in the Ts65Dn Mouse, a Model for Mental Retardation in Down Syndrome ». *Neuropharmacology* 38, no 12 (décembre 1999): 1917-1920.
- Siarey, R J, J Stoll, S I Rapoport, et Z Galdzicki. « Altered Long-Term Potentiation in the Young and Old Ts65Dn Mouse, a Model for Down Syndrome ». *Neuropharmacology* 36, no 11-12 (décembre 1997): 1549-1554.
- Siarey, Richard J, Angelina Kline-Burgess, Madelaine Cho, Andrea Balbo, Tyler K Best, Chie Harashima, Eric Klann, et Zygmunt Galdzicki. « Altered Signaling Pathways Underlying Abnormal Hippocampal Synaptic Plasticity in the Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome ». *Journal of Neurochemistry* 98, no 4 (août 2006): 1266-1277. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03971.x.
- Siarey, Richard J, Angela J Villar, Charles J Epstein, et Zygmunt Galdzicki. « Abnormal Synaptic Plasticity in the Ts1Cje Segmental Trisomy 16 Mouse Model of Down Syndrome ». *Neuropharmacology* 49, no 1 (juillet 2005): 122-128. doi:10.1016/j.neuropharm.2005.02.012.
- Siddiqui, A, T Lacroix, M R Stasko, J J Scott-McKean, A C S Costa, et K J Gardiner. « Molecular Responses of the Ts65Dn and Ts1Cje Mouse Models of Down Syndrome to MK-801 ». *Genes, Brain, and Behavior* 7, no 7 (octobre 2008): 810-820..

- Silkis, I. « The Cortico-Basal Ganglia-Thalamocortical Circuit with Synaptic Plasticity. I. Modification Rules for Excitatory and Inhibitory Synapses in the Striatum ». *Bio Systems* 57, no 3 (septembre 2000): 187-196.
- Sullivan, Stephanie E, John D Whittard, Michelle M Jacobs, Yanhua Ren, Amin R Mazloom, Francesca F Caputi, Monika Horvath, et al. « ELK1 Transcription Factor Linked to Dysregulated Striatal Mu Opioid Receptor Signaling Network and OPRM1 Polymorphism in Human Heroin Abusers ». *Biological Psychiatry* 74, no 7 (1 octobre 2013): 511-519. doi:10.1016/j.biopsych.2013.04.012.
- Smith, R, W Musleh, G Akopian, G Buckwalter, et J P Walsh. « Regional Differences in the Expression of Corticostriatal Synaptic Plasticity ». *Neuroscience* 106, no 1 (2001): 95-101.
- Smith, Y, et J Z Kieval. « Anatomy of the Dopamine System in the Basal Ganglia ». *Trends in Neurosciences* 23, no 10 Suppl (octobre 2000): S28-33.
- Song, Chang-Hyun, Douglas Bernhard, Caroline Bolarinwa, Ellen J Hess, Yoland Smith, et H A Jinnah. « Subtle Microstructural Changes of the Striatum in a DYT1 Knock-in Mouse Model of Dystonia ». *Neurobiology of Disease* 54 (juin 2013): 362-371.
- Spencer, J P, et K P Murphy. « Bi-Directional Changes in Synaptic Plasticity Induced at Corticostriatal Synapses in Vitro ». *Experimental Brain Research* 135, no 4 (décembre 2000): 497-503.
- Spencer, Jonathan P, et Kerry P S J Murphy. « Activation of Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase Is Required for Long-Term Enhancement at Corticostriatal Synapses in Rats ». *Neuroscience Letters* 329, no 2 (30 août 2002): 217-221.
- Stanwood, Gregg D. « Protein-Protein Interactions and Dopamine D2 Receptor Signaling: A Calcium Connection ». *Molecular Pharmacology* 74, no 2 (août 2008): 317-319. doi:10.1124/mol.108.049098.
- Sultan, Marc, Ilaria Piccini, Daniela Balzereit, Ralf Herwig, Nidhi G Saran, Hans Lehrach, Roger H Reeves, et Marie-Laure Yaspo. « Gene Expression Variation in Down's Syndrome Mice Allows Prioritization of Candidate Genes ». *Genome Biology* 8, no 5 (2007): R91. doi:10.1186/gb-2007-8-5-r91.
- Sung, K W, S Choi, et D M Lovinger. « Activation of Group I mGluRs Is Necessary for Induction of Long-Term Depression at Striatal Synapses ». *Journal of Neurophysiology* 86, no 5 (novembre 2001): 2405-2412.
- Surmeier, D J, J Bargas, H C Hemmings Jr, A C Nairn, et P Greengard. « Modulation of Calcium Currents by a D1 Dopaminergic Protein Kinase/phosphatase Cascade in Rat Neostriatal Neurons ». *Neuron* 14, no 2 (février 1995): 385-397.
- Suzuki, Akinobu, Hotaka Fukushima, Takuya Mukawa, Hiroki Toyoda, Long-Jun Wu, Ming-Gao Zhao, Hui Xu, et al. « Upregulation of CREB-Mediated Transcription Enhances

- Both Short- and Long-Term Memory ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31, no 24 (15 juin 2011): 8786-8802.
- Takagi, Hiroshi, Mitsutoshi Setou, Seiji Ito, et Ikuko Yao. « SCRAPPER Regulates the Thresholds of Long-Term Potentiation/depression, the Bidirectional Synaptic Plasticity in Hippocampal CA3-CA1 Synapses ». *Neural Plasticity* 2012 (2012): 352829. doi:10.1155/2012/352829.
- Tang, K, M J Low, D K Grandy, et D M Lovinger. « Dopamine-Dependent Synaptic Plasticity in Striatum during in Vivo Development ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, no 3 (30 janvier 2001): 1255-1260. doi:10.1073/pnas.031374698.
- Tecott, Laurence H. « The Genes and Brains of Mice and Men ». *The American Journal of Psychiatry* 160, no 4 (avril 2003): 646-656.
- Teng, E, L Stefanacci, L R Squire, et S M Zola. « Contrasting Effects on Discrimination Learning after Hippocampal Lesions and Conjoint Hippocampal-Caudate Lesions in Monkeys ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20, no 10 (15 mai 2000): 3853-3863.
- Tozzi, Alessandro, Antonio de Iure, Valentina Marsili, Rosaria Romano, Michela Tantucci, Massimiliano Di Filippo, Cinzia Costa, et al. « A2A Adenosine Receptor Antagonism Enhances Synaptic and Motor Effects of Cocaine via CB1 Cannabinoid Receptor Activation ». *PloS One* 7, no 6 (2012): e38312. doi:10.1371/journal.pone.0038312.
- Toral-Lopez, Jaime, Luz Maria Gonzalez-Huerta, et Sergio A Cuevas-Covarrubias. « Complete Monosomy Mosaic of Chromosome 21: Case Report and Review of Literature ». *Gene* 510, n° 2 (1 décembre 2012): 175-179.
- Tritsch, Nicolas X, et Bernardo L Sabatini. « Dopaminergic Modulation of Synaptic Transmission in Cortex and Striatum ». *Neuron* 76, no 1 (4 octobre 2012): 33-50. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.023.
- Turleau, Catherine, et Michel Vekemans. « [Trisomy 21: fifty years between medicine and science] ». *Médecine sciences: M/S* 26, no 3 (mars 2010): 267-272. doi:10.1051/medsci/2010263267.
- Vaillend, Cyrille, Roseline Poirier, et Serge Laroche. « Genes, Plasticity and Mental Retardation ». *Behavioural Brain Research* 192, no 1 (1 septembre 2008): 88-105. doi:10.1016/j.bbr.2008.01.009.
- Valjent, Emmanuel, Denis Hervé, et Jean-Antoine Girault. « [Drugs of abuse, protein phosphatases, and ERK pathway] ». *Médecine sciences: M/S* 21, no 5 (mai 2005): 453-454.
- Valjent, Emmanuel, Vincent Pascoli, Per Svenningsson, Surojit Paul, Hervé Enslin, Jean-Christophe Corvol, Alexandre Stipanovich, et al. « Regulation of a Protein Phosphatase Cascade Allows Convergent Dopamine and Glutamate Signals to

- Activate ERK in the Striatum ». Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102, no 2 (11 janvier 2005): 491-496. doi:10.1073/pnas.0408305102.
- Van Emburgh, Beth O, et Keith D Robertson. « Modulation of Dnmt3b Function in Vitro by Interactions with Dnmt3L, Dnmt3a and Dnmt3b Splice Variants ». Nucleic Acids Research 39, no 12 (juillet 2011): 4984-5002. doi:10.1093/nar/gkr116.
- Van Reempts, J, M Dikova, L Werbrouck, G Clincke, et M Borgers. « Synaptic Plasticity in Rat Hippocampus Associated with Learning ». Behavioural Brain Research 51, no 2 (15 novembre 1992): 179-183.
- Venter, J C, M D Adams, E W Myers, P W Li, R J Mural, G G Sutton, H O Smith, et al. « The Sequence of the Human Genome ». Science (New York, N.Y.) 291, no 5507 (16 février 2001): 1304-1351. doi:10.1126/science.1058040.
- Vialard, F, et D Molina Gomes. « [New technologies for genome analysis: Which use in prenatal diagnosis] ». **Gynécologie, obstétrique & fertilité** 39, n° 1 (janvier 2011): 32-41. doi:10.1016/j.gyobfe.2010.09.006.
- Viaud, M D, et N M White. « Dissociation of Visual and Olfactory Conditioning in the Neostriatum of Rats ». Behavioural Brain Research 32, no 1 (1 février 1989): 31-42.
- Vicari, S. « Implicit versus Explicit Memory Function in Children with Down and Williams Syndrome ». Down's Syndrome, Research and Practice: The Journal of the Sarah Duffen Centre / University of Portsmouth 7, no 1 (octobre 2001): 35-40.
- Vicari, S, S Bellucci, et G A Carlesimo. « Implicit and Explicit Memory: A Functional Dissociation in Persons with Down Syndrome ». Neuropsychologia 38, no 3 (2000): 240-251.
- Wang, Yanyan. « Differential Effect of Aging on Synaptic Plasticity in the Ventral and Dorsal Striatum ». Neurobiology of Learning and Memory 89, no 1 (janvier 2008): 70-75. doi:10.1016/j.nlm.2007.08.015.
- Wang, Zhongfeng, Li Kai, Michelle Day, Jennifer Ronesi, Henry H Yin, Jun Ding, Tatiana Tkatch, David M Lovinger, et D James Surmeier. « Dopaminergic Control of Corticostriatal Long-Term Synaptic Depression in Medium Spiny Neurons Is Mediated by Cholinergic Interneurons ». Neuron 50, no 3 (4 mai 2006): 443-452. doi:10.1016/j.neuron.2006.04.010.
- Whishaw, I Q, D R Funk, S J Hawryluk, et E D Karbasheski. « Absence of Sparing of Spatial Navigation, Skilled Forelimb and Tongue Use and Limb Posture in the Rat after Neonatal Dopamine Depletion ». Physiology & Behavior 40, no 2 (1987): 247-253.
- Whishaw, I Q, G Mittleman, S T Bunch, et S B Dunnett. « Impairments in the Acquisition, Retention and Selection of Spatial Navigation Strategies after Medial Caudate-

- Putamen Lesions in Rats ». *Behavioural Brain Research* 24, no 2 (mai 1987): 125-138.
- Whitaker-Azmitia, P M, M Wingate, A Borella, R Gerlai, J Roder, et E C Azmitia. « Transgenic Mice Overexpressing the Neurotrophic Factor S-100 Beta Show Neuronal Cytoskeletal and Behavioral Signs of Altered Aging Processes: Implications for Alzheimer's Disease and Down's Syndrome ». *Brain Research* 776, no 1-2 (21 novembre 1997): 51-60.
- White, L E, H D Hodges, K M Carnes, J L Price, et J M Dubinsky. « Colocalization of Excitatory and Inhibitory Neurotransmitter Markers in Striatal Projection Neurons in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 339, no 3 (15 janvier 1994): 328-340.
- White, N M. « Effect of Nigrostriatal Dopamine Depletion on the Post-Training, Memory-Improving Action of Amphetamine ». *Life Sciences* 43, no 1 (1988): 7-12.
- White, Norman M. « Some Highlights of Research on the Effects of Caudate Nucleus Lesions over the Past 200 Years ». *Behavioural Brain Research* 199, no 1 (12 avril 2009): 3-23.
- Wickens, J R, A J Begg, et G W Arbuthnott. « Dopamine Reverses the Depression of Rat Corticostriatal Synapses Which Normally Follows High-Frequency Stimulation of Cortex in Vitro ». *Neuroscience* 70, no 1 (janvier 1996): 1-5.
- Wilson, C J, et Y Kawaguchi. « The Origins of Two-State Spontaneous Membrane Potential Fluctuations of Neostriatal Spiny Neurons ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 16, no 7 (1 avril 1996): 2397-2410.
- Winocur, G. « Functional Dissociation within the Caudate Nucleus of Rats ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 86, no 3 (mars 1974): 432-439.
- Wise, S P, G di Pellegrino, et D Boussaoud. « The Premotor Cortex and Nonstandard Sensorimotor Mapping ». ***Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*** 74, n° 4 (avril 1996): 469-482.
- Wiseman, Frances K. « Cognitive Enhancement Therapy for a Model of Down Syndrome ». *Science Translational Medicine* 1, no 7 (18 novembre 2009): 7ps9.
- Wiseman, Frances K, Kate A Alford, Victor L J Tybulewicz, et Elizabeth M C Fisher. « Down Syndrome--Recent Progress and Future Prospects ». *Human Molecular Genetics* 18, no R1 (15 avril 2009): R75-83.
- Wu, Xiaoming, Xiaohuan Wang, Ying Chan, Shuting Jia, Ying Luo, et Wenru Tang. « Folate Metabolism Gene Polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and Risk for Down Syndrome Offspring: A Meta-Analysis ». ***European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*** 167, n° 2 (avril 2013): 154-159.

- Xie, Yu-Feng, Jillian C Belrose, Gang Lei, Michael Tymianski, Yasuo Mori, John F Macdonald, et Michael F Jackson. « Dependence of NMDA/GSK-3 β Mediated Metaplasticity on TRPM2 Channels at Hippocampal CA3-CA1 Synapses ». *Molecular Brain* 4 (2011): 44.
- Yin, Henry H, et Barbara J Knowlton. « The Role of the Basal Ganglia in Habit Formation ». *Nature Reviews. Neuroscience* 7, no 6 (juin 2006): 464-476. doi:10.1038/nrn1919.
- Yin, Henry H, Barbara J Knowlton, et Bernard W Balleine. « Lesions of Dorsolateral Striatum Preserve Outcome Expectancy but Disrupt Habit Formation in Instrumental Learning ». *The European Journal of Neuroscience* 19, no 1 (janvier 2004): 181-189.
- Zimmer, D B, E H Cornwall, A Landar, et W Song. « The S100 Protein Family: History, Function, and Expression ». *Brain Research Bulletin* 37, no 4 (1995): 417-429.
- Zis, A P, H C Fibiger, et A G Phillips. « Reversal by L-Dopa of Impaired Learning due to Destruction of the Dopaminergic Nigro-Neostriatal Projection ». *Science (New York, N.Y.)* 185, no 4155 (13 septembre 1974): 960-962.

Références Internet :

Base de données Orphanet : www.orpha.net

Base de données ENSEMBL : www.ensembl.org

Base de données Genecards : www.genecards.org

Laetitia DOMINGOS

Plasticité synaptique corticostriatale à long terme chez de nouveaux modèles murins de Trisomie 21, Ms4Yah et Ts3Yah

La Trisomie 21 ou Syndrome de Down, est due à la présence surnuméraire du chromosome 21 humain (Hsa21), le surdosage génétique qui en résulte provoque différents phénotypes. Cette pathologie est la première cause de retard mental. Notre étude vise à savoir si l'aneuploïdie d'un intervalle génétique, encore non étudié, entraîne des modifications dans la mise en place des processus à l'origine des facultés cognitives. Cet intervalle, entre les gènes *Cstb* et *Prmt2* est porté par le chromosome murin 10 (MMU10) au sein d'une portion homologue à la partie télomérique du Hsa21. Pour cela de nouveaux modèles murins ont été créés, Ms4Yah est monosomique et Ts3Yah est trisomique pour cet intervalle. Le but est donc de caractériser les conséquences de l'aneuploïdie sur le fonctionnement des neurones permettant l'encodage des informations, appelé plasticité synaptique à long terme. Nous avons enregistré ce phénomène au niveau de la communication entre le cortex et le striatum, structures impliquées dans les processus mnémoniques, grâce à la technique électrophysiologique de patch clamp en configuration cellule entière. Ces enregistrements sont faits *in vitro* sur tranches de cerveaux de souris. Les propriétés électrophysiologiques des NETMs ont été caractérisées. La plasticité synaptique corticostriatale à long terme de type glutamatergique a été étudiée avec des protocoles de stimulation spécifiques, appliqués au niveau cortical. Des protocoles de conditionnement à haute et à basse fréquence ont été utilisés. Nous avons observé que l'aneuploïdie portée par les modèles avait une influence sur la mise en place de la plasticité synaptique corticostriatale à long terme qui est différente en fonction du dosage génétique. Ms4Yah met en place une DLT suite au protocole SHF de même que Ts3Yah. Lorsque le protocole SBF est utilisé Ms4Yah met en place une forme de plasticité à court terme contrairement à Ts3Yah qui présente une DLT. L'intervalle étudié ici jouerait donc un rôle dans le phénotype de la Trisomie 21. Certains gènes de l'intervalle semblent être de bons candidats pour expliquer les phénomènes observés, notamment *S100b*, *Pcbp3* et *Trmp2*.

Mots clés : Trisomie 21, retard mental, plasticité synaptique à long terme, striatum

Corticostriatal long term synaptic plasticity in new Trisomy 21 mouse models, Ms4Yah and Ts3Yah

Trisomy 21 or Down syndrome is due to a third copy of human chromosome 21 (Hsa21) in the genome, this leads to a global genetic overexpression which results on multiple behavioral phenotypes. This pathology is the first and most common cause of mental retardation. Our study aims to understand whether an aneuploidy of a non-studied genetic interval, included in Hsa21, causes changes in processes mediating intellectual abilities. This interval, between *Ctsb* and *Prmt2*, is located on murine chromosome 10 (MMU10) within an homologous portion of the Hsa21 telomeric part. Thus, new mouse models have been engineered, Ms4Yah is monosomic and Ts3Yah trisomic for *Cstb-Prmt2* interval. Hence, the aim of this project is to characterized aneuploidy consequences on neuronal functions which lead to information encoding, named long term synaptic plasticity. We have recorded this phenomenon within cortex-striatum neuronal connexion, which is involved in mnemonic processes, using whole-cell patch-clamp electrophysiological technique. Records were made *in vitro* on mouse horizontal brain slice. We characterized METMs electrophysiological properties. Then, glutamatergic corticostriatal long term synaptic plasticity was studied with specific stimulation protocols applied on the cortex. High and low frequency conditioning protocols were used. We observed that aneuploidy of the models influenced corticostriatal long term synaptic plasticity setting which is different according to the genetic dosage. Ms4Yah showed LTD after HFS protocol like Ts3Yah. But when SBF was applied, Ms4Yah shows a short term plasticity form, conversely Ts3Yah shows anew a LTD. The studied interval may play here a role in phenotype of Trisomy 21. Some of the genes comprised in the *Ctsb-Prmt2* interval seemed to be good candidates to explain observed phenotypes, namely *S100b*, *Pcbp3* and *Trmp2*.

Key words : Trisomy 21, mental retardation, long term synaptic plasticity, striatum