



HAL
open science

Mécanismes physiopathologiques des comportements impulsifs associés à la maladie de Parkinson : approches expérimentales chez le rat

Robin Magnard

► **To cite this version:**

Robin Magnard. Mécanismes physiopathologiques des comportements impulsifs associés à la maladie de Parkinson : approches expérimentales chez le rat. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Grenoble Alpes, 2019. Français. NNT : 2019GREAV006 . tel-02137460

HAL Id: tel-02137460

<https://theses.hal.science/tel-02137460v1>

Submitted on 23 May 2019

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE LA COMMUNAUTE UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Neuroscience et neurobiologie**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Robin MAGNARD

Thèse dirigée par **Sebastien Carnicella, CR1, INSERM**

préparée au sein du **Laboratoire « Physiopathologie de la
motivation » – INSERM U1216 – Grenoble Institut des
Neurosciences**

dans **l'École Doctorale Chimie et Science du Vivant**

Mécanismes physiopathologiques des comportements impulsifs associés à la maladie de Parkinson : approches expérimentales chez le rat

Thèse soutenue publiquement le **15 février 2019**,
devant le jury composé de :

Pr. Diane GODIN-RIBUOT

PU-UGA, Faculté Médecine-Pharmacie, Grenoble – Présidente du jury

Pr. Joël BILLIEUX

Assoc Pr., Univ. du Luxembourg, Esch-sur-Alzette – Rapporteur

Dr. Emmanuel VALJENT

DR CNRS, IGF, Montpellier – Rapporteur

Dr. Marc SAVASTA

DR INSERM, Marseille – Examineur

Dr. David BELIN

Lecturer, Univ. of Cambridge, Cambridge – Examineur

Dr. Sebastien CARNICELLA

CR1 INSERM, GIN, Grenoble – Directeur de thèse



REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui me font l'honneur d'apporter une critique constructive sur ce travail de thèse. Je remercie le Pr. Joel Billieux et le Dr. Emmanuel Valjent d'avoir bien voulu être rapporteurs pour ce travail de thèse dans le court délai qui leur a été imparti. Je remercie également le Dr. Marc Savasta et le Dr. David Belin d'avoir accepté d'être examinateur de ce travail. Enfin je remercie le Pr. Diane Godin-Ribuot d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Je remercie plus particulièrement le Dr. Emmanuel Valjent et le Dr. David Belin pour les interactions scientifiques que nous avons eu au cours de cette thèse et qui m'ont été très profitables.

Je tiens ensuite à remercier l'agence nationale de la recherche pour m'avoir financé pendant 3 ans, ainsi que l'association France Parkinson pour m'avoir permis de terminer cette thèse dans de bonnes conditions en me finançant une année supplémentaire.

Je remercie l'ensemble des membres de l'équipe 18 (anciennement équipe 10, – oui Marc la relève est assurée, et merci pour ça ! –), travailler à vos côtés pendant plus de 4 ans m'a énormément appris tant sur le plan scientifique que sur le plan humain.

Je remercie mon directeur de thèse, Sebastien Carnicella. Merci de m'avoir accueilli et accordé un financement alors que tu ne me connaissais que très peu puisque je n'avais pas suivi le cursus standard en vigueur dans l'équipe, en y effectuant mes stages de master. Merci pour les très bonnes conditions de travail dont j'ai bénéficié et, pour m'avoir permis d'obtenir un financement supplémentaire. J'ai conscience de ne pas avoir été très expressif. Cependant, j'ai été pleinement conscient de la chance que j'ai eue ! Un grand merci également pour l'ensemble des congrès auxquels j'ai pu participer. Je réalise que c'est une véritable chance de pouvoir présenter ses travaux dans de tels événements. Ils sont essentiels dans notre domaine et ils m'ont permis de décrocher un super post-doc ! Merci de m'avoir enseigné l'art subtile et complexe du comportement avec passion, – il faut bien le dire ! – . Ce n'était définitivement pas une mince affaire, mais tu as réussi ! Merci pour la force de travail impressionnante dont tu as fait preuve, ainsi que pour tes capacités d'analyse et de synthèse hors normes, qui m'ont permises de travailler différentes questions sans pour autant m'égarer. Avant mon arrivée dans l'équipe, on m'avait dit que tu étais un « bulldozer », je comprends maintenant pourquoi ! Enfin un grand merci pour toutes les discussions

scientifiques et parfois même philosophiques et littéraires que nous avons eu. Elles m'ont beaucoup enseigné !

Merci Sabrina, pour ta façon d'aborder les questions scientifiques de façon toujours très ordonnées et méthodiques qui m'ont beaucoup enseigné et éclairé pendant cette thèse. Un grand merci également pour ton écoute et ta gentillesse, ainsi que pour ton franc parler et ta vision du monde (et des gens), si particulière mais au fond tellement juste !

Merci Carole pour la rigueur scientifique dont tu fais preuve au sein de cette équipe, cela m'a énormément appris. Un grand merci également pour m'avoir aiguillé et encouragé pendant cette thèse, ainsi que pour avoir arrondi les angles – d'un côté ou de l'autre – quand cela était nécessaire, et ce, toujours avec le sourire !

Merci Fiona pour l'aide précieuse que tu m'as apporté aussi bien dans la correction de mon anglais – qui accroche parfois un peu –, que pour les questions et les analyses scientifiques au cœur de mon sujet de thèse ! Un grand merci également pour le travail bibliographique que tu as fait pour m'aider à comprendre nos résultats. Avec ta retraite l'équipe va perdre un atout précieux !

Merci Nathalie pour ton efficacité sans faille et la gestion exemplaire de cette équipe ! Tu t'es toujours montrée disponible pour m'aider d'une façon ou d'une autre. Un grand merci également pour le grand n'importe quoi que sont nos discussions quotidiennes et nos délires qui ont apporté une touche de légèreté fortement nécessaire au cours de cette thèse ! Ne t'inquiète pas, la technologie faisant des miracles je continuerai toujours de t'embêter d'une façon ou d'une autre... d'ailleurs vérifié bien sous ta tasse à café !

Merci Vachez, célèbre sanglier de championnet ! Pour commencer merci de m'avoir introduit dans l'équipe. Cette étape a marqué le début d'une longue épopée dont je te suis reconnaissant. Avoir travaillé « littéralement » derrière toi pendant ces années a été une véritable source d'inspiration sur le plan scientifique, – cela va sans dire –, mais également sur le plan humain et cinématographique (je regrette cependant que nos scénarii tous plus perfectionnés les uns que les autres n'aient pas encore reçus les faveurs du grand écran). Plus sérieusement merci à toi d'avoir été mon back-up pendant ces années et de m'avoir permis de déjouer nombre d'embuches. Cette thèse n'aurait pas eu la même saveur sans toi ! Je te

souhaite donc bon vent de l'autre côté de l'Atlantique où je suis certain que les américain(e)s t'attendent à bras ouverts... Rendez-vous à Cincinnati !

Merci à Thibault, David et Raphael pour la joie de vivre que vous apportez dans le bureau. Vous semblez vous être bien trouvés, je vous souhaite de continuer sur cette lancée et de décrocher votre doctorat, et post-doc, avec brio !

Merci Magalie pour la bonne humeur quotidienne que tu dégages. Je te souhaite une bonne continuation au sein de l'Institut !

Un grand merci à l'ensemble des membres de l'Institut des Neurosciences de Grenoble avec qui j'ai collaboré au cours de cette thèse, et plus particulièrement Julie et Jacques Brocard, Beatrice Blot et Christine Chatellard.

Un grand merci à Mylène, Alain, Marine et Charles pour leur gentillesse et leur accueil extrêmement chaleureux, sans oublier Charly le loup du St Laurent, à bientôt à Philly !

Je remercie également les copains de forme altitude Vanessa, Lionel, Jean-Yves, Farouk et le Pr. Gérard Besson, pour toutes ces discussions sportives, mais surtout culinaires. Gérard à bientôt pour une collaboration robotique/ neuroscience !

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces dernières années pour faire cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagné quotidiennement :

Je remercie l'ensemble de mes amis de Montélimar. On m'a récemment fait remarquer que nous nous connaissons depuis plus de 12 ans, voire plus encore pour certains d'entre vous. Un grand merci donc pour votre entrain exceptionnel et tous ces excellents moments passés à vos côtés (« systématiquement débiles mais toujours inattendus »).

Merci à ma belle-famille étendue pour tous ces très bons moments passés à vos côtés autour d'un repas et pour vos conseils de lecture ! François et Christine navré de ne pouvoir être là pour votre mariage mais soyez certains que je penserai à vous depuis l'autre côté de l'Atlantique.

Je remercie l'ensemble des membres de ma famille, et plus particulièrement mes parents, pour le soutien sans faille que vous m'avez apporté au cours de toutes ces années d'études. Merci d'avoir su attiser ma curiosité dès le plus jeune âge, de m'avoir fait découvrir tant de choses et encouragé dans la voie qui me plaisait. Ces quelques lignes ne suffiraient pas à exprimer toute la gratitude que j'éprouve pour vous !

Pour finir, je remercie ma formidable compagne Flavia pour le soutien indéfectible dont elle a fait preuve à mon égard. Tu sais que cette thèse aurait été beaucoup plus compliquée sans toi. C'est un véritable bonheur de partager ton quotidien et de pouvoir compter sur toi à chaque instant. J'en profite pour te renouveler mes compliments concernant la réussite de ton concours. Tu as démontré que la détermination venait à bout de tout, et cela a été une grande source d'inspiration pour moi au cours de ces derniers mois ! On forme un duo de choc ! Il nous reste bien sûr, énormément d'aventures à vivre et, la distance géographique n'y changera rien ! Après tout ne dit-on pas loin des yeux près du cœur...

A mes deux grands-mères Michelle et Agnes ainsi qu'à ma tatan Maino

SOMMAIRE

PRINCIPALES ABREVIATIONS	6
AVANT-PROPOS	10
INTRODUCTION.....	12
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	19
CHAPITRE 1 : LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE.....	20
A. La synthèse de la dopamine	21
B. Les neurones DAergiques mésencéphaliques et leurs voies de projections.....	22
I. Les groupes cellulaires A8, A9 et A10 mésencéphaliques	22
1. La substance noire (SN)	22
a. La substance noire compacte (SNc).....	22
b. La substance noire réticulée (SNr)	23
2. L'aire tegmentale ventrale (ATV).....	23
3. L'aire rétro-rubrale	24
II. Efférences ascendantes des projections DAergiques mésencéphaliques	24
1. Les projections de A9	24
2. Les projections de A10	25
III. Les récepteurs DAergiques	25
1. Les « RD ₁ -like »	26
a. Les RD ₁	26
b. Les RD ₅	26
2. Les « RD ₂ -like »	27
a. Les RD ₂	27
b. Les RD ₃	29
c. Les RD ₄	30
IV. Signalisation intracellulaire sous-jacente aux récepteurs DAergiques	30
a. La voie de signalisation adénylate cyclase/protéine kinase A	31
b. La voie de signalisation phospholipase C/ protéine kinase C	32
c. La voie de signalisation extracellulaire signal-regulated kinase (ERK).....	33
d. La voie de signalisation de la protéine kinase B (Akt).....	35
e. La voie de signalisation mammalian target of rapamycin (mTOR)	36
V. Interactions fonctionnelles et oligomérisation des récepteurs DAergiques.....	37
a. Interactions fonctionnelles et hétéromérisation des récepteurs DAergiques	38
b. Interactions fonctionnelles et hétérodimerisation des récepteurs DAergiques	39
C. Fonctions et rôles des principales structures efférentes	41
I. Efférences striatales.....	42
1. Le striatum dorsal au sein de ganglions de la base	42
a. Anatomie du striatum dorsal	43
ii. Afférences du striatum dorsal.....	43
iii. Efférences du striatum dorsal	43
b. Le modèle classique des voies directes et indirectes du réseau des GB	43
c. Remise en cause du modèle classique	45
d. Fonctions du striatum dorsal.....	47
2. Le noyau accumbens au sein des ganglions de la base	49
a. Anatomie du noyau accumbens.....	50
i. Afférences du N.Acc.....	50
ii. Efférences du N.Acc	50
b. Organisation en voies directe et indirecte du système accumbal.....	51
c. Une ségrégation partielle des voies directe/indirecte du N.Acc	51
d. Fonctions du striatum ventral	53
II. Afférences corticales.....	55
1. Le cortex préfrontal médian	55
a. Anatomie du cortex préfrontal médian	55
i. Afférences du cortex préfrontal médian.....	55
ii. Efférences du cortex préfrontal médian	55
b. Fonctions du cortex préfrontal médian.....	56
2. Cortex orbitofrontal.....	57
a. Anatomie du cortex orbitofrontal	57

i.	Afférences au cortex orbitofrontal	57
ii.	Afférences du cortex orbitofrontal.....	58
b.	Fonctions du cortex orbitofrontal	58
D.	Les rôles fonctionnels du système DAergique	60
I.	Dopamine et processus attentionnels	61
II.	Dopamine et processus motivationnels	63
1.	Effet renforçant de l'autostimulation intra-crâniale	63
2.	Libération phasique de la DA : un rôle de renforcement et d'apprentissage.....	64
3.	La place de la DA dans la motivation incitative	65
4.	Libération tonique de DA, un rôle dans le maintien de l'effort.....	66
5.	Signaux DAergiques motivationnels et structures impliquées	67
a.	Les trois types de signaux DAergiques	67
b.	Structures DAergiques impliquées	68
III.	Dopamine et processus cognitifs.....	70
IV.	Dopamine et perception temporelle	70
CHAPITRE 2 : TROUBLES NON MOTEURS DE LA MP : DE L'HYPO A L'HYPERDOPAMINERGIE		74
A.	Troubles hypodopaminergiques dans la MP : apathie, dépression et anxiété	76
I.	Phénoménologie et prévalence	76
1.	L'apathie parkinsonienne	76
2.	La dépression et l'anxiété parkinsonienne	77
II.	Mécanismes physiopathologiques des troubles hypodopaminergiques.....	78
1.	Etudes cliniques.....	78
2.	Etudes précliniques	79
B.	L'hyperdopaminergie et les troubles du contrôle des impulsions (TCI).....	82
I.	Phénoménologie des TCI	82
II.	Hypothèses physiopathologiques et étiopathologiques du développement des TCI dans la MP	85
1.	Rôle du traitement DAergique	85
2.	Rôle de la dégénérescence DAergique	87
3.	Trait impulsif.....	87
CHAPITRE 3 : L'IMPULSIVITE, UN CONCEPT AU CŒUR DES ADDICTIONS COMPORTEMENTALES		89
A.	L'impulsivité : un concept à deux visages	91
I.	L'impulsivité cognitive	91
1.	Définition de l'impulsivité cognitive	91
2.	Outil d'évaluation chez l'homme et opérationnalisation chez l'animal	91
a.	Tâche d'évaluation de la sensibilité au délai.....	92
b.	Tâche d'évaluation de la sensibilité à la prise de risque	92
II.	L'impulsivité motrice	93
1.	Définition de l'impulsivité motrice	93
2.	Outil d'évaluation chez l'homme et opérationnalisation chez l'animal	94
a.	L'impulsivité d'action	94
b.	L'impulsivité d'attente	95
B.	Les mécanismes neurobiologiques de l'impulsivité	96
I.	Structures cérébrales impliquées dans l'impulsivité	96
1.	Circuits neuronaux de l'impulsivité cognitive.....	96
2.	Circuits neuronaux de l'impulsivité motrice.....	98
II.	Rôle de la DA dans les processus impulsifs.....	99
1.	Le rôle modulateur de la DA dans l'impulsivité cognitive	99
2.	Le rôle modulateur de la DA dans l'impulsivité motrice	101
III.	Rôle de la noradrénaline et de la sérotonine dans l'impulsivité.....	102
IV.	Mécanismes moléculaires de l'impulsivité	103
CHAPITRE 4 : LA VOIE DE SIGNALISATION MTOR		105
A.	Généralités sur les voies de signalisation mTOR.....	106
B.	Fonctions neuronales de la signalisation mTOR.....	107
I.	Rôles de la voie mTORC1 dans la synthèse protéique	107
II.	Rôle de la voie mTORC2 dans la dynamique du cytosquelette d'actine.....	108
III.	Rôle des voies mTOR dans la plasticité synaptique – Implications physiopathologiques	108
C.	Implications de la voie mTORC1 dans les dyskinésies au cours de la MP	109
D.	Implications de la voie mTORC1 dans les processus addictifs	110

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE TRAVAIL 112

MATERIEL & METHODES 114

A.	Animaux	115
B.	Caractérisation comportementale de l'impulsivité.....	115
I.	Evaluation de l'impulsivité cognitive : tâches d'intolérance au délai (« delay discounting »).....	115
II.	Evaluation de l'impulsivité motrice : tâches de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT).....	118
C.	Lésion DAergique bilatérale et partielle de la voie nigrostriée	121
D.	Agents pharmacologiques.....	122
E.	Euthanasie des animaux et préparation histologique.....	123
I.	Prélèvement des tissus avec fixation	123
II.	Prélèvement des tissus frais	123
F.	Evaluation de la lésion DAergique.....	124
I.	Marquage immunohistochimique de la tyrosine hydroxylase.....	124
II.	Evaluation de l'étendue de la lésion DAergique	125
G.	Hybridation <i>in situ</i> des ARNm codant pour les RD	126
I.	Hybridation <i>in situ</i> classique	126
II.	Hybridation <i>in situ</i> RNAscope	128
H.	Western blot	130
I.	Microscopie électronique à transmission	130
I.	Préparation des tissus et observation	130
II.	Analyse d'image.....	131
J.	Analyses statistiques	132

RESULTATS 133

A.	Evaluation de l'impulsivité cognitive dans deux paradigmes d'intolérance au délai.....	134
I.	Décours temporel des deux procédures.....	134
II.	Quantification de la dénervation DAergique striatale obtenue dans les deux procédures.....	135
III.	Paradigme d'intolérance au délai intra-sessions	136
IV.	Paradigme d'intolérance au délai inter-sessions	139
B.	Evaluation de l'impulsivité d'attente dans une tâche de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT).....	141
I.	Effet d'un traitement chronique au pramipexole sur l'émission de réponses prématurées en fonction du trait impulsif	141
II.	Effet du traitement chronique au pramipexole et du trait impulsif sur l'émission de réponses persévératives, la précision de réponse et les omissions.....	143
C.	Etude de l'expression des ARNm codant pour les RD	144
I.	Etude de l'expression d'ARNm codant pour les RD ₂ et RD ₃ chez des animaux sains ou lésés et traités par du pramipexole en fonction de leur impulsivité cognitive	144
1.	Modifications d'expression striatale de l'ARNm des RD ₂ induites par une lésion DAergique et un traitement chronique au pramipexole.....	145
2.	Modifications d'expression striatale de l'ARNm des RD ₃ induites par une lésion DAergique et un traitement chronique au pramipexole.....	145
3.	Corrélation des niveaux d'expression striatale des ARNm codant pour les RD ₂ et les RD ₃ avec les niveaux d'impulsivité cognitive	146
II.	Etude de l'expression d'ARNm codant pour les RD ₁ et RD ₂ chez des rats traités par du pramipexole en fonction de leur impulsivité d'attente.....	147
1.	Modification d'expression striatal des ARNm codant pour le RD ₁ en fonction du trait impulsif et du traitement chronique au pramipexole.....	148
2.	Modification d'expression striatale et mésencéphalique de l'expression de l'ARNm codant pour le RD ₂ en fonction du trait impulsif et du traitement chronique au pramipexole.....	148
D.	Caractérisation moléculaire de l'impulsivité cognitive induite par un traitement chronique au pramipexole.....	150
I.	Augmentation d'activité de la voie mTORC1 par un traitement chronique au pramipexole	150
II.	Modifications ultrastructurales des synapses asymétriques au niveau striatal induites par un traitement chronique au pramipexole	151
1.	Etude des synapses sur les épines dendritiques.....	152
2.	Etude des synapses sur les troncs dendritiques	153
E.	Etude causale de l'implication de la voie mTORC1 dans l'impulsivité cognitive.....	154
I.	Effet d'un traitement chronique de pramipexole et de l'inhibiteur de la voie mTORC1, rapamycine, sur l'intolérance au délai inter-sessions.....	154
II.	Modulation de l'impulsivité cognitive en fonction de l'état de phosphorylation de la protéine rpS6 : une question de temporalité ?	156

DISCUSSION	159
A. Caractérisation comportementale de la dénervation partielle de la voie nigrostriée, avec et sans adjonction de pramipexole, sur les impulsivités cognitive et motrice	160
I. Effet de la lésion bilatérale et partielle de la voie nigrostriée combinée à un traitement chronique au pramipexole sur l'impulsivité cognitive.....	160
1. Considérations méthodologiques.....	160
2. Absence d'effet de la lésion DAergique bilatérale et partielle de la voie nigrostriée sur l'impulsivité cognitive avec et sans traitement au pramipexole	161
a. Absence d'effet de la lésion DAergique seule dans un paradigme d'intolérance au délai	161
b. Absence d'effet de la lésion DAergique combinée au traitement chronique de pramipexole dans une tâche d'intolérance au délai	163
3. Effet pro-impulsif du pramipexole dans une tâche d'intolérance au délai	164
II. Effet d'un traitement au pramipexole dépendant de l'endophénotype initial, dans une tâche d'impulsivité d'attente.....	165
1. Considérations méthodologiques.....	166
2. Effet pro- et anti-impulsif du pramipexole dépendant du trait impulsif, dans une tâche d'impulsivité d'attente	166
III. Limitations de l'étude et perspectives	168
B. Aspects cellulaires de l'impulsivité induite par un traitement chronique au pramipexole.....	170
I. Effet du pramipexole sur l'expression des RD ₂ et RD ₃ dans le striatum de rats ayant effectués une tâche d'impulsivité cognitive	170
1. Considérations méthodologiques.....	170
2. Augmentation d'expression des ARNm codants pour les RD ₂ dans le striatum de rats lésés ou traités au pramipexole dans une tâche d'intolérance au délai	171
a. Augmentation d'expression des ARNm codants pour les RD ₂ dans le striatum de rats lésés sans traitement au pramipexole.....	171
b. Augmentation d'expression des ARNm RD ₂ dans le striatum de rats traités au pramipexole.....	172
II. Effet du pramipexole et du trait impulsif sur l'expression des RD ₁ et RD ₂ dans le striatum ou le mésencéphale de rats ayant effectués une tâche d'impulsivité d'attente	173
1. Considérations méthodologiques.....	173
2. Légère diminution d'expression des ARNm codants pour les RD ₁ dans le striatum de rats BI traités au pramipexole ou de rats HI traités au véhicule	174
3. Augmentation d'expression des ARNm codants pour les RD ₂ dans la SNC et le striatum de rats hautement impulsif et/ou traités au pramipexole.....	174
III. Action intracellulaire du pramipexole sur les comportements impulsifs	176
1. Cinétique d'activation de la voie mTORC1 par le pramipexole et la rapamycine dans une tâche d'intolérance au délai	176
2. Altération de la plasticité synaptique striatale provoquée par le pramipexole	179
IV. Limitations de l'étude et perspectives.....	179
 CONCLUSION GENERALE.....	 182
 ANNEXE	 184
 BIBLIOGRAPHIE	 185

PRINCIPALES ABREVIATIONS

Principales abréviations

3-MT : 3-méthoxytyramine

4E-BP : protéine de liaison au facteur d'initiation de la traduction eucaryote 4E

5-CSRTT : tâche de réaction en série à 5 choix

5-HT : sérotonine

6-OHDA : 6-hydroxydopamine

AC : adénylate cyclase

AES : échelle d'évaluation de l'apathie

AMPA : amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ATV : aire tegmentale ventrale

BAC : Chromosome bactérien artificiel

BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BHE : barrière hémato-encéphalique

BSA : albumine de sérum bovin

Cdk 5 : kinase 5 cycline dépendante

CLHP : chromatographie liquide haute performance

COMT : catéchol-O-méthyl-transférase

CPu : noyau caudé-putamen

DA : dopamine

DAB : diaminobenzidine

DAergique : dopaminergique

DAG : diacylglycerol

DAT : transporteur de la dopamine

DARPP-32 : phosphoprotéine de 32 kDa régulée par la dopamine et l'AMPc

DDC : dopa-décarboxylase

DDT : tâche d'intolérance au délai

DLS : striatum dorsolatéral

DMS : striatum dorsomédian

DMSO : diméthylsulfoxyde

DO : densité optique

DOPAC : acide dihydroxyphénylacétique

DSM-5 : 5^{ème} édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

Principales abréviations

EGFP : protéine fluorescente verte améliorée
EP : noyau entopédonculaire
ERK : kinase régulée par les signaux extracellulaires
FISH : hybridation in situ par fluorescence
FR1 : ratio fixe de 1
GAD : glutamate décarboxylase
GB : ganglions de la base
GDT : guanosine diphosphate
GP : globus pallidus
GPe : globus pallidus externe
GPi : globus pallidus interne
GTP : guanosine triphosphate
HVA : acide homovanillique
IP₃ : inositol triphosphate
L-Dopa : (L)-3,4 dihydroxyphénylalanine
MAO : monoamine oxydase
MFB : medial forebrain bundle (faisceau médian du télencéphale)
MP : maladie de Parkinson
MPP+ : 1-méthyl 4-phényl 2,3-dihydropyridium
MPTP : 1-méthyl 4-phényl 1,2,3,6-tétrahydropyridine
mTORC1/2: mammalian target of rapamycin complex 1/2
MSN : neurones moyens épineux
NA : noradrénaline
N.Acc : noyau accumbens
NAT : transporteur de la noradrénaline
NGS : sérum normal de chèvre
NMDA : N-méthyle-D-aspartate
NST : noyau subthalamique
OFC : cortex orbitofrontal
PFA : paraformaldéhyde
PFC : cortex préfrontal
PIP₂ : phosphatidylinositol-4,5-biphosphate

Principales abréviations

PIP₃ : phosphatidylinositol-3,4,5-biphosphate

PKA /B/C : protéine kinase A/B/C

PLC : phospholipase C

PN : noyau paranigral

PP 1/2A/2B : protéine phosphatase 1/2A/2B

PPN : noyau pédonculopontin

PR : progressive-ratio (ratio progressif)

PTEN : phosphatase homologue des tensines

qRT-PCR : PCR quantitative en temps réel

RD : récepteurs dopaminergiques

rpS6 : protéine S6 ribosomale

SC : stimulus conditionné

CSS : citrate de sodium salin

Ser : acide aminé sérine

SHF : stimulation à haute fréquence

SN : substance noire

SNc : substance noire *pars compacta*

SNC : système nerveux central

SNr : substance noire *pars reticulata*

STEP : tyrosine phosphatase enrichie dans le striatum

TB : tampon Tris HCl

TCl : trouble du contrôle des impulsions

TBS : tris-buffered saline (tampon Tris HCl salin)

TBST : tris-buffered saline supplémenté par du triton X100

TEP : tomographie par émission de positons

TH : tyrosine hydroxylase

Thr : acide aminé thréonine

VGlut : transporteur vésiculaire du glutamate

AVANT-PROPOS

Cette thèse a été financée par l'agence nationale de la recherche et l'association France Parkinson.

Les résultats de ce travail de thèse ont fait l'objet des publications suivantes (présentées en annexe de ce manuscrit) :

- What can rodent models tell us about apathy and associated neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease?

Magnard Robin*, Vachez Yvan*, Carcenac Carole, Krack Paul, David Olivier, Savasta Marc, Boulet Sabrina and Carnicella Sebastien (Translational Psychiatry, 2016)

- Trait Impulsivity and Anhedonia: Two Gateways for the Development of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease?

Jean-Luc Houeto*, **Robin Magnard***, Jeff W. Dalley, David Belin and Sebastien Carnicella (Frontiers in psychiatry, 2016)

- Nigrostriatal Dopaminergic Denervation Does Not Promote Impulsive Choice in the Rat: Implication for Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease

Robin Magnard, Yvan Vachez, Carole Carcenac, Sabrina Boulet, Jean-Luc Houeto, Marc Savasta, David Belin and Sebastien Carnicella (Frontiers in behavioral neuroscience, 2018)

Autre article auquel j'ai participé et qui ne concerne pas directement le sujet de cette thèse :

- Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in rats reduces motivated behaviors: implication for apathy in Parkinson's disease

Yvan Vachez, Carole Carcenac, **Robin Magnard**, Lydia Kerkerian-Le Goff, Pascal Salin, Marc Savasta, Sebastien Carnicella and Sabrina Boulet (En préparation)

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est la seconde affection neurodégénérative la plus répandue après la maladie d'Alzheimer. Elle touche aujourd'hui environ 7 millions de personnes dans le monde, dont plus de 200 000 en France, avec une prévalence de 1 % chez les personnes de plus de 65 ans et 3 % chez les plus de 80 ans dans les pays industrialisés (de Lau and Breteler, 2006; Nussbaum and Ellis, 2003; Samii et al., 2004) Circulaire SG/ DGOS/ R4/ DGS/ MC3/ DGCS/ 3A/ CNSA no 2015-281 du 7 septembre 2015 relative à la mise en œuvre du plan maladies neurodégénératives 2014-2019). Avec le vieillissement de la population, il est estimé que l'incidence de cette maladie doublera d'ici 2030 dans certains pays d'Europe, dont la France (Fredericks et al., 2017).

Sur le plan anatomo-pathologique, la MP se caractérise par la dégénérescence progressive et irréversible des neurones dopaminergiques (DAergiques) de la substance noire pars compacta (SNc), point de départ de la voie nigrostriée (Agid, 1989; Ehringer and Hornykiewicz, 1960). Cette dégénérescence s'accompagne d'inclusions éosinophiles ou corps de Lewy, composés notamment d'agrégats d'alpha synucléine, qui sont localisés au niveau du corps cellulaire neuronal, et parfois de l'axone. La dégénérescence des neurones mésencéphaliques combinée à la présence de corps de Lewy reste, à l'heure actuelle, le seul critère diagnostic *post-mortem* de la MP (Poewe et al., 2017). La perte du tonus DAergique au sein de la voie nigrostriée va provoquer la dérégulation du fonctionnement d'un ensemble de noyaux sous-corticaux, nommés ganglions de la base (GB). Ces noyaux gris centraux jouent un rôle primordial dans l'élaboration et le contrôle du mouvement. En effet, l'hyperactivité de la voie indirecte des GB, combinée à l'hypoactivité de la voie directe, toutes deux dues à la perte de tonus DAergique, vont contribuer à l'apparition de la triade de symptômes moteurs parkinsonienne associant akinésie, rigidité posturale et tremblement de repos (Albin et al., 1989, 1995). Afin de corriger ces symptômes moteurs, différentes stratégies thérapeutiques sont envisageables. Citons notamment la (L)-3,4 dihydroxyphénylalanine (L-DOPA), précurseur naturel de la dopamine (DA), combiné ou non au traitement par des agonistes des récepteurs DAergiques, qui permettent de rétablir le tonus DAergique au sein des GB (Birkmayer and Hornykiewicz, 1961; Calandrella and Antonini, 2012). Malheureusement, l'efficacité de la L-DOPA tend à diminuer avec l'évolution de la maladie, provoquant l'apparition de mouvements anormaux et involontaires, appelés dyskinésies (Castrioto et al., 2017; Voon et al., 2017). D'autres stratégies basées sur des techniques neurochirurgicales, ont également

vu le jour, telles que la stimulation cérébrale à haute fréquence du noyau subthalamique (SHF-NST) (Limousin et al., 1995a; Limousin et al., 1995b). Elle permet une réduction spectaculaire des symptômes moteurs, et donc une réduction importante de la dopathérapie (Krack et al., 1997). Cependant, au-delà de ces troubles moteurs, identifiés il y a plus d'un demi-siècle, d'autres manifestations d'ordre émotionnelles, motivationnelles ou encore cognitives ont été plus récemment mises en évidence et font dorénavant partie intégrante de la symptomatologie parkinsonienne. (Chaudhuri et al., 2006b; Chaudhuri and Odin, 2010; Chaudhuri and Schapira, 2009; Sierra et al., 2015; Voon et al., 2011a).

Si la perte progressive des neurones DAergiques de la voie nigrostriée représente une dysfonction majeure de la MP, d'autres systèmes de neurotransmission sont également atteints dans cette pathologie (Braak et al., 2004; Dalley and Roiser, 2012; Jellinger, 1991). En effet, les neurones noradrénergiques du locus cœruleus, sérotoninergiques des noyaux du raphé dorsal, ainsi que les neurones DAergiques de l'aire tegmentale ventral (ATV), vont également être impactés par la neurodégénérescence (Emre, 2003; Gesi et al., 2000; Jenner et al., 1983; Lang and Obeso, 2004; Rommelfanger and Weinshenker, 2007). Ces derniers projettent leurs afférences vers différentes structures limbiques telles que le noyau accumbens, l'hippocampe, l'amygdale, ainsi que vers les régions corticales comme le cortex préfrontal. Compte tenu de l'implication majeure de ces structures dans les processus cognitifs, motivationnels et émotionnels, la neurodégénérescence associée pourrait ainsi également favoriser le développement de symptômes neuropsychiatriques (Barone, 2010; Delaville et al., 2012).

La quasi-totalité des patients parkinsoniens va être affectée à un moment ou un autre de la maladie par ces troubles du comportement. Bien que pouvant être observés à des degrés très variables, ils sont en général extrêmement invalidants, avec un fort impact sur la qualité de vie du patient ainsi que de son entourage, et peuvent avoir des conséquences sociales et économiques très importantes (Rieu et al., 2016). Ces symptômes neuropsychiatriques peuvent être schématiquement divisés en deux groupes, d'une même dimension comportementale définie comme « motivationnelle » (Sierra et al., 2015; Sinha et al., 2013; Volkman et al., 2010). Le premier groupe rassemble les symptômes liés à une sous-médication ou un arrêt du traitement DAergique (hypodopaminergie), caractérisé chez 20 à

50 % des patients par un état apathique (correspondant à une réduction des comportements motivés), anxieux, dépressif et anhédonique (Aarsland et al., 2009a; Aarsland et al., 2009b; Leentjens et al., 2008; Pedersen et al., 2010; Pluck and Brown, 2002; Starkstein and Brockman, 2011). On peut également observer une résurgence de l'apathie chez les patients parkinsoniens traités par SHF-NST (Drapier et al., 2006). Dans le second groupe se trouvent les troubles du contrôle des impulsions (TCI) (Sierra et al., 2015; Voon et al., 2009; Vriend et al., 2014). La fréquence d'apparition de ces comportements inappropriés est de 10 à 14 % chez les patients parkinsoniens sous traitement DAergique, notamment chez les patients traités par des agonistes des récepteurs D₂/D₃ tel que le pramipexole ou le ropinirole (Voon, 2007; Weintraub, 2010). A titre de comparaison, la fréquence de ces troubles comportementaux dans la population générale est comprise entre 2 et 3 % (Corvol, 2014)

Ces TCI forment un spectre hétérogène, comprenant entre autres, le jeu pathologique, l'hypersexualité, ainsi que les achats faits de manière compulsive et la boulimie (Bostwick et al., 2009; Gallagher et al., 2007; Voon, 2007). L'ensemble de ces addictions comportementales reflète la préoccupation constante des patients pour ces activités à risque, ainsi que leur inaptitude à contrôler ces pulsions. Ces comportements pathologiques affectent sévèrement leur qualité de vie, avec des répercussions sociales, occupationnelles et économiques importantes. Cependant, l'étiologie ainsi que la physiopathologie de ces TCI dans la MP demeurent encore incertaines (Cenci et al., 2015; Leroi et al., 2012).

Il est intéressant de noter que les patients parkinsoniens atteints de TCI présentent une caractéristique neuropsychologique commune : une très forte impulsivité (Houeto et al., 2016; Voon, 2010). L'impulsivité peut être définie globalement comme la tendance à exprimer des comportements excessifs et non planifiés, effectués sans réfléchir aux conséquences négatives qu'ils peuvent entraîner (Dalley et al., 2011; Eagle and Baunez, 2010). Ce trait de personnalité joue un rôle essentiel dans la compréhension de nombreux états psychopathologiques et il constitue d'ailleurs un des critères les plus mentionnés dans le *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM-5) (APA, 2013; Whiteside, 2001). Le construit (« construct ») d'impulsivité est une entité à plusieurs facettes qui a récemment été divisée en deux groupes majeurs et ce, en fonction des différents processus psychobiologiques qui les sous-tendent : l'impulsivité cognitive et l'impulsivité motrice (Dalley

et al., 2011). L'impulsivité cognitive ou impulsivité de choix se réfère souvent à l'incapacité à tolérer un délai de renforcement, et par conséquent à choisir une plus grosse récompense dont l'obtention sera différée dans le temps par rapport à une récompense plus petite mais disponible immédiatement. L'impulsivité motrice, également appelée impulsivité d'action, fait référence à l'incapacité pour un individu d'inhiber ou de stopper une action motrice en cours d'élaboration.

Parmi les différents facteurs étiologiques possibles, le traitement DAergique semble être un élément clé de la genèse des TCI chez les patients parkinsoniens (Moore et al., 2014; Voon et al., 2011c; Weintraub, 2010). Un certain nombre d'études d'imagerie fonctionnelle réalisées chez les patients parkinsoniens met en avant une surstimulation possible du système DAergique mésocorticolimbique dans les TCI (Ray and Strafella, 2010; Sierra et al., 2015). Néanmoins, il reste à déterminer si ce dysfonctionnement résulte uniquement d'un effet iatrogène du traitement DAergique ou si, à l'instar des dyskinésies, le processus neurodégénératif favoriserait le développement de ces effets secondaires comportementaux dans la MP.

Bien que les TCI soient exacerbés sous traitement DAergique, certaines études suggèrent que le niveau d'impulsivité de choix est globalement plus élevé chez les patients parkinsoniens que dans la population générale et ce, indépendamment du traitement (Al-Khaled et al., 2015; Milenkova et al., 2011). Ces études cliniques, corroborées par certains résultats expérimentaux (e.g. (Tedford et al., 2015)) suggèrent que la perte du tonus DAergique, conséquence de la dénervation du striatum, pourrait favoriser les comportements impulsifs *per se* (Voon and Dalley, 2011).

Cependant, l'ensemble de ces mécanismes ne permettrait pas d'expliquer pourquoi seule une partie des patients parkinsoniens sous traitement DAergique développe des TCI. Il est en effet important de noter que la prévalence des TCI est d'autant plus forte chez les hommes avec un début précoce de maladie, un historique familial et/ou personnel de consommation excessive d'alcool et de tabac, ou encore un trait impulsif prononcé (VanderBroek et al., 2016; Voon, 2010; Weintraub, 2009). Ces données suggèrent qu'il existerait un ou plusieurs endophénotypes qui conduiraient à accroître la vulnérabilité de certains patients aux effets

psychotropes des traitements DAergiques (Houeto et al., 2016). La dimension impulsive de la personnalité apparaît ici comme particulièrement intéressante puisqu'elle est au cœur des TCI. De plus, des études précliniques ont montré qu'un fort phénotype impulsif favorise le développement de comportements compulsifs¹ (Ansquer et al., 2014; Belin et al., 2008).

L'apparition d'impulsivité motrice, justement associée au développement de comportements compulsifs, est associée à une baisse d'expression des récepteurs D₂/D₃ dans le striatum ventral chez des patients atteints de TCI (Aracil-Bolanos and Strafella, 2016; Joutsa et al., 2015; Payer et al., 2015). De plus, cet endophénotype de vulnérabilité à la compulsion a été caractérisé, dans des études précliniques, par la diminution d'expression des récepteurs D₂/D₃ dans le noyau accumbens de rats présentant une forte impulsivité motrice (Besson et al., 2013; Dalley et al., 2007). Malgré des mécanismes communs, aucune étude clinique ou préclinique n'a encore été faite pour déterminer le rôle de l'impulsivité motrice dans les TCI, exception faite des études réalisées chez des patients parkinsoniens stimulés au niveau du noyau subthalamique (Ballanger et al., 2009; Frank et al., 2007; Merola et al., 2017; Wylie et al., 2010).

Dans ce contexte, il est très difficile de déterminer et de démontrer la contribution spécifique de ces différents facteurs potentiels dans le développement des TCI dans la MP. En effet, la dégénérescence du système DAergique, l'impact du traitement ainsi que l'endophénotype de vulnérabilité, sont autant de facteurs pouvant participer au développement des TCI. De plus, l'étude de ces troubles comportementaux s'avère complexe en clinique car il est généralement difficile, voire impossible, d'isoler et de contrôler des symptômes précis et un dysfonctionnement neurobiologique particulier chez le patient, afin de démontrer un lien causal entre ces deux phénomènes. Une approche préclinique s'avère donc particulièrement pertinente pour étudier de façon isolée les différentes causes potentielles des TCI, ainsi que leurs interactions. Notre laboratoire a récemment développé un nouveau modèle animal chez le rat, basé sur des lésions sélectives et partielles du système DAergique nigrostrié, reproduisant les troubles hypodopaminergiques parkinsoniens, avec

¹ La compulsivité peut être définie comme la perte de contrôle inhibiteur sur l'émission d'un comportement inapproprié à une situation, qui persiste malgré la connaissance de ses conséquences néfastes (voir pour revue Dalley et al., 2011).

notamment un déficit motivationnel, associé à un phénotype anxieux et dépressif (Carnicella et al., 2014; Drui et al., 2014; Favier et al., 2014; Magnard et al., 2016). Par ailleurs, l'administration d'agoniste D₂/D₃, comme le ropinirole ou le pramipexole, classiquement utilisés en clinique pour traiter les symptômes moteurs, corrige également ce phénotype, renforçant ainsi la valeur prédictive du modèle (Drui et al., 2014; Favier et al., 2014). La bonne réponse au traitement DAergique de ce modèle des troubles non-moteurs de la MP, en fait donc une approche de choix pour étudier les mécanismes responsables des comportements hyperdopaminergiques dans le cadre des TCI.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent mes travaux de thèse, **dont l'objectif principal a été de déterminer certains mécanismes responsables du développement de comportements impulsifs dans un modèle rongeur des troubles non moteurs de la MP**. Je décrirai plus précisément les objectifs expérimentaux à la suite des rappels bibliographiques. Globalement, mon travail a consisté à étudier :

- 1) si une dénervation DAergique partielle et bilatérale de la voie nigrostriée, avec ou sans adjonction d'un traitement chronique de pramipexole, favorisait le développement d'une forte impulsivité cognitive (évaluée dans deux paradigmes différents d'intolérance au délai), puis d'étudier les modifications d'expression des récepteurs DAergiques D₂/D₃ dans le striatum, ainsi que celles de la voie mTORC1 sous-jacente, associées à ces comportements ;
- 2) l'impact d'un traitement chronique de pramipexole sur l'impulsivité motrice dans une tâche de déficit d'inhibition d'action, puis d'observer les modifications d'expression des récepteurs D₁ et D₂ au niveau striatal ;
- 3) en lien avec les deux axes précédents, toutes ces expériences ont été réalisées de manière longitudinale afin de déterminer l'endophénotype impulsif de chaque rat, nous permettant ainsi d'étudier son interrelation avec la perte de neurones DAergiques et la réponse au traitement DAergique.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre 1 :

La neurotransmission dopaminergique

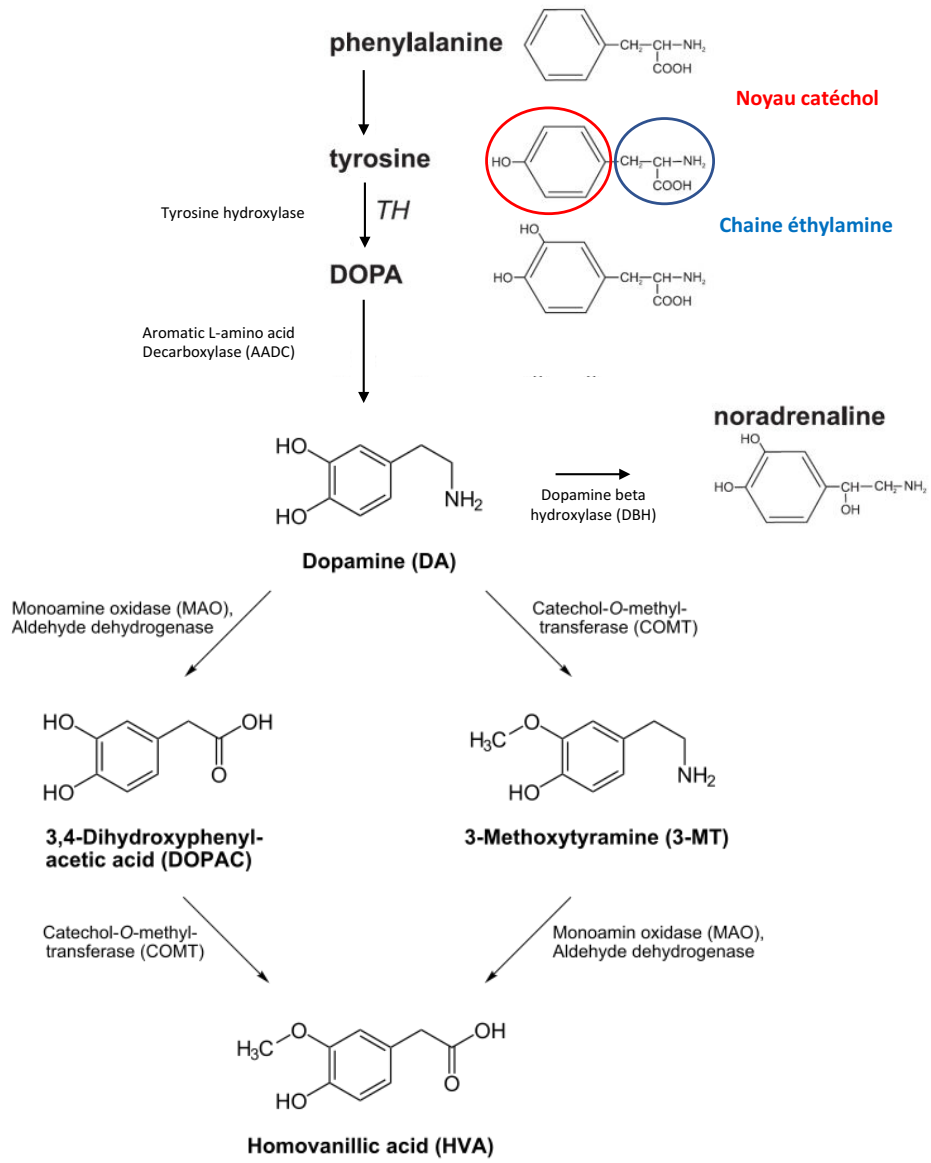


Figure 1 : Métabolisme de la dopamine et de la noradrénaline.

La dopamine (DA), découverte il y a de cela près de 80 ans par Holtz est un des neurotransmetteurs qui a été, et qui reste le plus étudié à ce jour (le mot clé dopamine amène à plus de 155 000 résultats sur la base de données Pubmed). Nous verrons que son positionnement en tant que modulateur essentiel de différentes fonctions neurocomportementales et par conséquent de son implication dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques, n'est pas étranger à cela. L'objectif de ce chapitre n'est pas de couvrir de façon exhaustive l'ensemble des aspects anatomiques et fonctionnels associés à la DA, qui restent d'ailleurs controversés et en constante évolution, mais d'essayer de fournir les éléments nécessaires à une meilleure appréhension de ce travail doctoral.

A. La synthèse de la dopamine

La synthèse de la DA (**Figure 1**) s'effectue majoritairement au niveau des terminaisons synaptiques, axones et dendrites, des neurones DAergiques. Elle est réalisée en deux étapes :

- La première étape correspond à la transformation de l'acide aminé L-Tyrosine en (L)-3,4 dihydroxyphénylalanine (lévodopa ou L-Dopa). Cette réaction est catalysée par la tyrosine hydroxylase (TH), et constitue l'étape de synthèse limitante de la DA (Levitt et al., 1965; Spector et al., 1963);

- La deuxième étape consiste en la formation de DA à partir de la L-Dopa, réaction catalysée par la dopa-décarboxylase (DDC).

Une partie de la DA synthétisée est présente sous forme libre dans le cytoplasme, en faible quantité, et régulée en permanence par deux enzymes de dégradation : la monoamine oxydase (MAO), ainsi que la cathecol-O-methyl transferase (COMT). Cette dégradation s'effectue en majorité (80 %) dans les neurones DAergiques, les 20 % restant se produisant dans les cellules gliales (Westerink and Spaan, 1982).

B. Les neurones DAergiques mésencéphaliques et leurs voies de projections

I. Les groupes cellulaires A8, A9 et A10 mésencéphaliques

Les travaux précurseurs de Dalhström et Fuxe ont permis d'identifier les neurones catécholaminergiques dans le système nerveux central (SNC) du rat (Dahlstrom and Fuxe, 1964). Les différentes populations de neurones DAergiques ont été topographiées, regroupées et désignées sous la lettre A suivie d'un chiffre. Ainsi, les aires A8-A16 désignent les groupes de neurones DAergiques du SNC.

Chez le rat, la population de neurones DAergiques mésencéphaliques peut être divisée en 3 noyaux contenant au total environ 71 000 neurones DAergiques (Bjorklund and Dunnett, 2007; Fu et al., 2012; Nair-Roberts et al., 2008) :

- A9 : groupe neuronal situé au niveau de la substance noire (SN), comprenant la partie compacte et réticulée, respectivement nommée SNc et SNr ;
- A10 : groupe neuronal médian, correspondant à l'aire tegmentale ventrale (ATV) ;
- A8 : extension postérieure d'A9 et A10, nommée aire retrorubrale ;

1. La substance noire (SN)

Différentes sous régions du groupe cellulaire A9 ont pu être identifiées grâce à la morphologie, la taille et la distribution des neurones au sein de la SN. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux deux divisions majeures de la SN, la SN réticulée (SNr) et la SN compacte (SNc).

a. La substance noire compacte (SNc)

La SNc est la sous-structure la plus riche en neurones DAergiques du groupe cellulaire A9. En incluant les deux hémisphères, elle contient chez le rat, et sur la base d'un immunomarquage de la TH, environ 25 000 neurones DAergiques (**Figure 2**) (Nair-Roberts et al., 2008; Poirier et al., 1983). Cette structure est composée de très nombreux corps cellulaires, de taille et de forme très diverses (German and Manaye, 1993; Halliday and Tork, 1986; Nair-Roberts et al., 2008). La majorité des neurones retrouvés dans cette sous structure

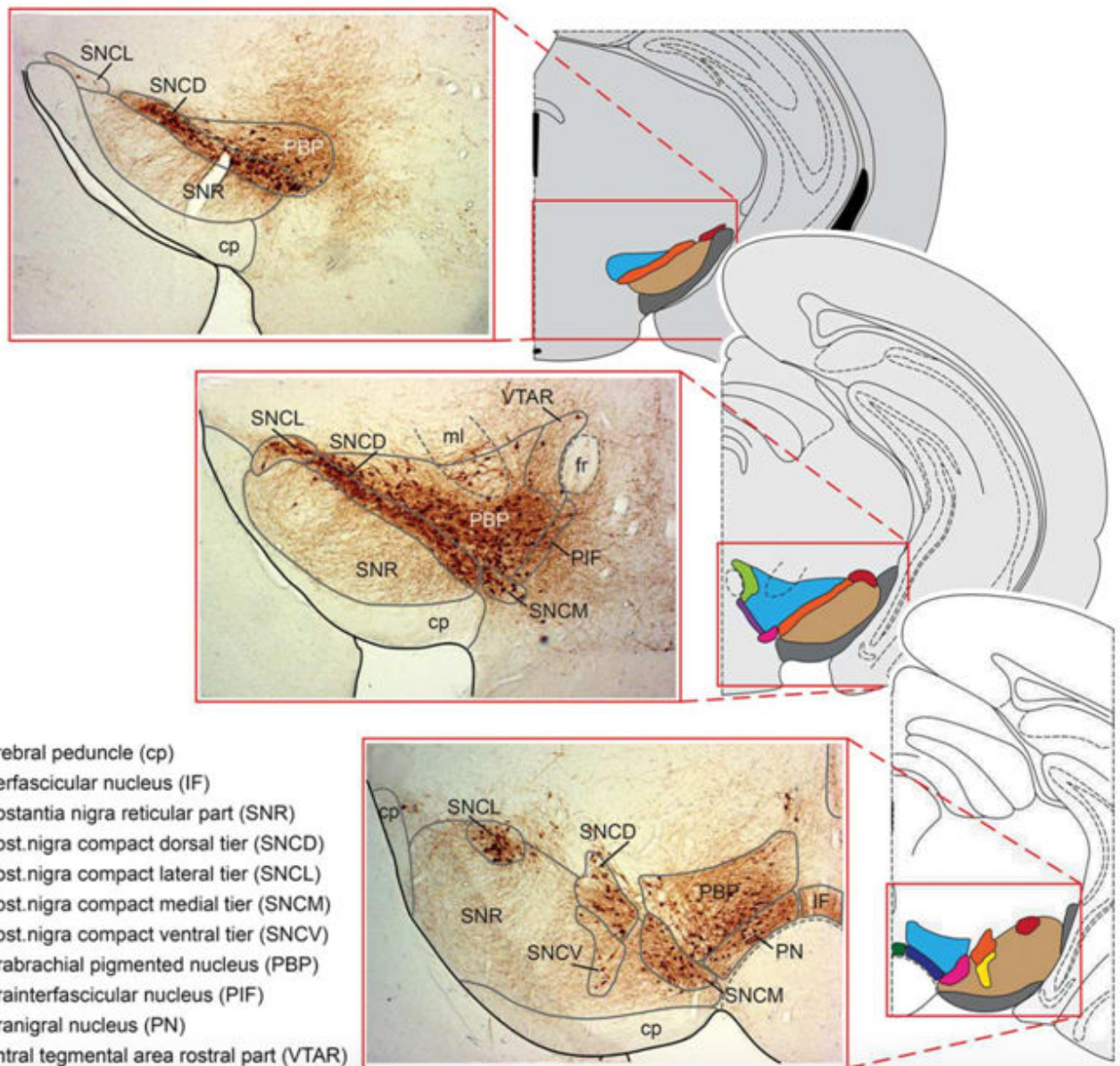


Figure 2 : Représentation des neurones DAergiques TH-positifs dans le mésencéphale de souris suivant un gradient rostro-caudal en vue coronale (A-C).

Les différentes régions anatomiques sont définies d'après l'étude de Fu et al., 2012, dans laquelle le noyau parabrachial pigmenté (PBP), sous-structure de l'ATV, se démarque clairement de la SNc. Les sections histologiques sont les reflets miroir des schémas accolés, symbolisant ainsi l'organisation bilatérale. Adapté de Weishenhorn et al., 2016.

est DAergiques (70 %), le reste étant composé de neurones GABAergiques (détectés par l'immunomarquage de la glutamate décarboxylase, ou GAD⁺) et, dans une moindre mesure, de neurones glutamatergiques (détectés par l'immunomarquage du transporteur vésiculaire du glutamate ou VGlut⁺) (Nair-Roberts et al., 2008; Yamaguchi et al., 2013).

b. La substance noire réticulée (SNr)

La SNr est la structure la plus volumineuse de la SN. Elle borde la SNc ventralement sur l'intégralité de l'axe rostro-caudal (**Figure 2**). Elle est constituée à 70 % de neurones GABAergiques, les 30 % restants correspondant principalement à des neurones DAergiques et quelques neurones glutamatergiques (Nair-Roberts et al., 2008; Yamaguchi et al., 2013).

2. L'aire tegmentale ventrale (ATV)

L'ATV contient environ 40 000 neurones DAergiques sur l'ensemble des deux hémisphères et se situe dans le plan médian par rapport à la SN (**Figure 2**).

Contrairement à la SN, dans l'ATV, la majorité des neurones est DAergique (80 %), le reste se partageant entre les neurones GABAergiques (18 %) et glutamatergiques (2 %) (Fu et al., 2012; German and Manaye, 1993; Morales and Margolis, 2017; Nair-Roberts et al., 2008; Yamaguchi et al., 2007). Il est intéressant d'observer que certains de ces neurones présentent un co-marquage pour la TH et pour le VGlut (Barker et al., 2016; Morales and Root, 2014; Yamaguchi et al., 2011), co-marquage qui conduirait à un phénotype fonctionnel assez atypique de cette sous-population de neurones DAergiques selon une étude utilisant l'optogénétique (Stuber et al., 2010). En effet, en faisant exprimer spécifiquement chez la souris un récepteur canal, nommé *channelrhodopsine*, activable par une longueur d'onde précise, dans les neurones DAergiques de l'ATV, les auteurs ont pu montrer que la stimulation de leurs efférences au niveau du N.Acc induisait des courants glutamatergiques, suggérant ainsi que ces neurones pouvaient à la fois libérer de la DA et du glutamate. Cette co-libération n'a pas été retrouvée au niveau nigrostrié, il a cependant été observé dans cette voie, grâce à des techniques similaires, un co-relargage de DA et de GABA (Kim et al., 2015; Stuber et al., 2010; Tritsch et al., 2012). Bien que la fonction précise de ce co-relargage reste à déterminer,

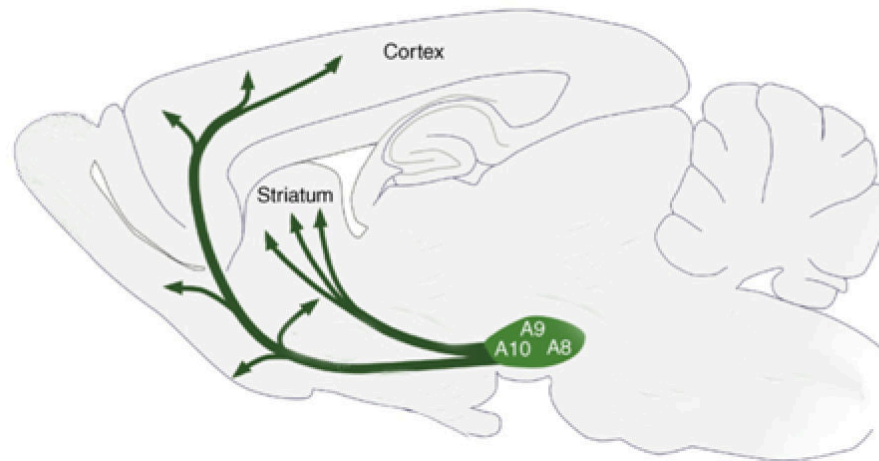
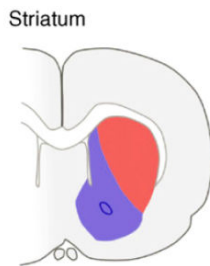
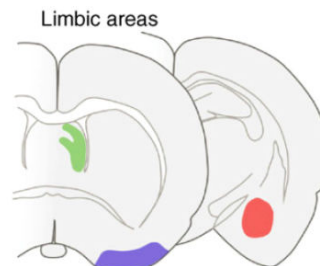
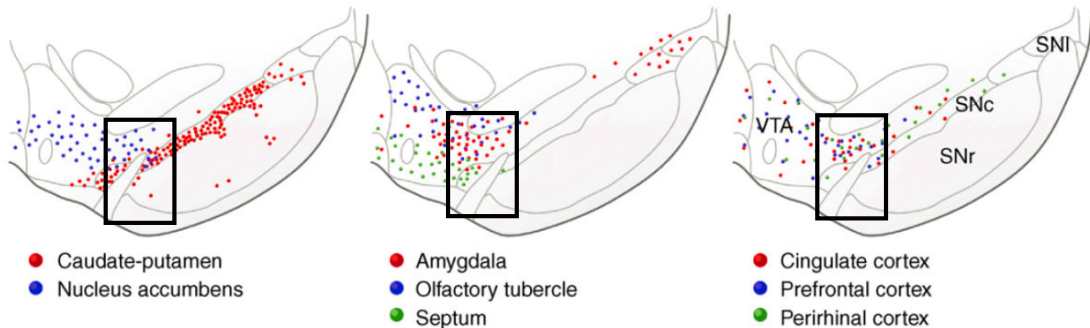
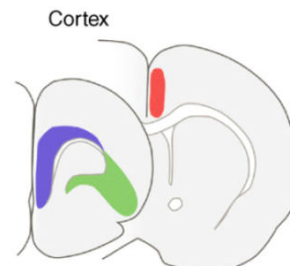
A**B****C****D**

Figure 3 : Origines et voies de projections DAergiques nigrostriées, mésolimbiques et mésocorticales chez le rat.

(A) Représentation schématique des projections DAergiques mésencéphaliques en vue sagittale.

(B-D) Même représentation en coupe coronale. Notez le chevauchement des origines mésencéphaliques des projections DAergiques des aires striatales (B), limbiques (C) et corticales (D) au sein de la zone intermédiaire entre SNc et VTA (rectangle noir).

SNc: Substance Noire *pars compacta* ; SNI : substance noire *pars lateralis* ; SNr : Substance Noire *pars reticulata* ; VTA : Aire Tegmentale Ventrale. Adapté de Bjorklund & Dunnet, 2007.

nous pouvons néanmoins supposer que ces neurones ont un rôle important à jouer dans la modulation de la neurotransmission DAergique (Morales and Margolis, 2017).

3. L'aire rétro rubrale

L'aire rétro rubrale est située entre les aires A9 et A10. Elle est constituée d'environ 6 000 neurones DAergiques, et quasiment autant de neurones GABAergiques (Fu et al., 2012; Nair-Roberts et al., 2008). Il a également été identifié récemment que cette structure pouvait contenir des neurones glutamatergiques (Yamaguchi et al., 2013).

Dans la suite de cette partie, nous nous concentrerons sur les structures efférentes des aires A9 et A10, du fait de leurs projections sur le cerveau antérieur, et de leur implication dans mon projet de thèse.

II. Efférences ascendantes des projections DAergiques mésencéphaliques

La caractérisation neuro-anatomique du mésencéphale a permis d'identifier plusieurs voies efférentes. Nommées nigrostriée, mésolimbique et mésocorticale, ces voies DAergiques innervent différentes structures des ganglions de la base (GB) (**Figure 3**).

1. Les projections de A9

Chez le rat, les voies DAergiques ascendantes issues de la SNc innervent majoritairement le striatum dorsal (équivalent du caudé-putamen dorso-caudal chez le primate (Bjorklund and Dunnett, 2007; Redgrave et al., 2010b)) formant ainsi la voie nigrostriée (**Figure 3**) (Beckstead et al., 1979; Carpenter and Peter, 1972; Fallon and Moore, 1978). Dans une moindre mesure, les neurones DAergiques de la SNc projettent également sur le noyau entopédonculaire (équivalent du globus pallidus interne, ou GPi, chez le primate), le globus pallidus (équivalent du globus pallidus externe, ou GPe, chez le primate), le noyau subthalamique (NST), ainsi que sur des régions limbiques telles que le striatum ventral, l'amygdale, le cortex préfrontal (PFC), orbitofrontal (OFC) et cingulaire (Fallon and Moore, 1978).

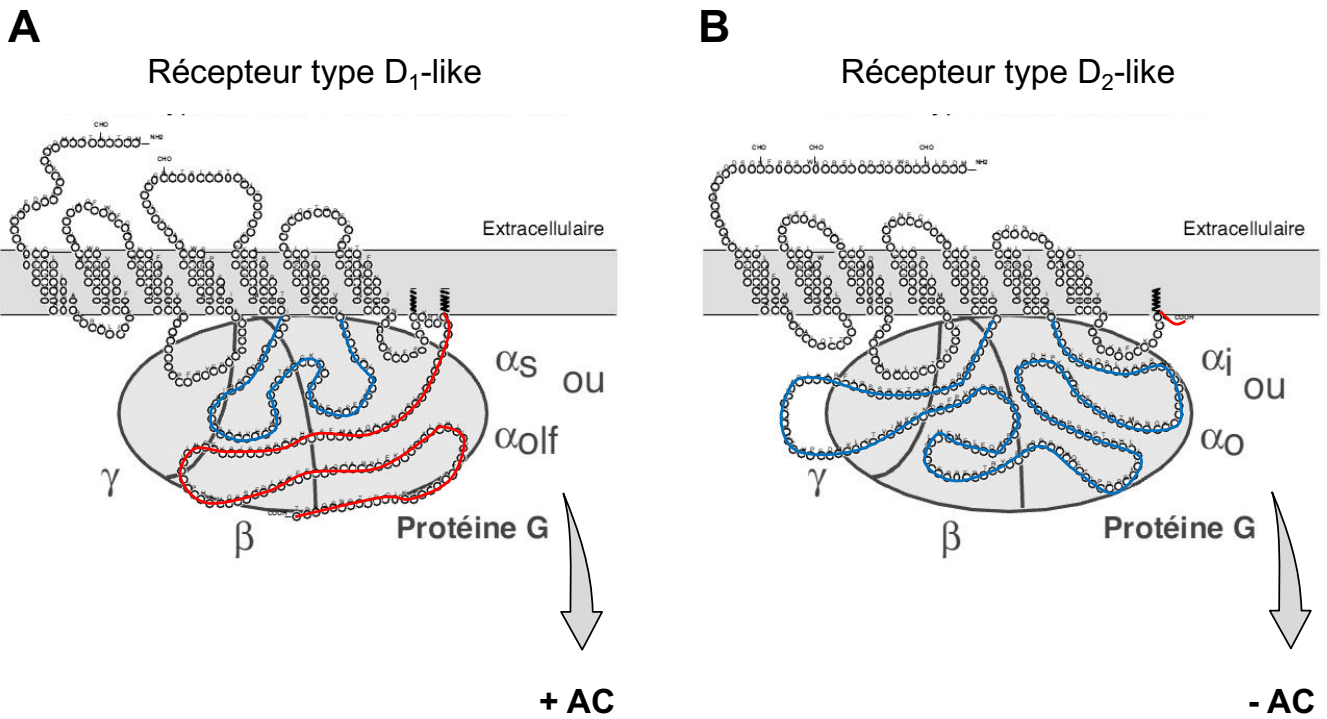


Figure 4 : Représentation schématique des deux classes de récepteurs DAergiques.

(A) Les récepteurs DAergiques de type D₁-like sont pourvus d'une extrémité C-terminale longue et d'une troisième boucle cytoplasmique courte qui vont lui permettre d'interagir avec les protéines G_s et G_{olf}. (B) Les récepteurs de type D₂-like ont au contraire une extrémité C-terminale courte et une troisième boucle cytoplasmique longue. Ils peuvent ainsi interagir avec les protéines G_i et G_o. La troisième boucle cytoplasmique est représentée en bleu, et l'extrémité C-terminale en rouge. Couplage positif (+) ou négatif (-) avec l'adénylate cyclase (AC). Adapté de Kapsimali et al., 2000.

2. Les projections de A10

Les projections DAergiques issues de l'ATV constituent la voie mésocorticolimbique, qui peut être ségréguée en deux voies principales, la voie mésolimbique et la voie mésocorticale.

La voie mésolimbique correspond aux projections de l'ATV vers le striatum ventral composé du N.Acc, des îlots de Calleja et des tubercules olfactifs (Fallon and Moore, 1978; Swanson, 1982), équivalent du caudé-putamen rostro-ventral chez le primate (**Figure 3**) (Bjorklund and Dunnett, 2007; Redgrave et al., 2010b). Il faut souligner qu'une faible proportion d'afférences DAergiques issues de l'ATV projette également vers le striatum dorsal (Beckstead et al., 1979). Mais cette voie ne se restreint pas au striatum et de nombreuses autres structures reçoivent une innervation DAergique de l'ATV, comme l'amygdale, le pallidum ventral, l'habenula latérale, l'hypothalamus et le septum (Beckstead et al., 1979; Simon et al., 1979).

La voie DAergique mésocorticale se compose quant à elle, des projections de l'ATV vers les cortex associatifs, sensoriels et limbiques, comprenant notamment le cortex préfrontal médian (mPFC), le cortex orbitofrontal (OFC) ainsi que les cortex enthorinal et cingulaire (**Figure 3**) (Oades and Halliday, 1987).

III. Les récepteurs DAergiques

La transmission du signal DAergique au sein de ces structures de projection se fait grâce à des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G. Ils sont constitués de 7 domaines transmembranaires organisés en hélice α , et peuvent être classés en deux familles, selon la taille de leur extrémité C-terminale et de leur troisième boucle cytoplasmique mais également en fonction de leur influence excitatrice ou inhibitrice sur l'activité de l'adénylate cyclase (AC) (**Figure 4**) (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Jaber et al., 1996; Missale et al., 1998). Au total, 5 sous-types de récepteurs DAergiques (RD) ont pu être identifiés, les RD₁ et les RD₅ constituent la famille « D₁-like », couplée positivement à l'AC, alors que les RD₂, les RD₃ et les RD₄ appartiennent à la famille « D₂-like » et sont couplés négativement à cette même enzyme (Bunzow et al., 1988; Dearry et al., 1990; Missale et al., 1998; Sokoloff et al., 1990).

1. Les « RD₁-like »

a. Les RD₁

Chez le rat, l'expression des RD₁ est très importante au niveau du striatum dorsal, du N.Acc, des tubercules olfactifs, de la SNr et du noyau entopédonculaire (**Figure 5**). Les RD₁ sont également retrouvés en quantité moindre dans l'hippocampe, l'amygdale basolatérale, le cervelet, le thalamus, le noyau subthalamique, l'hypothalamus ainsi qu'au niveau du PFC, et de l'OFC. Enfin, ils sont présents mais faiblement exprimés au niveau de l'ATV, de la SNc (partie latérale) et du globus pallidus (Bentivoglio and Morelli, 2005; Jaber et al., 1996; Missale et al., 1998; Savasta et al., 1986).

Dans le mésencéphale, les RD₁ seraient faiblement exprimés à la surface des neurones DAergiques de la SNc et de l'ATV (Altar and Hauser, 1987; Bentivoglio and Morelli, 2005; Savasta et al., 1986). Dans la SNr, cependant, ils sont localisés au niveau des terminaisons présynaptiques provenant des afférences GABAergiques striatales (Filloux et al., 1987; Fremeau et al., 1991; Le Moine et al., 1991; Morelli et al., 1988; Savasta et al., 1986).

Dans le striatum, les RD₁ sont principalement localisés en postsynaptique, sur les neurones moyens épineux (*medium-sized spiny neurons* ou MSN) GABAergiques, ainsi qu'en plus faible proportion sur les interneurons cholinergiques (Bergson et al., 1995b; Huang et al., 1992; Kawaguchi et al., 1995; Weiner et al., 1991). Les RD₁ sont donc majoritairement postsynaptiques, alors situés sur la tête et le cou des épines dendritiques, même s'ils peuvent être retrouvés en quantité plus faible au niveau présynaptique (Hersch et al., 1995; Huang et al., 1992; Levey et al., 1993).

b. Les RD₅

Les RD₅, sont moins exprimés que les RD₁ au sein du striatum dorsal, du N.Acc, des tubercules olfactifs, ainsi que dans la SNc et la SNr. A l'inverse, leur expression est plus prononcée que les RD₁ dans l'hippocampe, le gyrus denté, le colliculus supérieur, le cortex préfrontal ainsi qu'au niveau du noyau mamillaire latéral et du noyau prétectal antérieur

(Ariano et al., 1997a; Bergson et al., 1995a; Khan et al., 2000; Meador-Woodruff et al., 1992; Tiberi et al., 1991).

Au niveau du mésencéphale, les RD₅ sont présents sur la membrane postsynaptique dans l'arborisation dendritique des neurones DAergiques de la SNc, alors que dans la SNr, ils sont, à l'instar des RD₁, présents au niveau des terminaisons axonales provenant des neurones GABAergiques striataux (Bergson et al., 1995b; Kliem et al., 2010)

Dans le striatum, ils sont localisés en postsynaptique dans l'arborisation dendritique et au niveau du péricaryon. Dans cette même structure, ils sont également présents sur les interneurons cholinergiques et GABAergiques (Bergson et al., 1995b; Ciliax et al., 2000; Rivera et al., 2002a; Yan and Surmeier, 1997).

2. Les « RD₂-like »

a. Les RD₂

Les RD₂ sont très largement exprimés au sein du système nerveux central (SNC) (**Figure 6-A**), en particulier dans les structures qui composent le réseau des ganglions de la base (GB).

L'expression des RD₂ est la plus élevée au niveau du N.Acc, du striatum dorsal et des tubercules olfactifs. Ils sont en revanche moins fortement exprimés dans la SNc, l'ATV, le PFC et le OFC, ainsi qu'au niveau du pallidum ventral, de l'amygdale, du globus pallidus, de l'hippocampe, et de l'hypothalamus. Enfin, l'expression des RD₂ est faible dans le cortex sensori-moteur, le thalamus, l'habenula latérale, le noyau entopédonculaire, la SNr, ainsi que dans le cervelet (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Bentivoglio and Morelli, 2005; Gerfen, 2000; Martres et al., 1985; Missale et al., 1998; Savasta et al., 1988; Savasta et al., 1987; Seeman, 2006; Vallone et al., 2000).

Au niveau mésencéphalique, les RD₂ sont localisés au niveau des corps cellulaires et des dendrites des neurones DAergiques de la SNc et de l'ATV (Yung et al., 1995). Dans la SNr on retrouve ces récepteurs sur la membrane présynaptique de neurones DAergiques provenant de la SNc (Boyson et al., 1986; Richfield et al., 1989; Wamsley et al., 1989). Il faut noter ici que les RD₂ de la SNc et de l'ATV jouent un rôle d'autorécepteurs déterminant pour le contrôle de l'activité des neurones DAergiques. Cependant, il semble que cette expression soit restreinte aux neurones des voies mésolimbique et nigrostriée. En effet, en combinant des approches

de rétro-marquage, d'enregistrements électrophysiologiques de neurones unitaires et de la single-cell qRT PCR, il a été montré que les neurones DAergiques de la voie mésocorticale ne possédaient pas d'autorécepteurs RD₂ somatodendritiques (Lammel et al., 2008).

Au niveau striatal, l'expression des RD₂ suit un gradient dorsolatéral-ventromédian, avec une expression plus forte au niveau du striatum dorsolatéral et une expression légèrement plus faible au niveau du striatum ventromédian (Joyce et al., 1985). Les RD₂ sont exprimés par environ 50 % des MSN mais également, et contrairement aux RD₁, par 80 % des interneurones cholinergiques, et 20 % des interneurones GABAergiques (Kawaguchi et al., 1995; Le Moine et al., 1990; McVittie et al., 1991). Les RD₂ sont retrouvés dans la densité postsynaptique des épines dendritiques, au niveau striatal, mais également dans une plus faible proportion au niveau des terminaisons présynaptiques provenant des neurones mésencéphaliques DAergiques (Levey et al., 1993; Tarazi et al., 1998; Yung et al., 1995).

Il existe deux isoformes du RD₂, produites par un épissage alternatif du même gène *Drd2*. Ces récepteurs sont constitués d'une chaîne de 415 ou 444 acides aminés, et sont respectivement nommés isoforme courte et longue (Giros et al., 1989; Monsma et al., 1989). La séquence d'acides aminés qui permet de différencier ces isoformes est située sur la troisième boucle intra-cytoplasmique et joue un rôle clé au niveau de leur couplage avec les protéines G α i (Guiramand et al., 1995). L'isoforme courte, majoritairement exprimée au niveau des neurones DAergiques mésencéphaliques a un rôle d'autorécepteur et est plus faiblement couplée avec la protéine G α i que l'isoforme longue, présente au niveau postsynaptique dans les MSN GABAergiques striataux (De Mei et al., 2009; Khan et al., 1998; Montmayeur et al., 1991). Ainsi, la ségrégation anatomique et le couplage différentiel de ces isoformes avec l'AC via la protéine G α i amènent à différents rôles fonctionnels de ces récepteurs dans la modulation de la neurotransmission DAergique² (De Mei et al., 2009; Radl et al., 2018; Usiello et al., 2000).

² Certains antagonistes montrant des affinités différentes pour les formes longues et courtes (Castro & Strange, *J Neurochem*, 1993 ; Malmberg et al., *Mol Pharmacol*, 1993 ; Zu et al., *Mol Psychiatry*, 2002), il a été suggéré que cette caractéristique pharmacologique puisse rendre compte de certains mécanismes distincts. Cependant, une étude de binding faite sur du tissu striatal de souris montre que l'affinité de la DA pour ces deux isoformes serait similaire (Zu et al., *Mol Psychiatry*, 2002).

b. Les RD₃

L'expression des RD₃ au sein du SNC est plus restreinte que celle des RD₁ et des RD₂ (**Figure 6-B**). Il est intéressant de noter ici que ce récepteur s'exprime préférentiellement dans les structures limbiques.

En effet, les plus fortes densités de RD₃ sont retrouvées au niveau du striatum ventral : N.Acc, où leur expression est plus prononcée dans le shell que dans le core, ainsi que dans les tubercules olfactifs et les îlots de Calleja (Diaz et al., 1995; Le Moine and Bloch, 1996). Leur expression reste forte dans la partie du striatum dorsomédian (DMS) qui longe le ventricule, mais elle apparaît très faible dans le reste du striatum dorsal, et notamment dans le striatum dorsolatéral (DLS). Globalement, le niveau d'expression des RD₃ aurait tendance à suivre un gradient inverse à celui du RD₂, en s'exprimant davantage dans les régions ventromédianes que dorsolatérales (Favier et al., 2017). Les RD₃ sont également présents dans le noyau mamillaire, l'habenula latérale, le noyau de la strie terminale, le noyau paracentral du thalamus, ainsi que dans certains noyaux hypothalamiques, et dans le cervelet. Enfin, on retrouve des quantités relativement faibles de RD₃ au sein de l'hippocampe, de l'amygdale basolatérale, des cortex cingulaires et moteurs (Bentivoglio and Morelli, 2005; Bouthenet et al., 1991; Khaled et al., 2014; Levant, 1997; Missale et al., 1998; Sokoloff et al., 1990).

Au niveau du mésencéphale, les RD₃ sont principalement localisés au niveau de l'ATV ainsi que sur la partie latérale de la SNc (Bentivoglio and Morelli, 2005; Bouthenet et al., 1991; Diaz et al., 1995; Diaz et al., 2000). Ils sont exprimés sur les corps cellulaires de neurones DAergiques, où ils jouent un rôle d'autorécepteur permettant de moduler leur activité (Ariano and Sibley, 1994; Levant, 1997; Surmeier et al., 1996), mais ils sont également retrouvés sur les neurones non-DAergiques (Diaz et al., 2000).

Dans le striatum dorsal et le N.Acc, les RD₃ sont retrouvés dans les compartiments pré- et post-synaptiques. En effet, ils sont observables au niveau pré-synaptique sur les projections des neurones mésencéphaliques DAergiques, complétant ainsi leur fonction d'autorécepteur. Au niveau post-synaptique, ils sont principalement exprimés par les MSN GABAergiques. (Diaz et al., 1995; Diaz et al., 2000; Le Moine and Bloch, 1996; Missale et al., 1998; Sokoloff et al., 1990; Surmeier et al., 1996).

Comme pour les autres membres de la famille « D₂-like », le gène *Drd3* possède également des séquences introniques qui conduisent à un épissage alternatif (Fishburn et al., 1993; Tritsch and Sabatini, 2012). Mais contrairement au RD₂, celui-ci reste très peu étudié.

c. Les RD₄

Les RD₄ sont majoritairement observés dans la rétine aux côtés des photorécepteurs (Cohen et al., 1992). Ils sont également fortement exprimés dans les cortex frontaux, pariétaux et enthorinaux. Leur expression est en revanche moins prononcée dans les structures sous corticales telles que l'hippocampe, le thalamus, l'amygdale, le globus pallidus, le noyau entopédunculaire et le striatum. Pour finir, ils sont faiblement exprimés dans le cervelet et les tubercules olfactifs (Defagot and Antonelli, 1997; Mulcrone and Kerwin, 1997). Il est à noter que, contrairement aux autres RD, ce récepteur est plus fortement exprimé au niveau cortical que striatal (**Figure 6-C**) (Bentivoglio and Morelli, 2005).

Au niveau mésencéphalique, ces récepteurs sont observés dans la SNc ainsi que dans la SNr, où ils sont exprimés par les terminaisons synaptiques des projections striatales. Par contre, ils ne sont pas exprimés dans l'ATV (Defagot and Antonelli, 1997; Defagot et al., 1997; Rivera et al., 2003).

Ces récepteurs sont retrouvés uniformément dans les MSN des différents cadrans du striatum, mais ils ne sont pas présents dans les différentes populations d'interneurones striataux. (Ariano et al., 1997b; Defagot and Antonelli, 1997; Rivera et al., 2003). Dans cette région, au niveau subcellulaire, les RD₄ sont observés dans le péricaryon, l'arborescence dendritique ainsi que dans les épines dendritiques (Defagot et al., 1997; Rivera et al., 2002b).

IV. Signalisation intracellulaire sous-jacente aux récepteurs DAergiques

En tant que membre de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), les récepteurs DAergiques sont liés à des GTPases capables de réguler l'activité de l'adénylate cyclase (AC) via un échange de nucléotide GDP-GTP (Gingrich and Caron, 1993; Limbird, 1981; Missale et al., 1998). Les protéines G sont composées de 3 sous-unités différentes (α , β et γ) formant un complexe hétérotrimérique lié à la membrane plasmique, ainsi qu'à une multitude de récepteurs, dont les récepteurs DAergiques (Neves et al., 2002). L'interaction DA/récepteur

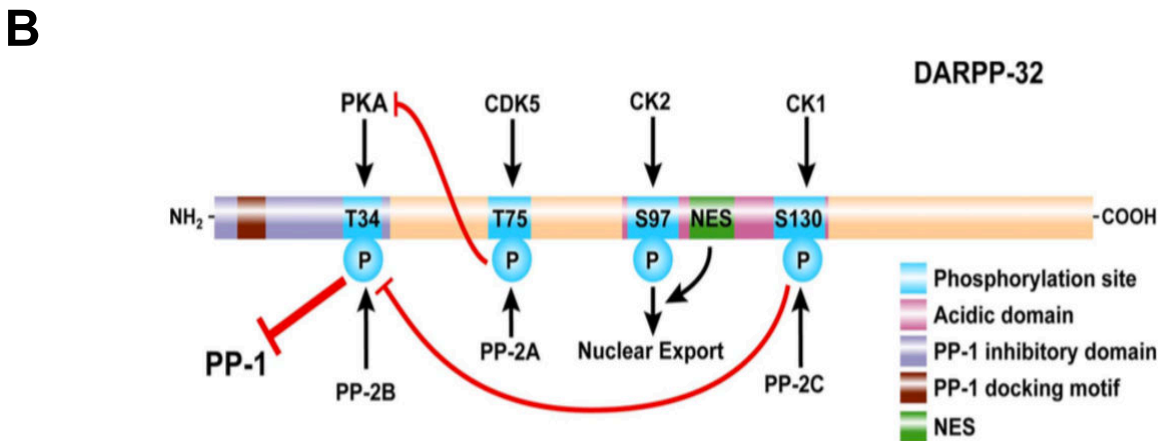
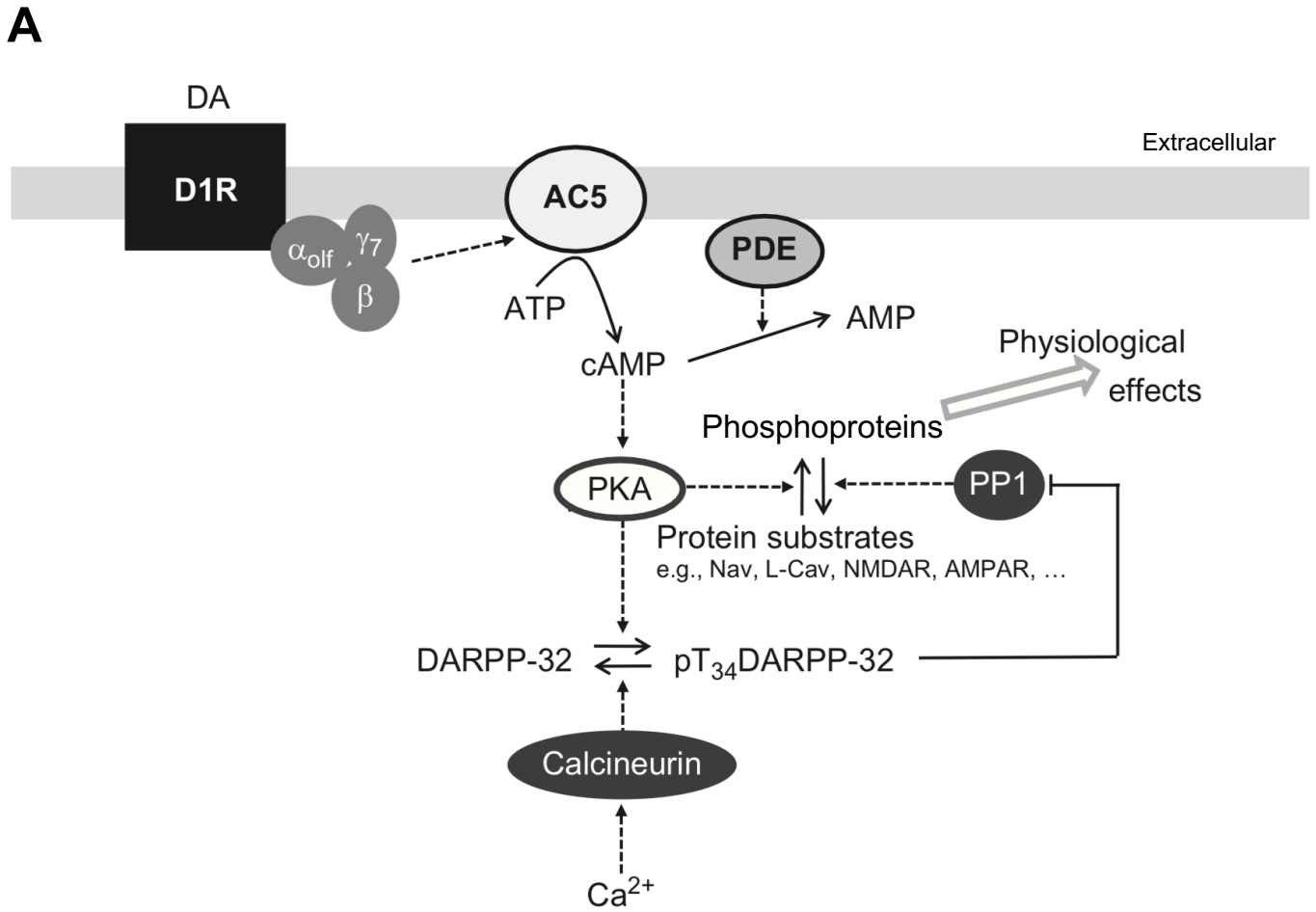


Figure 7 : Représentation schématique de la voie de signalisation PKA et de son modulateur DARPP-32.

(A) Voie de signalisation PKA-RD₁ dépendante *via* l'activation de l'adénylate cyclase (AC). PDE : phosphodiesterase, PKA : protéine kinase A, PP-1 : protéine phosphatase 1, DARPP-32 : dopamine and cAMP regulated phosphoprotein of 32kDa, Adapté de Girault et al., 2012. (B) Organisation structurale de DARPP-32. DARPP-32 est phosphorylée sur le site Thr34 par la PKA, et sur le site Thr75 par Cdk5. Le site Thr34 est préférentiellement déphosphorylé par PP-2B (calcineurine), alors que le site Thr75 est déphosphorylé par PP2A. La phosphorylation de Thr34 permet de potentialiser le signal DAergique via la voie cAMP/PKA/DARPP-32/PP-1. Au contraire, la phosphorylation du site Thr75 agit comme inhibiteur de cette même voie. Cdk5 : cyclin-dépendant kinase 5, PP-2B : protéine phosphatase 2B, PP-2A : protéine phosphatase 2A. Adapté de Walaas et al., 2011

provoque un changement conformationnel stimulant l'échange de GDP contre du GTP au sein de la sous-unité $G\alpha$ qui devient alors active, favorisant ainsi sa dissociation du complexe $G\beta\gamma$ restant. L'inactivation de cette sous-unité $G\alpha$ s'effectue par son activité GTPase intrinsèque et provoque son repositionnement avec le complexe $G\beta\gamma$ (Neves et al., 2002). Les sous-unités $G\alpha$ et $G\beta\gamma$ exerçant des fonctions différentes et les récepteurs « D_1 -like » et « D_2 -like » étant couplés à des sous-unités $G\alpha$ ayant des effets opposés, les RD peuvent moduler de façon différentielle de multiples voies de signalisation intracellulaires, comme décrit dans les paragraphes suivants.

a. La voie de signalisation adénylate cyclase/protéine kinase A

En fonction de leur structure cérébrale d'appartenance, les récepteurs « D_1 -like » sont couplés positivement aux protéines G de type $G\alpha_s$, $G\alpha_q$ ou Golf. Nous nous intéresserons plus particulièrement au striatum où ces trois types de protéines G coexistent (Herve et al., 2001; Jensen et al., 1996; Jin et al., 2001; Keibian and Calne, 1979). Ces GTPases couplées aux récepteurs « D_1 -like » ont un effet activateur sur l'activité de l'AC, et stimulent donc la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) (**Figure 7-A**). Ce nucléotide se fixe ensuite aux sous-unités régulatrices de la protéine kinase A (PKA), en change la conformation spatiale et conduit à la désinhibition de ses sites catalytiques serine/thréonine kinase. L'activité kinase de l'enzyme permet de phosphoryler différents substrats nucléaires et cytoplasmiques contenant la séquence précise d'acide aminés : Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly. Cette séquence est notamment présente sur les récepteurs NMDA et AMPA, mais également sur les canaux ioniques permettant notamment d'activer les canaux calciques de type L et les canaux sodiques de type P, tout en diminuant l'activité des canaux potassiques, ce qui permet d'augmenter l'excitabilité neuronale (Gibbs et al., 1992; Neve et al., 2004; Taylor et al., 1990).

L'activité de la PKA est finement régulée par l'état de phosphorylation de la protéine DARPP-32 (*dopamine and cyclic AMP-regulated phosphoprotein, 32kDa*), qui est-elle même une cible de la PKA (**Figure 7-B**). Une fois la PKA activée, elle va pouvoir phosphoryler DARPP-32 sur le site Thr34, agissant alors comme amplificateur de la signalisation AMPC/PKA au sein de la cellule. En effet, DARPP-32 peut alors inhiber la protéine phosphatase 1 (PP1) dont la fonction est d'inactiver, par déphosphorylation, de nombreux substrats de la PKA (Hemmings et al., 1984; Neve et al., 2004). La PKA va pouvoir également augmenter la phosphorylation

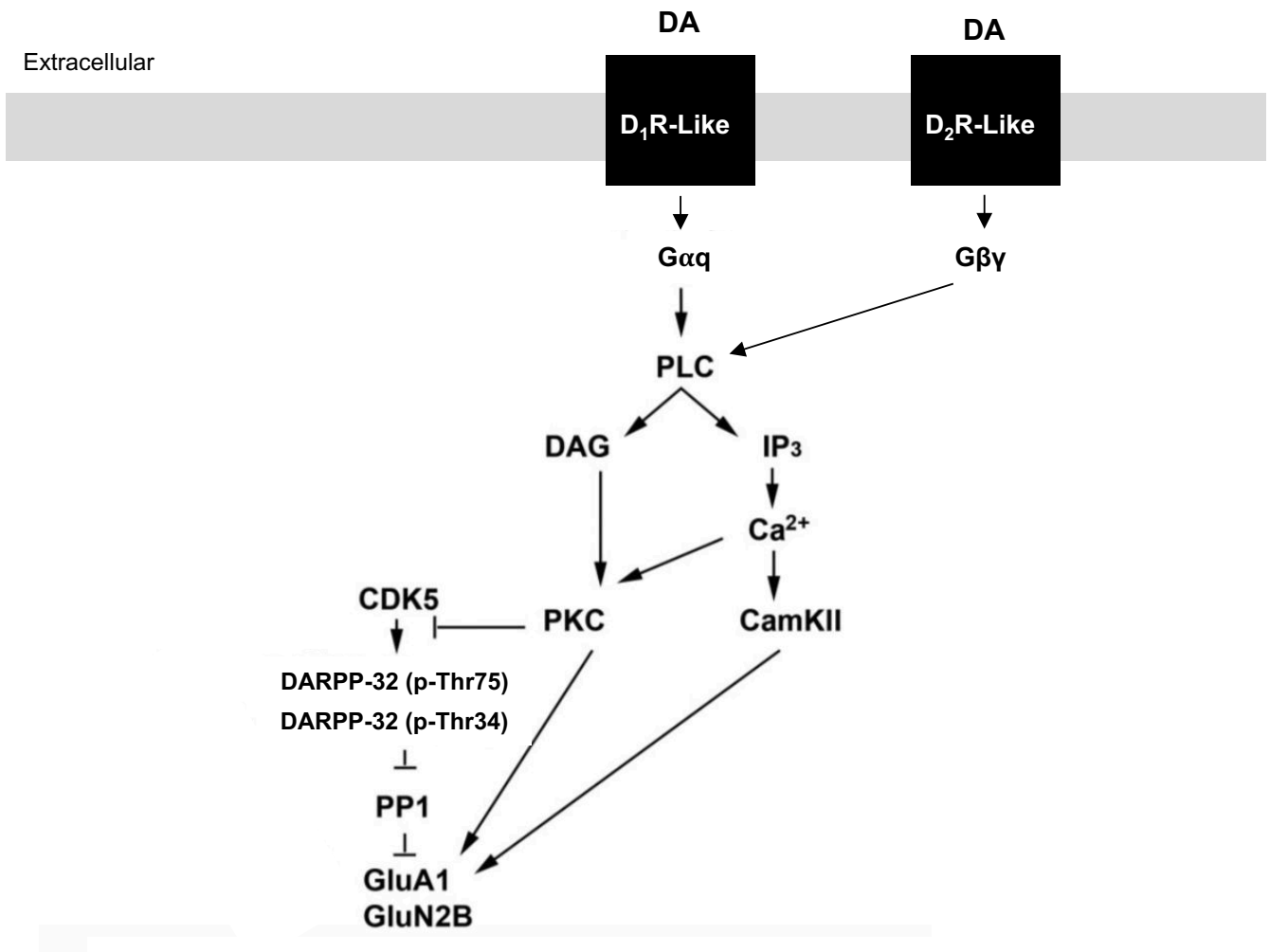


Figure 8 : Représentation schématique des voies de signalisation PLC RD₁ et RD₂ dépendante.

Cascade de signalisation de la PLC. Notez que les RD₁-like et RD₂-like ont la capacité d'activer la PLC, mais que ceci se fait par l'intermédiaire de différentes sous-unités des récepteurs couplés aux protéines G. PLC : phospholipase C, DAG : diacylglycerol, IP₃: inositol triphosphate, PKC : protéine kinase C, CamKII : calcium calmodulin dependant protein kinase II. Voir figure précédente pour abréviations non détaillées ici. Adapté de Baulieu et al., 2015.

de la Thr34, et ainsi amplifier son activité, en activant la protéine phosphatase 2A (PP-2A). En effet, une des fonctions de PP-2A est de déphosphoryler un autre site, Thr75, qui bloque la phosphorylation de Thr34. Ainsi, l'activation de PP-2A permettra, *via* cette action, de lever la contrainte inhibitrice de Thr75 sur la voie PKA (Ahn et al., 2007a; Ahn et al., 2007b; Nishi et al., 2000).

Un contrôle inhibiteur de la PKA via DARPP-32 existe également, avec notamment la phosphorylation du site Thr75 par la *cyclin dependant kinase 5* (Cdk 5), (Bibb et al., 1999; Nishi and Shuto, 2017). De plus, le site Thr34 de DARPP-32 peut être directement déphosphorylé par la protéine phosphatase 2B calcium/calmoduline dépendante (PP-2B ou calcineurine) (Nishi et al., 2002; Nishi et al., 1999; Walaas et al., 2011), mais également par PP-2A, en synergie avec cette dernière (Nishi et al., 1999).

Au contraire, les récepteurs « D₂-like » sont couplés aux protéines G α i et G α o, inhibant ainsi l'activité de l'AC et limitant l'activité de la PKA par des mécanismes directs et indirects opposés à ceux décrits dans le paragraphe précédent pour les « RD₁-like » (De Camilli et al., 1979; Sidhu and Niznik, 2000; Stoof and Kebabian, 1981; Tritsch and Sabatini, 2012). La stimulation de ces récepteurs provoque donc une diminution de phosphorylation des substrats de la PKA, et favorise également la phosphorylation de DARPP-32 sur la Thr75 *via* Cdk 5, limitant ainsi la phosphorylation du site Thr34 et l'activité globale de la PKA (Bibb et al., 1999).

b. La voie de signalisation phospholipase C/ protéine kinase C

Indépendamment de la signalisation AMPc/PKA, l'activation des récepteurs DAergiques « D₁-like » va également permettre d'activer la phospholipase C (PLC), grâce à la sous unité G α q de la protéine G (**Figure 8**) (Felder et al., 1990). La PLC active peut alors cliver le phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate (PIP₂) en deux messagers secondaires différents : l'inositol triphosphate (IP₃) et le diacylglycerol (DAG). Alors que l'IP₃ permet la mobilisation du calcium intracellulaire, le DAG présent au sein de la membrane plasmique permet le recrutement et l'activation de la protéine kinase C (PKC), permettant notamment d'augmenter la conductance des récepteurs AMPA et NMDA (Berridge, 2009; Jenkins and Traynelis, 2012; Lezcano and Bergson, 2002; Liao et al., 2001; Mahan et al., 1990).

Il est intéressant d'observer que la PKC peut moduler le fonctionnement de la voie AMPc/PKA. En effet, son activation provoque une déphosphorylation du site Thr75 de DARPP-32, et peut ainsi potentialiser l'action de la voie PKA (Sahin et al., 2008). En revanche, le relargage de calcium dans le cytoplasme par l'IP₃, provoque l'activation d'enzymes calcium dépendantes tel que la *calcium/calmoduline-dépendant PK II* (CaMKII) et de PP-2B, conduisant donc ici à l'inactivation de la voie AMPc/PKA (Nishi et al., 1997; Rakhilin et al., 2004). Ainsi, il y aurait une communication importante et une synergie possible, ou une forme de balance, entre les voies de signalisation cellulaires AMPc/PKA et PLC/PKC, même si les mécanismes ainsi que le rôle de ces interactions ne sont pas encore clairement identifiés.

Concernant la stimulation des récepteurs « D₂-like » couplés aux protéines G, alors que les sous-unités G α i et G α o inhibent l'activité de la voie AMPc/PKA, le complexe G β γ restant active la PLC, induisant ainsi une augmentation de la concentration cytoplasmique de calcium dans la population de MSN striataux exprimant les récepteurs « D₂-like » (Beaulieu and Gainetdinov, 2011; Hernandez-Lopez et al., 2000; Jijon-Lorenzo et al., 2018). Il semble donc que les « RD₁-like » et « RD₂-like » aient la capacité d'activer la voie PKC, mais par des mécanismes différents (**Figure 8**) (Neve et al., 2004).

c. La voie de signalisation extracellulaire signal-regulated kinase (ERK)

La voie de signalisation ERK appartient à la famille des *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). La voie de signalisation MAPK comprend trois classes d'enzymes fonctionnant au sein d'une cascade de phosphorylation (**Figure 9**). Au sommet de cette cascade, on retrouve les MAPK/ERK-kinase-kinase (MEKK ou également appelée Raf) activées par la GTPase Ras, et qui permettent la phosphorylation des MAPK/ERK-kinase (ou MEK). La voie ERK comprend huit membres (ERK1-8) caractérisés par un motif Thr-Glu-Tyr présent dans leur site régulateur et leur activation par les MEK nécessite une phosphorylation de ce motif sur les résidus thréonine-202/185 et tyrosine-204/187 (Kolch, 2005). Une fois activée, ERK1/2 peut alors phosphoryler de nombreux substrats nucléaires et cytoplasmiques contenant la séquence de reconnaissance Pro-XXX-Ser/Thr-Pro (Roskoski, 2012). Alors que le rôle des autres membres de la famille des MAPK est assez peu connu, ERK1/2 a été particulièrement étudiée pour son implication dans le phénomène de plasticité synaptique (Girault et al., 2007; Thomas and

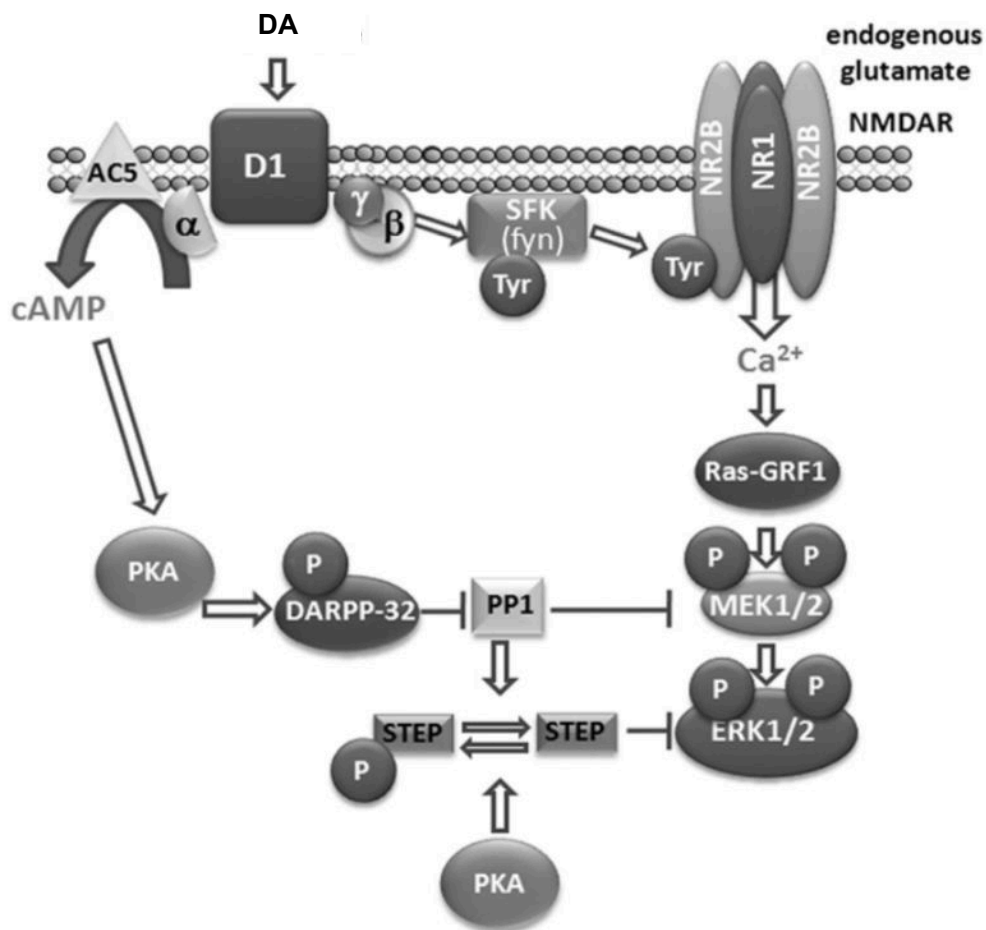


Figure 9 : Représentation schématique de la voie de signalisation ERK1/2, dépendante des récepteurs D₁ et NMDA. SFK : scr family kinase; Ras-GRF1 : Ras guanine nucleotide exchange factor 1; STEP : striatal-enriched tyrosine phosphatase; MEK : MAPK/ERK 1/2 kinase; ERK 1/2 : Extracellular signal-regulated kinase 1/2; voir figures précédentes pour abréviation non détaillée ici. Adapté de Pascoli et al., 2011.

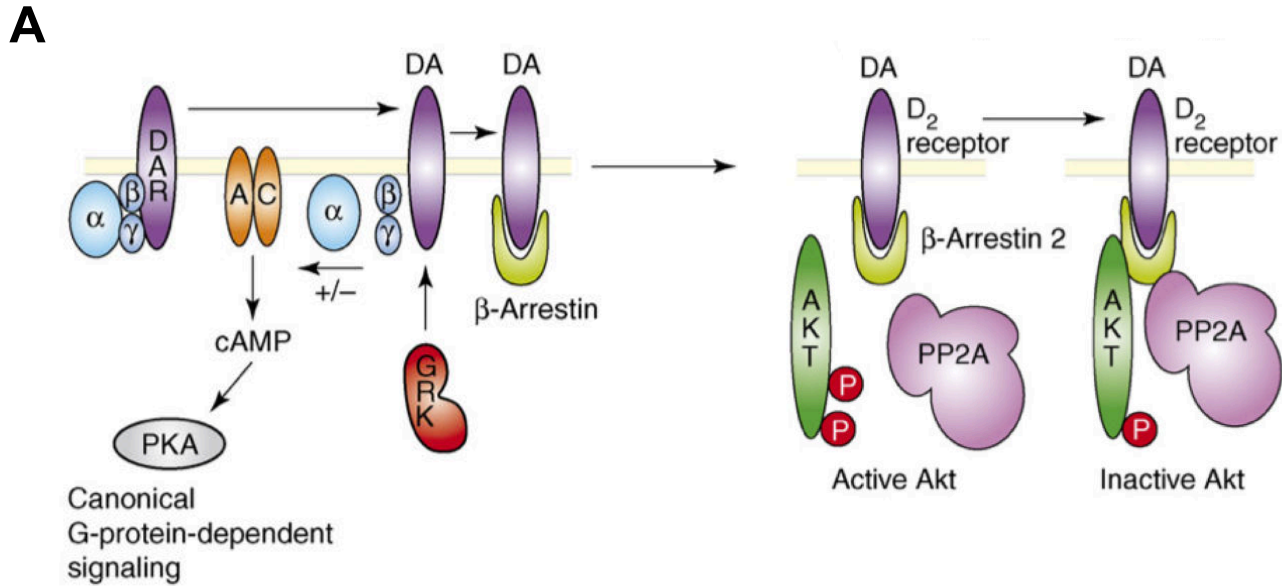
Huganir, 2004). Nous nous intéresserons donc plus spécifiquement au mode de fonctionnement de ERK1/2 dans cette partie.

Dans les MSN striataux, l'activation de la voie ERK nécessite l'activation des récepteurs glutamatergiques NMDA, potentialisée par l'activation concomitante des RD₁ (**Figure 9**) (Cahill et al., 2014a; Girault et al., 2007).

En effet, lors de l'activation du RD₁, la sous-unité $\beta\gamma$ de la protéine G provoque la phosphorylation de la protéine Fyn, une tyrosine kinase. Fyn phosphoryle ensuite le site Tyr1472 appartenant à la sous-unité NR2B du récepteur NMDA, ce qui limite l'internalisation du récepteur et potentialise ainsi ses courants (Hallett et al., 2006; Pascoli et al., 2011; Prybylowski et al., 2005). L'influx calcique qui en résulte permet d'activer les protéines Ras-GEF (Ras GTP *exchange factor*), ce qui promeut l'échange Ras-GDP inactif en Ras-GTP actif, permettant ainsi l'activation de Raf et l'initiation de la cascade de signalisation cellulaire ERK (Cahill et al., 2014b; Fasano et al., 2009).

D'autre part, l'activation de la PKA par les RD₁ conduit également à une potentialisation des courants NMDA, par phosphorylation du site Ser897 de la sous-unité NR1 (Hell, 1997; Tingley et al., 1997). L'activation de la PKA a également pour effet de phosphoryler DARPP-32 sur le site Thr34, comme vu précédemment, inhibant alors l'activité phosphatase de PP1 sur la protéine MEK1/2, ce qui a pour conséquence de potentialiser la signalisation de la voie ERK (Valjent et al., 2005). De plus, l'inhibition de PP1 permet d'accentuer l'activité de la voie ERK par l'inhibition de sa phosphatase STEP (*striatal-enriched tyrosine phosphatase*) (Paul et al., 2003; Pulido et al., 1998; Valjent et al., 2005). Il faut noter que STEP est inactivée par phosphorylation *via* la PKA, et qu'elle est activée par déphosphorylation *via* l'action de PP1 (Pulido et al., 1998).

L'activation de ERK1/2 permet *in fine* la transcription de différents gènes précoces, tels que Zif268, et c-fos, des facteurs de transcription, ainsi que la phosphorylation indirecte de CREB, et de l'histone H3 par l'intermédiaire de MSK1 (*mitogen and stress-activated protein kinase 1*) (Brami-Cherrier et al., 2005; Valjent et al., 2006).



B

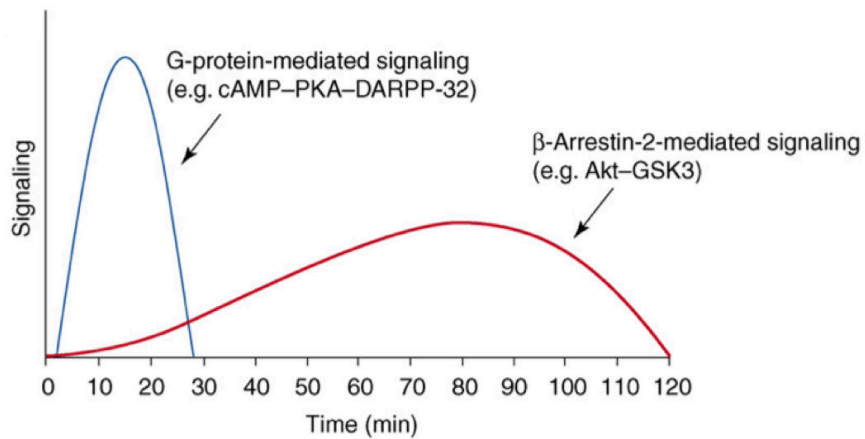


Figure 10 : Fonctionnement de la voie de signalisation Akt/PKB.

(A) Mécanisme de fonctionnement de la voie Akt par recrutement de la β arrestine au niveau des RD_2 . (B) Comparaison des cinétiques d'activation des voies PKA et Akt après administration d'amphétamine. Cette stimulation du système DAergique provoque deux évènements notables : une activation rapide et transitoire de la voie de signalisation cAMP/PKA/PKA, et une activation plus lente et soutenue de la voie Akt/GSK-3. DAR : récepteur DAergique, GRK : G-receptor protein kinase. Voir les figures précédentes pour les abréviations qui ne sont pas détaillées ici. Adapté de Beaulieu et al., 2007.

Contrairement aux observations faites dans les neurones exprimant les RD₁, l'activation des RD₂ par un agoniste n'induit pas de modification de l'activité striatale de la voie ERK *in vivo* (Gangarossa et al., 2013a; Gangarossa et al., 2013b). Ces données suggèrent que la voie ERK est activable par stimulation des RD₁ mais pas des RD₂.

d. La voie de signalisation de la protéine kinase B (Akt)

Contrairement aux voies de signalisation étudiées jusqu'ici, celle de la protéine kinase B, également nommée Akt, ne semble pas dépendante de l'activation des RD₁. Une étude a effectivement démontré que la délétion de ce récepteur n'entraîne aucune modification de phosphorylation d'Akt (Beaulieu et al., 2007). C'est pourquoi nous nous intéresserons à son mode de fonctionnement dans les neurones exprimant uniquement les récepteurs « D₂-like ».

La stimulation des récepteurs tyrosine kinase permet le recrutement et l'activation de la phosphoinositide 3 kinase (PI3K). PI3K phosphoryle ensuite le phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP₂) en phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP₃) et recrute Akt au niveau membranaire. A son tour, Akt est phosphorylée par la PI3K-dépendant kinase (PDK1) sur la Thr308 et par le mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) sur la Ser473 (Sabatini, 2006). Akt est une protéine sérine/thréonine kinase ciblant notamment la voie mTORC1 décrite dans la prochaine partie, mais permettant aussi d'inactiver les *glycogen synthase kinases 3*, GSK-3 α et GSK-3 β , par phosphorylation des sites respectifs Ser21 et Ser9 de leur domaine régulateur N-terminal (Scheid and Woodgett, 2001).

L'activation des récepteurs « D₂-like » par un agoniste induit leur phosphorylation sur des résidus de la troisième boucle intra-cytoplasmique par les protéines GRK (*G protein-coupled receptor kinase*) (Gainetdinov et al., 2003; Kim et al., 2001; Namkung et al., 2009). Cette phosphorylation favorise le recrutement de la β -arrestine 2, (isoforme majeure dans le cerveau) au niveau des RD₂ (**Figure 10-A**). La forme active, phosphorylée, de la protéine kinase Akt s'ancre ensuite sur la β -arrestine. L'adhésion d'Akt au sein de ce complexe moléculaire permet sa déphosphorylation par l'action de la protéine phosphatase PP-2A, et lève la contrainte inhibitrice qu'elle exerce sur GSK-3 α et GSK-3 β (Beaulieu et al., 2011; Beaulieu et al., 2005; Beaulieu et al., 2004; Latapy and Beaulieu, 2013).

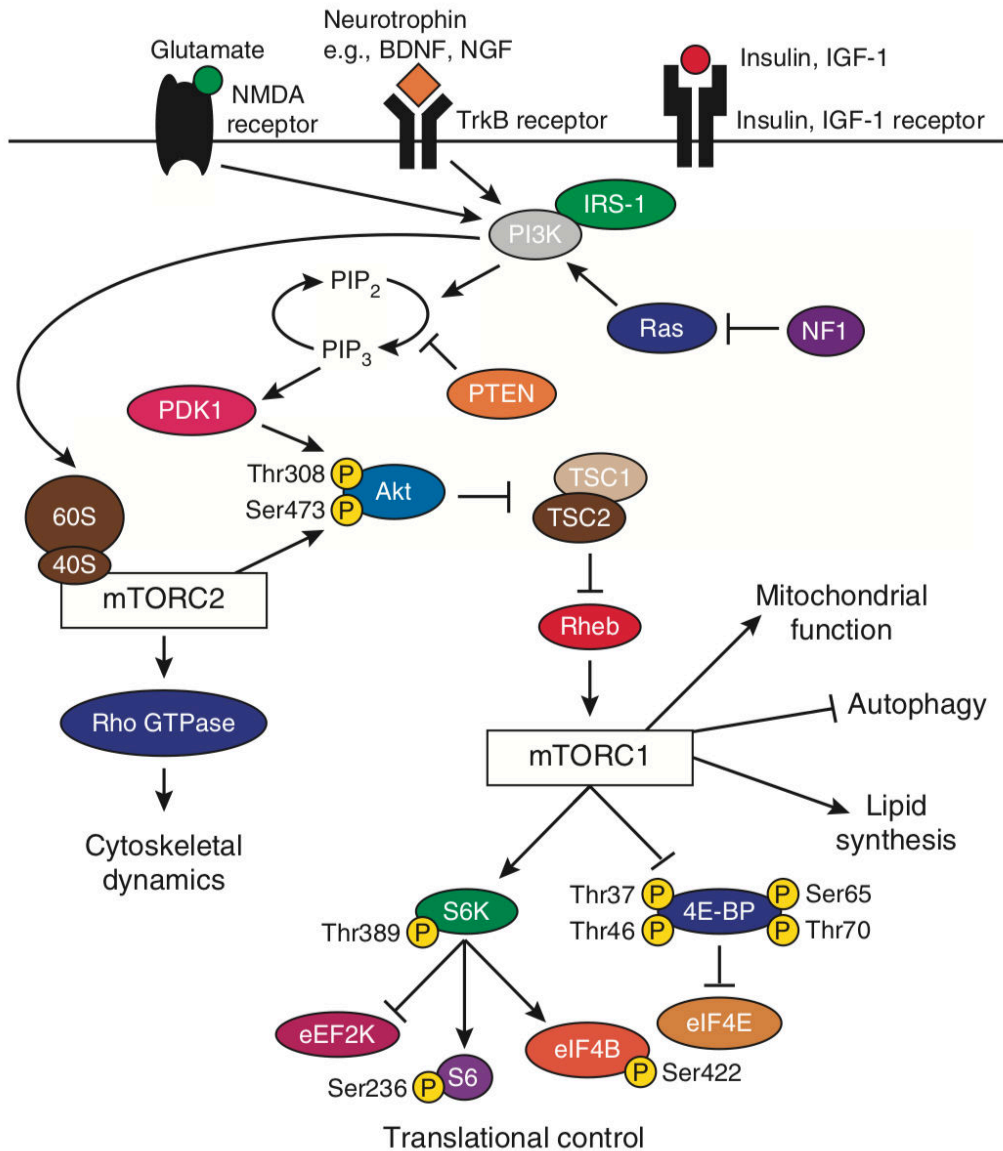


Figure 11 : Fonctionnement des voies de signalisation mTOR.

mTORC1 est activée par la voie PI3K-Akt, et contrôle la synthèse neuronale de protéines grâce à ses effecteurs 4E-BP et S6K1 et 2. TrkB : récepteur tyrosine kinaseB; IRS-1 : récepteur insuline insuline substrat 1; PDK1 : kinase phosphatidylinositol-dépendente 1; PIP₂ : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; PIP₃ : phosphatidylinositol-3, 4,5-trisphosphate. Les sites de phosphorylation sont représentés en jaune avec la lettre P. Adapté de Costa-Mattioli et Monteggia, 2013

Il est intéressant de noter que l'activation de la voie β -arrestine 2/Akt/GSK-3 s'effectue avec une cinétique plus lente que celle de la voie AMPc/PKA/DARPP-32, mais que son activation persiste plus longtemps (**Figure 10-B**). En effet, la phosphorylation cAMP-dépendante de ERK et DARPP-32 s'active et s'inactive dans les 30 minutes suivant l'injection de drogues qui vont fortement augmenter la concentration de DA dans la fente synaptique, telle que l'amphétamine ou la cocaïne (Valjent et al., 2000; Valjent et al., 2005). En revanche, l'inhibition d'Akt par l'amphétamine se développe progressivement dans les 30 à 60 minutes suivant l'injection et persiste globalement aussi longtemps que l'hyperlocomotion induite par le psychostimulant (Beaulieu et al., 2005; Beaulieu et al., 2004). Ces résultats nous indiquent que l'initiation et le maintien d'un comportement en réponse au traitement par un psychostimulant pourrait être dépendant de l'activité de deux grandes voies de signalisation complémentaires (DARPP-32/ERK et Akt) au sein de deux populations neuronales exprimant respectivement les RD₁ et les RD₂.

e. La voie de signalisation mammalian target of rapamycin (mTOR)

La voie de signalisation mammalian (ou mechanistic) target of rapamycin (mTOR), située en aval des voies ERK et Akt, se divise en deux parties distinctes nommées d'après leurs complexes protéiques respectifs : complexe 1 (mTORC1) et complexe 2 (mTORC2). En contrôlant l'état de phosphorylation de ses effecteurs, la protéine ribosomale S6 kinase 1 et 2 (S6K1/2) et la protéine de liaison au facteur d'initiation de la traduction eucaryote 4E (4E-BP), le complexe mTORC1 contrôle la synthèse protéique. Le complexe mTORC2 quant à lui, contrôle notamment la dynamique du cytosquelette via les GTPases Rho (**Figure 11**) (Costa-Mattioli and Monteggia, 2013; Hoeffler and Klann, 2010; Laplante and Sabatini, 2012; Raught et al., 2001). La composition de ces complexes ainsi que leurs cascades de signalisation sous-jacentes seront traitées plus précisément dans le *Chapitre IV – La voie de signalisation mTOR*.

De récentes études semblent montrer que la stimulation des RD₁ par un agoniste augmente l'activité de la voie mTORC1, reflétée par l'état de phosphorylation de la protéine ribosomale S6 (rpS6) (Beckley et al., 2016; Gangarossa et al., 2014; Santini et al., 2009; Wang et al., 2010). L'activation de la voie mTORC1 par stimulation des RD₁ s'effectuerait par

l'intermédiaire des voies PKA et ERK (Krenz et al., 2014; Rodgers et al., 2013; Santini et al., 2009; Zhang et al., 2017), mais également par la voie Akt (Beckley et al., 2016).

L'administration d'halopéridol, un antagoniste des récepteurs « D₂-like », active cette voie sur les neurones striataux exprimant les RD₂ (Bonito-Oliva et al., 2013; Valjent et al., 2011), suggérant ainsi que ces récepteurs pourraient exercer un frein sur l'activité de la voie mTORC1. Cependant, la stimulation des récepteurs D₂/D₃, par l'agoniste quinolérane, permet également d'activer la voie mTORC1 dans le striatum dorsal et dans le N.Acc de rats (Salles et al., 2013). En effet, ce traitement induit la phosphorylation de la protéine rpS6 sur les sites Ser240/244, dépendant de mTORC1. Ce phénomène a pu être bloqué par un antagoniste spécifique des RD₃ et n'a pas été observé chez des souris RD₃ KO (Salles et al., 2013). De plus, le traitement quinolérane ne provoque pas d'activation de la voie ERK mais une phosphorylation d'Akt, située en amont de la cascade de signalisation mTORC1 (Salles et al., 2013). Cette étude suggère donc que les RD₃ pourraient activer la voie mTORC1 *via* la voie de signalisation Akt, bien que le lien causal entre l'activité de ces deux voies de signalisation reste à démontrer.

La transduction du signal DAergique est donc un phénomène complexe et l'ensemble de ces données nous indique que, même si les récepteurs « D₂-like » comme les RD₂ et RD₃ sont globalement inhibiteurs, leurs actions via les voies PKC, Akt et mTOR leur permettent d'activer un certain nombre de mécanismes cellulaires, impliqués notamment dans les phénomènes de neuroadaptation.

V. Interactions fonctionnelles et oligomérisation des récepteurs DAergiques

Historiquement, la caractérisation des récepteurs couplés aux protéines G, tels que les récepteurs DAergiques, a été faite sous leur forme monomérique (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Cependant, il est aujourd'hui connu que ces récepteurs peuvent étroitement interagir entre eux et avec d'autres récepteurs, par l'intermédiaire de la signalisation intracellulaire, mais également en formant des complexes oligomériques (George et al., 2002; Milligan, 2004; Perreault et al., 2014; Terrillon and Bouvier, 2004).

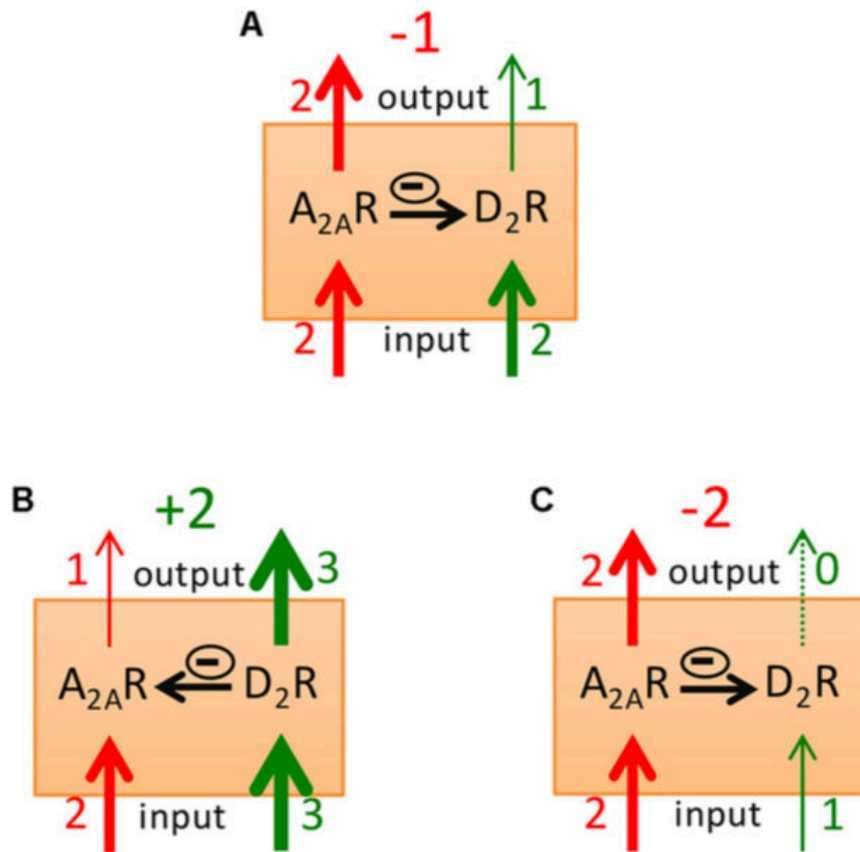


Figure 12: Modèle d'hétéromérisation entre les récepteurs A_{2A} et D_2 comme modulateur de l'excitabilité des neurones striataux.

Les flèches rouges et vertes représentent respectivement la signalisation des récepteur A_{2A} et D_2 . L'épaisseur des flèches et le nombre qui leur est associé représente le degré d'activation des deux récepteurs, dépendant de la concentration de leurs ligands respectifs, mais aussi de leur interaction antagoniste (représenté par les flèches horizontales).

(A) Fonctionnement de l'hétéromère en condition neutres. **(B-C)** Résultante de la signalisation hétéromériques suite à une modulation de la neurotransmission DAergique. Adapté de Ferre et al., 2018

a. Interactions fonctionnelles et hétéromérisation des récepteurs DAergiques

Dans le compartiment présynaptique, les autorécepteurs D₂ et D₃ mésencéphaliques peuvent réguler la libération de DA en agissant sur le fonctionnement du transporteur de la dopamine (DAT). Le RD₂ possède notamment un rôle dans le recrutement du DAT au niveau membranaire. Cette action serait possible par deux mécanismes différents, tout d'abord par l'activation des voies de signalisation PKC et ERK1/2, mais également par un couplage physique entre le RD₂ et le DAT (Bolan et al., 2007; Chen et al., 2013; Lee et al., 2007b).

Les RD₃ peuvent également moduler la recapture de DA du milieu extracellulaire et à l'inverse, le traitement par un antagoniste la diminue (Zapata and Shippenberg, 2002; Zapata et al., 2001). Ces données s'expliquent par la régulation d'expression du DAT à la synapse par les RD₃. En effet la stimulation des RD₃ par un agoniste favorise le recrutement du DAT au niveau synaptique, et permet ainsi d'augmenter la recapture de DA. De plus, l'inhibition des voies ERK et Akt semble bloquer cet effet, indiquant donc que le trafic du DAT à la membrane synaptique par les RD₃ s'effectue via les voies de signalisation ERK et Akt (Zapata et al., 2007). Plus récemment, il a été montré que la stimulation des RD₃ par un agoniste favorisait également les interactions physiques entre ce récepteur et le DAT, mais permettant ici de réduire la recapture de DA (Castro-Hernandez et al., 2015).

Les récepteurs DAergiques peuvent également former des hétéromères avec d'autres récepteurs couplés aux protéines G. En effet, l'expression des récepteurs A_{2A} dans les MSN striato-pallidiaux confère un rôle privilégié au système adénoenergique dans la modulation de la neurotransmission DAergique médiée par les RD₂. Bien que les récepteurs D₂ et A_{2A} soient respectivement couplés négativement et positivement à l'AC (Corvol et al., 2001; Herve, 2011), la stimulation de la voie ERK par le blocage des récepteurs « D₂-like » requiert l'activation concomitante de ces récepteurs (Bertran-Gonzalez et al., 2009; Girault, 2012).

De plus, de récentes études suggèrent l'existence d'un complexe moléculaire incluant les hétéromères D₂ et A_{2A}, ainsi que leurs protéines Gi et Golf respectives, l'ensemble étant couplé à une même enzyme d'AC (**Figure 12**) (Casado-Anguera et al., 2016; Navarro et al., 2018). Dans ce modèle, les récepteurs sont toujours sensibles à leurs ligands respectifs. Cependant, si la concentration extracellulaire de DA est plus importante que celle d'adénosine, il en résulte l'inhibition de la voie adénoenergique du complexe, une inhibition

globale de l'AC et une diminution du signal DAergique (Ferre et al., 2018). Ce mode de fonctionnement constitue aujourd'hui un modèle d'interaction directe entre deux types de récepteurs, et souligne notamment la complexité de l'intégration d'information et de la signalisation à l'échelle neuronale (Ferre et al., 2014).

L'interaction physique des récepteurs DAergiques est également observable avec les récepteurs histaminergiques, canabinergiques, mais également avec des récepteurs ionotropiques tels que les récepteurs NMDA (Ferrada et al., 2008; Ferrada et al., 2009; Lee et al., 2002; Marcellino et al., 2008a). Ces observations soulignent la communication omniprésente entre les différentes voies de signalisation et la régulation croisée de ces voies qui en résulte.

b. Interactions fonctionnelles et hétérodimérisation des récepteurs DAergiques

Au-delà des interactions avec d'autres récepteurs, les RD peuvent également interagir entre eux. En effet, contrairement au dogme établi sur la ségrégation totale des récepteurs DAergiques dans les MSN striataux, ils peuvent être présents au sein d'un même neurone et même former des hétérodimères (Bertran-Gonzalez et al., 2010). Des études faites chez des souris transgéniques BAC-EGFP ont bien démontré que les neurones exprimant les récepteurs D_1 et D_2 se ségrégent en deux populations différentes, mais également qu'un faible pourcentage de neurones, allant de 2-6 % dans le striatum dorsal jusqu'à 15-30 % dans le N.Acc, co-expriment les deux récepteurs (Aizman et al., 2000; Bertran-Gonzalez et al., 2008; Gagnon et al., 2017; Perreault et al., 2010). Parmi ces neurones, une faible proportion exprimerait les RD_1 et RD_2 sous forme d'hétérodimères dans le striatum dorsal, alors que dans le N.Acc, la majorité (90 %) des neurones co-exprimant les récepteurs D_1 - D_2 le ferait sous forme d'hétérodimères (Perreault et al., 2010). L'interaction physique RD_1 - RD_2 a pu être suggérée pour la première fois dans le striatum de rat grâce à la technique de co-immunoprécipitation (Lee et al., 2004). Cette observation a ensuite été confirmée par d'autres études utilisant une technique quantitative plus fine (car la co-immunoprécipitation ne permet pas de démontrer une interaction physique directe et sans intermédiaire), telle que la *fluorescence resonance energy transfert* (FRET) (Dziedzicka-Wasylewska et al., 2006; Hasbi et al., 2009; Perreault et al., 2010). Il est intéressant d'observer que l'activation de ce complexe

nécessite l'activation concomitante du RD₁ et du RD₂ de l'hétéromère. Il en résulte l'activation de la protéine Gαq, couplée positivement à la phospholipase C, et permet, à titre d'exemple, la production de BDNF par l'action de la CAMKII (Hasbi et al., 2009; Rashid et al., 2007b).

L'hétérodimérisation est un phénomène particulièrement intéressant d'un point de vue pharmacologique car cela change les propriétés intrinsèques des protomères en modifiant l'affinité pour leurs ligands et le couplage avec leurs effecteurs. Par exemple, le SKF 83859, agoniste des RD₁, a la capacité d'activer l'hétérodimère D₁-D₂ en agissant à la fois sur les RD₁ et les RD₂, dont la conformation spatiale a été modifiée suite à leur interactions avec les RD₁ (Rashid et al., 2007b). Les hétérodimères D₁-D₂ activés permettent ainsi le recrutement d'une protéine Gαq qui induit exclusivement un relargage de calcium intracellulaire (aucun influx de calcium en provenance des canaux ioniques n'ayant été observé) (Rashid et al., 2007b). Il semble également que le couplage des deux récepteurs soit nécessaire pour activer spécifiquement cette voie de signalisation (Hasbi et al., 2009; Rashid et al., 2007a; Rashid et al., 2007b). Cependant, en dépit de cette découverte intéressante, l'existence du système hétérodimérique RD₁-RD₂ a récemment été remise en question. En effet, en utilisant une technique immunohistochimique de liaison de proximité (*proximity-ligation assay*), l'interaction physique directe entre les deux récepteurs DAergiques n'a pu être observée (Frederick et al., 2015; Lee et al., 2014).

Depuis l'étude de Nimschiski et ses collaborateurs en 1997, nous savons qu'il existe des formes hétéromériques du RD₃ (Maggio et al., 2015; Nimchinsky et al., 1997). Il a effectivement été montré que l'interaction physique des RD₁-RD₃ était possible dans un modèle d'étude artificiel de cellules HEK293, transfectées pour exprimer les récepteurs d'intérêt, mais également au niveau striatal (Fiorentini et al., 2008; Marcellino et al., 2008b). De manière surprenante, cet hétérodimère D₁-D₃ permettrait de potentialiser la production d'AMPC au-delà du rendement obtenu avec les RD₁ sous forme monomérique (Fiorentini et al., 2008). Ainsi une des fonctions possibles de cet hétérodimère serait d'amplifier le couplage positif des RD₁ avec l'AC (mais voir (Guitart et al., 2014)).

L'interaction RD₂-RD₃ présente un intérêt particulier pour différentes raisons. Tout d'abord, ce sont deux autorécepteurs agissant au niveau présynaptique, permettant de

réguler l'activité DAergique. Ensuite ils sont particulièrement exprimés dans les structures limbiques. Et pour finir, ils partagent une forte homologie de séquence, d'affinité pour leur ligand et de transduction des signaux (Neve et al., 2004). Il a récemment été montré qu'ils pouvaient former un hétérodimère lors de co-transfection dans des cellules en cultures (Pou et al., 2012; Scarselli et al., 2001). Leur association provoque une diminution drastique de la production d'AMPc, au-delà des seuils obtenus avec les deux récepteurs individuellement (Scarselli et al., 2001). Il semble donc que l'association des RD₂ et RD₃ potentialise leur couplage négatif avec l'AC.

De manière intéressante, les agonistes D_{2/3} tels que le pramipexole et ropinirole, deux traitements antiparkinsoniens, sont capables d'activer ces complexes, ce qui est notamment intéressant dans la compréhension des effets thérapeutiques ou secondaires de ces traitements (Maggio and Millan, 2010; Maggio et al., 2003). Il faut cependant préciser que l'existence des hétérodimères D₂-D₃, est soumise à controverse car trop peu d'études ont, pour le moment, démontré leur existence *in vivo*.

Les RD peuvent donc interagir physiquement avec d'autres récepteurs au sein d'un même complexe ou par l'intermédiaire d'une voie de signalisation. Il faut souligner que l'assemblage des oligomères incluant les RD permet de changer leurs conformations spatiales et modifie radicalement leurs propriétés pharmacologiques et fonctionnelles en potentialisant leur fonction par rapport aux récepteurs monomériques. Ces récentes découvertes sur de multiples combinaisons possibles de récepteurs DAergiques et d'interactions complexes, ouvrent de nouvelles voies de recherche dans la compréhension de certains mécanismes pathologiques et des traitements associés.

C. Fonctions et rôles des principales structures efférentes

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les voies DAergiques nigrostriée et mésocorticolimbique projettent leurs efférences vers de nombreuses structures, et ont notamment un rôle dans la modulation de l'activité des ganglions de la base. Dans les années 1990, Alexander et ses collaborateurs proposent une organisation des GB sous forme de 5 boucles qui fonctionneraient en parallèle : motrice, oculomotrices, dorsolatérale préfrontale, latérale orbitofrontale et antérieure cingulaire. Une organisation simplifiée est généralement

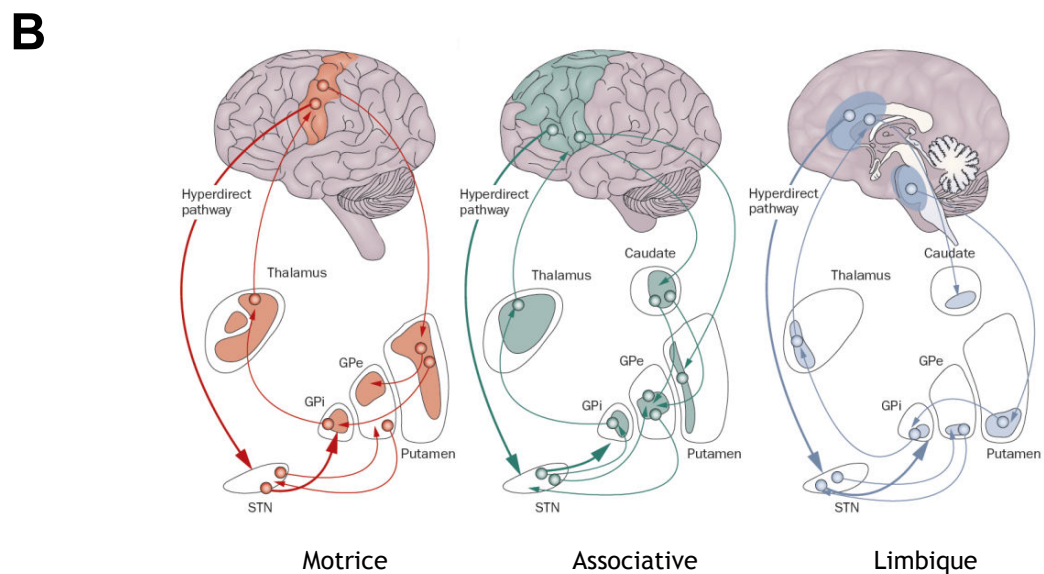
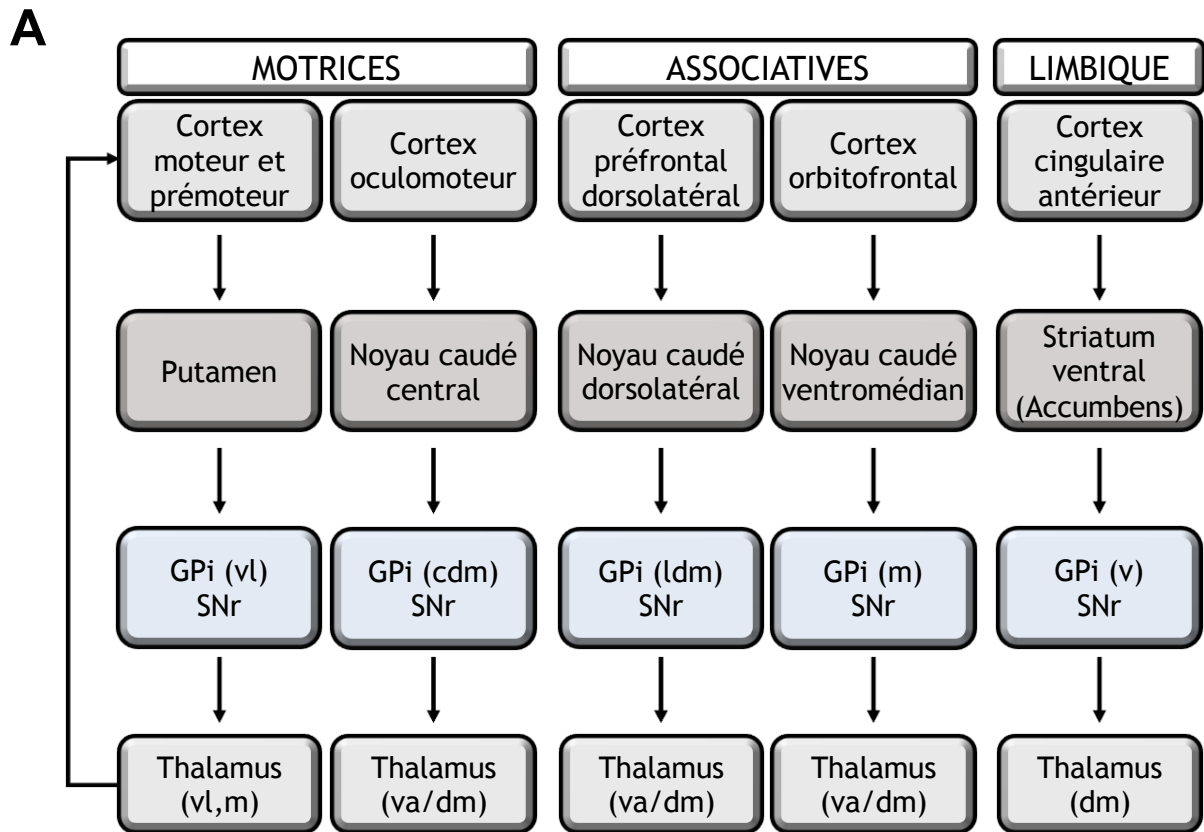


Figure 13 : Représentation schématique de l'organisation des boucles associatives, motrices et limbiques.

(A) Représentation schématique de l'organisation des cinq boucles parallèles cortico-sous-corticales. Abréviations des noyaux, cdm : caudal dorsomédian ; dm : dorsomédian ; Gpi : globus pallidus interne ; ldm : latéral dorsomédian ; m : médial ; SNr : substance noire *pars reticulata* ; va : ventral antérieur ; vl : ventrolatéral. Adapté de Alexander et al., 1986. (B) Représentation des trois boucles avec le circuit des GB associé, chez l'humain. Adapté d'Obeso et al., 2008.

plus connue, avec l'existence de trois boucles : sensori-motrice, associative et limbique (**Figure 13-A**) (Alexander and Crutcher, 1990; Alexander et al., 1986). Dans ce modèle cortico-striato-thalamo-cortical, la voie DAergique nigrostriée appartient à la boucle sensorimotrice, les projections mésocorticolimbiques intègrent les boucles limbiques, alors que les boucles associatives correspondent aux zones d'interface entre ces deux aspects « motivationnel » et « moteur » du mouvement (**Figure 13-B**) (Nakano et al., 2000; Nauta and Domesick, 1984).

Dans cette partie, nous nous intéresserons plus particulièrement aux aires de projection striatales, avec notamment le striatum dorsal et le N.Acc, et corticales comme le PFC et l'OFC, compte tenu de leurs rôles dans mon sujet de thèse.

I. Efférences striatales

En recevant des informations d'origines corticales et mésencéphaliques, le striatum serait donc la structure intégratrice majeure des GB. Il est composé à plus de 95 % de neurones moyens épineux (*medium-sized spiny neurons* ou MSN) GABAergiques, nécessaires pour intégrer et transmettre l'information au sein des GB. Les populations neuronales restantes sont constituées d'interneurones cholinergiques et GABAergiques qui ont un rôle important dans la modulation du signal nerveux en constituant notamment un réseau de collatérales entre les MSN GABAergiques (Kawaguchi, 1997; Kawaguchi et al., 1995; Tepper and Bolam, 2004).

1. Le striatum dorsal au sein de ganglions de la base

Le rôle modulateur de la DA sur les circuits moteurs des ganglions de la base (GB) a été suggéré d'après les études princeps réalisées sur la MP, qui ont permis de montrer que les troubles moteurs parkinsoniens étaient la résultante de la dégénérescence progressive des neurones DAergiques de la voie nigrostriée (Carlsson, 1959; Marsden, 1982). A partir de cette découverte, un premier modèle fonctionnel a ainsi été proposé par Albin et ses collaborateurs (**Figure 13-B**) (Albin et al., 1989).

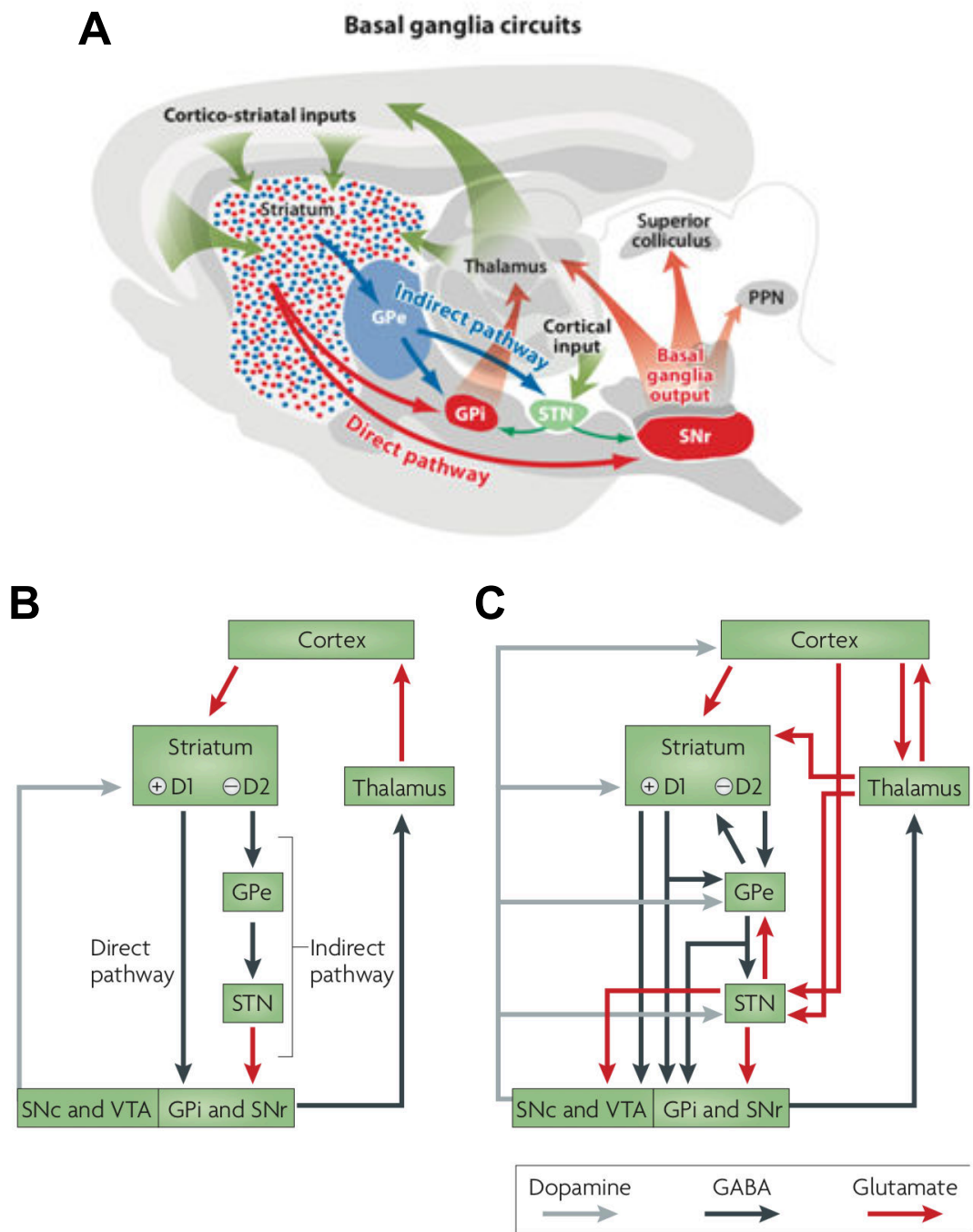


Figure 14 : Organisation anatomo-fonctionnelle du réseau des ganglions de la base.

(A) Schéma représentant une coupe sagittale de cerveau de rat, présentant l'organisation anatomique des ganglions de la base. Adapté de Redgrave et al. 2010. (B-C) Modèles fonctionnels des ganglions de la base :

(B) Modèle du double circuit : le striatum est en relation avec le GPI via une voie directe et une voie indirecte passant par le GPe et le NST. La modulation de ces deux voies est assurée par les projections nigrostriées et mésolimbiques qui activent la voie directe et inhibent la voie indirecte permettant ainsi le contrôle du mouvement.

(C) Complexification du modèle des GB, avec la voie hyperdirecte vers le NST et les projections DAergiques sur l'ensemble de ces structures. ATV : Aire Tegmentale Ventrale ; Gpe : globus pallidus externe ; Gpi : globus pallidus interne ; NST : noyau subthalamique ; SNc : Substance Noire *pars compacta* ; SNr : Substance Noire *pars reticulata*. Adapté Gerfen et Surmeier, 2011.

a. Anatomie du striatum dorsal

ii. Afférences du striatum dorsal

Comme nous l'avons décrit précédemment, le striatum dorsal (équivalent du caudé-putamen dorso-caudal chez le primate (Bjorklund and Dunnett, 2007; Redgrave et al., 2010b)) reçoit des afférences DAergiques mésencéphaliques provenant majoritairement de la SNc mais également de l'ATV (Beckstead et al., 1979). Le striatum dorsal est également un centre intégrateur majeur d'informations corticales. A ce titre, il reçoit des afférences glutamatergiques provenant de nombreuses structures (Guo et al., 2015), incluant les cortex moteurs, cingulaires antérieur et préfrontal (correspondant aux cortex prélimbique et infralimbique chez les rongeurs) (Brown et al., 1998; Takagishi and Chiba, 1991; Voorn et al., 2004), orbitofrontal (Schilman et al., 2008), ainsi que de différents noyaux thalamiques (**Figure 14-A**) (Elena Erro et al., 2002). Il est important de noter ici que les afférences corticales et thalamiques sont organisées de manière topographique dans le striatum (Hintiryan et al., 2016; Hunnicutt et al., 2016).

iii. Efférences du striatum dorsal

Les MSN GABAergiques du striatum dorsal projettent principalement vers le globus pallidus ainsi que vers les régions mésencéphaliques telles que la SNc et la SNr (Bolam et al., 2000; Lynd-Balta and Haber, 1994; Saunders et al., 2015). Il a été montré que ces MSN striataux, principalement dorsomédians, projetaient également vers le cortex préfrontal (Berendse et al., 1992; Room et al., 1985).

b. Le modèle classique des voies directes et indirectes du réseau des GB

Dans ce modèle cortico-striato-thalamo-cortical, la boucle motrice des GB est notamment constituée de structures sous-corticales, qui comprennent le striatum dorsal, le pallidum, subdivisé en segments interne (GPi chez l'homme, EP chez le rat) et externe (GPe chez l'homme, GP chez le rat), les structures mésencéphaliques SNc et SNr, et le NST (**Figure 14-B-C**). Dans ce modèle, le striatum est considéré comme la principale structure d'entrée des GB,

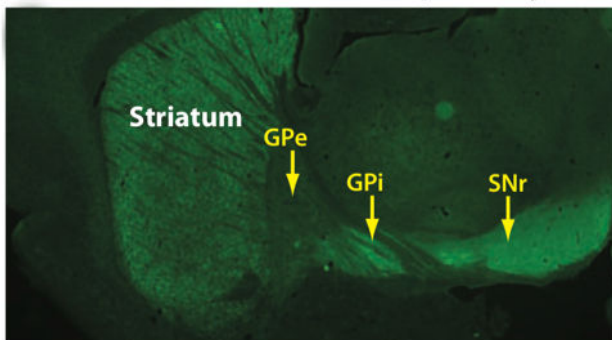
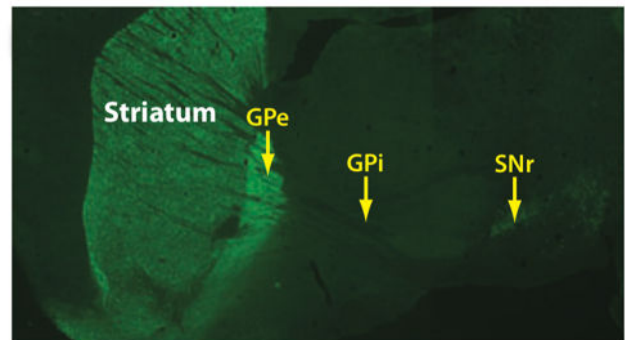
A**Drd1a BAC-EGFP (direct pathway)****B****Drd2 BAC-EGFP (indirect pathway)**

Figure 15 : Organisation anatomo-fonctionnelle des voies de projection D_1 et D_2 chez des souris BAC transgéniques.

(**A**) Section sagittale du réseau des ganglions de la base chez une souris exprimant l'enhanced green fluorescent protein (EGFP) sous le contrôle du promoteur Drd1a (Drd1-EGFP) dans les neurones striato-nigraux. (**B**) Idem pour des souris Drd2-EGFP dans les neurones striato-pallidonigraux. Notez la différence de marquage de ces différentes structures dans les deux images, reflétant bien les afférences directes des MSN striataux au niveau du GPi et de la SNr chez les souris Drd1a-EGFP. L'absence de marquage dans les mêmes structures chez les souris Drd2-EGFP témoigne du relais qu'effectuent les MSN striataux dans le GPe et le NST avant d'afférenter au niveau du GPi et de la SNr.

GPe : Globus pallidus externe, GPi : Globus pallidus interne, SNr : substance noire réticulée. Adapté de Gerfen et Surmeier, 2011.

recevant de nombreuses afférences mésencéphaliques et corticales (Alexander et al., 1986; Bolam et al., 2000; Haber, 2014).

Suite à l'intégration des signaux afférents, une partie des MSN striataux transmet l'information aux neurones de l'EP (ou GPi chez le primate), faisant office de relais jusqu'à la SNr qui constitue la voie de sortie des GB vers le thalamus puis les régions corticales afin de provoquer une réponse motrice. Ce transit d'informations constitue la voie directe striato-nigrale (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). Cette voie se caractérise notamment par l'expression sur les MSN GABAergiques des RD₁ (**Figure 15-A**) (Gerfen et al., 1990), et des récepteurs muscariniques M₄ (Harrison et al., 1996), mais également de neuropeptides tels que la substance P et la dynorphine (Beckstead and Kersey, 1985; Chesselet and Graybiel, 1983).

Par opposition, une autre population de MSN striataux projette ses afférences jusqu'aux neurones GABAergiques du GP (ou GPe chez l'humain), qui se projettent à leur tour au niveau du noyau subthalamique (NST), seule structure glutamatergique des GB. Le NST innerve ensuite l'EP (ou GPi chez l'humain) et la SNr. Ce cheminement constitue la voie indirecte, striato-pallidonigrale (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). Elle se caractérise par l'expression sur les MSN GABAergiques, des RD₂ (**Figure 15-B**) (Gerfen et al., 1990), des récepteurs adénosinergiques A_{2A} (Fink et al., 1992), muscariniques M₁ ainsi que du neuropeptide enképhaline (Beckstead and Kersey, 1985; Chesselet and Graybiel, 1983).

La libération striatale de DA va agir sur ces voies par des mécanismes opposés.

La stimulation des RD₁ permet d'augmenter l'activité des MSN de la voie directe qui relarguent alors du GABA, causant l'inhibition de l'EP et de la SNr, structures de sortie des GB, et par conséquent la désinhibition des cibles thalamiques et corticales des GB, facilitant *in fine* le mouvement (Bolam et al., 2000; Bolam and Smith, 1990, 1992).

La stimulation des RD₂ permet de diminuer l'activité des MSN de la voie indirecte, provoquant ainsi une diminution de l'influence inhibitrice exercée sur le GP. Cette levée d'inhibition potentialise l'effet inhibiteur exercé par le GP sur le NST, conduisant alors à une diminution de l'activité glutamatergique du NST sur l'EP et la SNr. Cette baisse d'activité des voies de sortie des GB permet également de réduire la contrainte inhibitrice exercée par l'EP

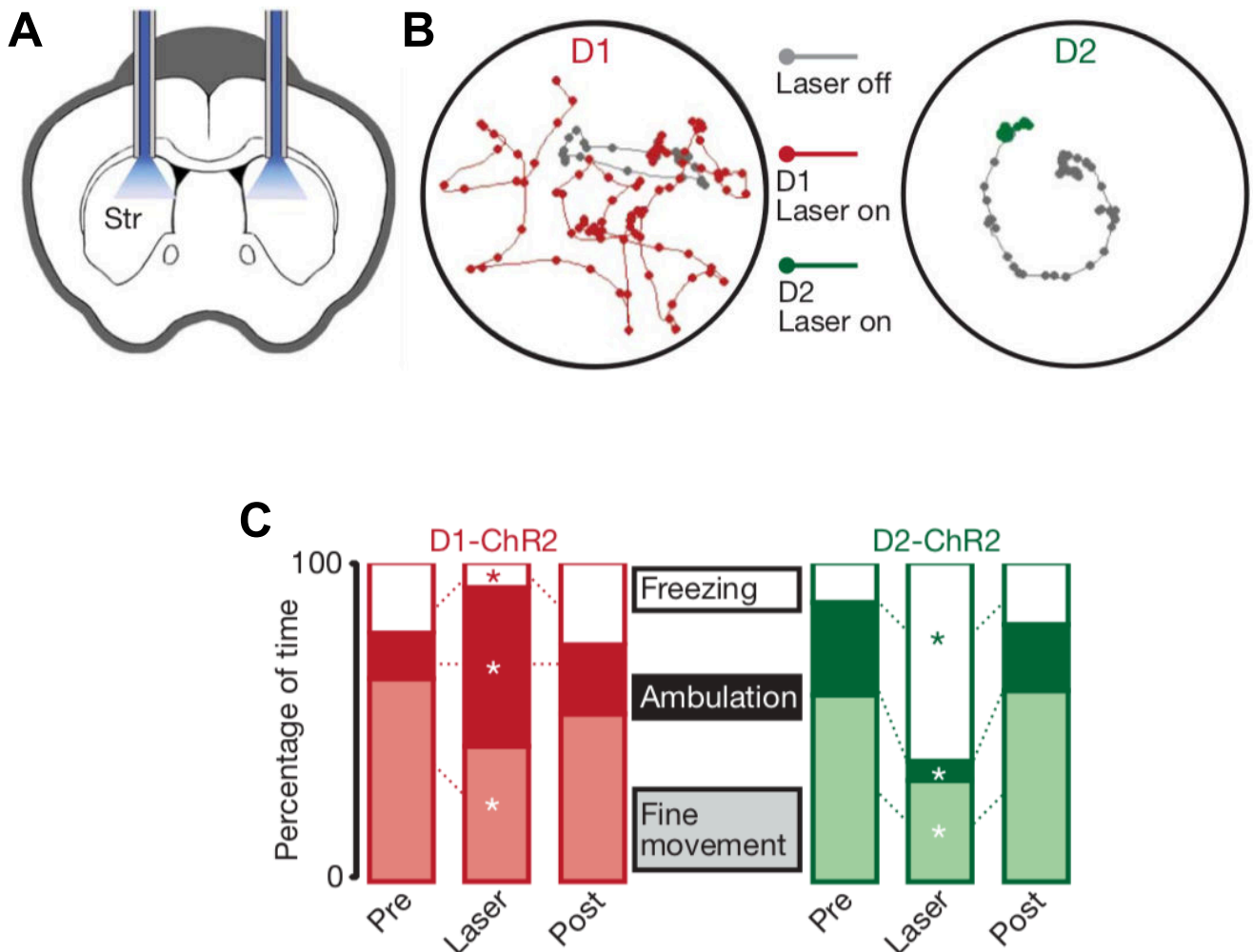


Figure 16 : L'activation des voies directe et indirecte *in vivo* dans le striatum dorsal, par optogénétique, permet de moduler les fonctions motrices des animaux.

(A) Section coronale de cerveau de souris représentant les zones d'implantation des fibres optiques dans le striatum dorsal (Str). Les animaux ont préalablement reçu une injection de virus exprimant le récepteur Channelrhodopsine sous le contrôle du promoteur *Drd1* ou *Drd2*. (B) Exemple d'altération motrice lors de la stimulation de la voie directe RD_1^+ (figure de gauche, en rouge) ou indirecte RD_2^+ (figure de droite, en vert). Les lignes représentent l'activité ambulatoire de la souris et les points leur positions chaque 300 ms. Seules les lignes et points colorés représentent le pattern ambulaire de la souris quand la stimulation laser est en marche. (C) Activité motrice avant, pendant, et après stimulation lumineuse des neurones RD_1^+ (en rouge) ou RD_2^+ (en vert) du striatum dorsal exprimant le channelrhodopsine. Adapté de Kravitz et al., 2010.

et la SNr sur le thalamus et ainsi de faciliter l'initiation du mouvement (Bolam et al., 2000; Bolam and Smith, 1990, 1992; Parent and Cicchetti, 1998).

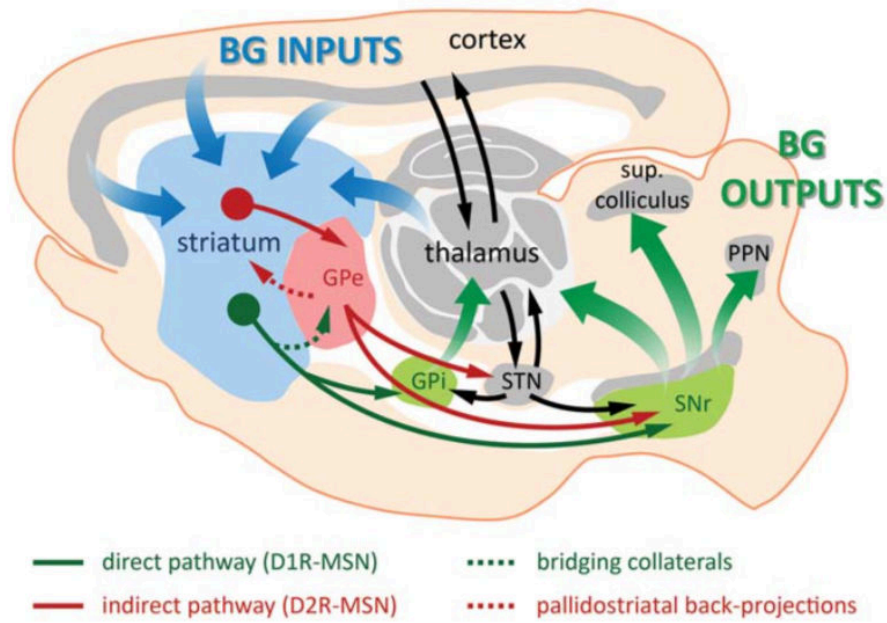
Bien que l'action de la DA sur les RD₁ et RD₂ striataux soit donc pro-motrice, les voies directes et indirectes possèdent des rôles opposés sur le contrôle moteur. Cette démonstration a en partie été effectuée en montrant que la perte sélective des MSN striataux exprimant le RD₂ induisait de l'hyperlocomotion en déstabilisant la balance voie directe/indirecte en faveur de la voie directe dite « pro-kinétique » (Durieux et al., 2009). Dans une autre étude, le récepteur photosensible channelrhodopsine a pu être spécifiquement exprimé par transfection virale dans les MSN striataux sous le contrôle du promoteur des RD₁ ou des RD₂, afin d'activer spécifiquement par stimulation laser, *via* une fibre optique, les neurones infectés de la voie directe ou indirecte dans le striatum dorsal. Cette approche d'optogénétique a permis d'observer, pour la première fois, une augmentation et une diminution de l'activité locomotrice lors de l'activation respective des voies directes et indirectes (**Figure 16**) (Kravitz et al., 2010).

La modulation DAergique de l'activité des voies directe et indirecte au niveau du striatum dorsal serait donc un élément central permettant une régulation fine de la fonction motrice. Cependant, on sait aujourd'hui que cette dichotomie représente une vision simplifiée, trop binaire et ségréguée, du fonctionnement de ces voies au sein des GB.

c. Remise en cause du modèle classique

En effet, même s'il est effectivement possible de dissocier les deux voies d'après les récepteurs qu'elles expriment, MSN-RD₁⁺ et RD₂⁺, une troisième population neuronale, répartie uniformément sur l'ensemble du striatum dorsal, co-exprime ces récepteurs ainsi que leurs neuropeptides respectifs (Aizman et al., 2000; Bertran-Gonzalez et al., 2008; Shuen et al., 2008) (pour revues voir (Perreault et al., 2011; Valjent et al., 2009)). Grâce à des souris transgéniques exprimant un fluorochrome sous le contrôle du promoteur codant pour les RD₁ ou RD₂, il a récemment été montré que ces neurones représentaient 2 à 6 % de l'ensemble de la population neuronale du striatum dorsal (Bertran-Gonzalez et al., 2008; Gagnon et al., 2017). Bien que leur rôle précis reste à déterminer, nous pouvons supposer que cette

A



B

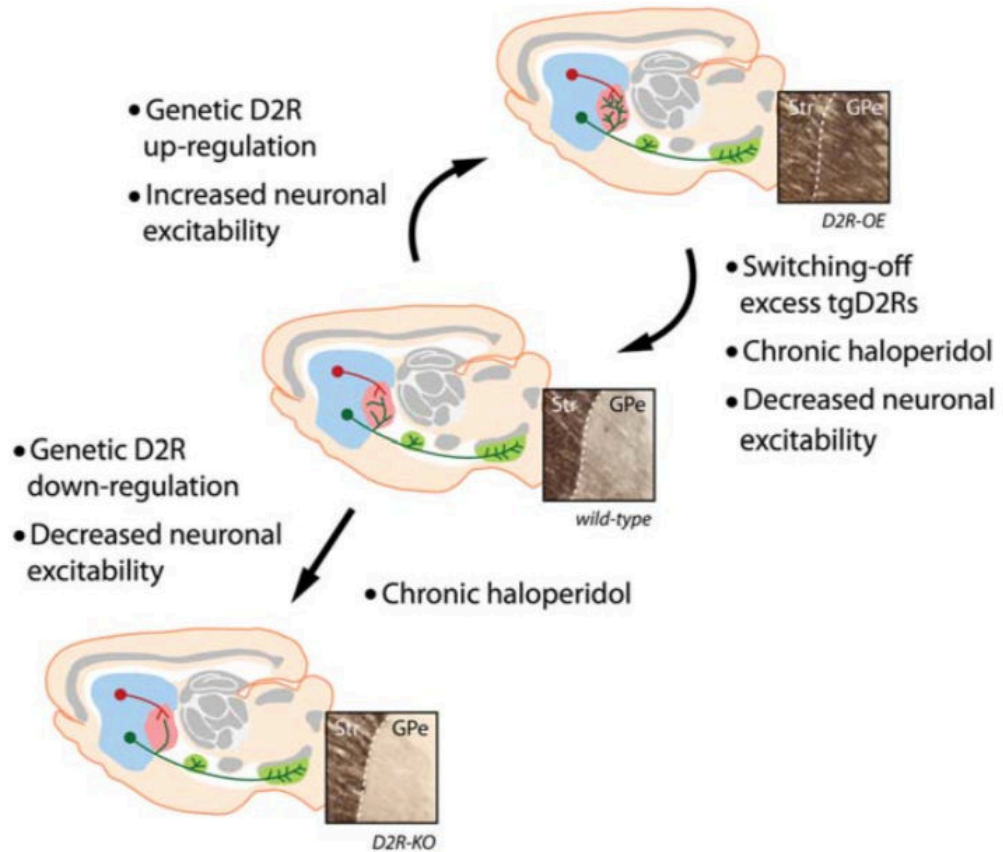


Figure 17 : Remise en cause du modèle classique des ganglions de la base (GB).

(A) La voie directe (flèche verte pleine) qui projette ses afférences du striatum vers le GPi et la SNr pourrait également former des synapses au niveau du GPe, *via* des collatérales de pontages (flèche verte pointillée). De même, la voie indirecte (flèche rouge pleine) pourrait former des rétro-projections du GPe vers le striatum (flèche rouge pointillée). Ces projections soulignent l'importance de revisiter le fonctionnement du circuit des GB afin d'avoir une meilleure idée des mécanismes qu'ils sous-tendent. (B) Illustration de la plasticité des collatérales de pontages. Les collatérales de la voie directe dans le GPe permettent de connecter les deux voies striatofuges. Ces ramifications axonales sont extrêmement plastiques et leur dynamique est régulée par l'expression et l'activité des RD_2 . Gpi : Globus pallidus interne, Gpe : Globus pallidus externe, Str : striatum, STN : noyau subthalamique, SNr : substance noire réticulée, PPN : noyau pedonculopontin. Adapté de Cazorla et al., 2015

population neuronale joue un rôle d'interface dans la régulation de la fonction motrice des GB en intégrant des signaux relatifs aux voies directes et indirectes et en interagissant en synergie avec elles.

De plus, trois différentes études effectuées chez des rats ont pu montrer que sur 120 MSN striataux marqués unitairement, environ 37 % projettent leurs afférences exclusivement vers le GP (correspondant à la voie indirecte « pure »), seulement 3 % projettent leurs afférences exclusivement vers la SNr (correspondant à la voie directe « pure »), et les 60 % restant projettent leurs afférences vers la SNr, mais possèdent également des collatérales dans le GP (Fujiyama et al., 2011; Kawaguchi et al., 1990; Wu et al., 2000). Des observations similaires ont également été faites chez les primates non-humains (Levesque and Parent, 2005; Nadjar et al., 2006; Parent et al., 1995). Due à leur localisation à l'interface entre les deux voies striatales efférentes, ces collatérales dites de « pontage » peuvent ainsi faire le lien entre les voies directes et indirectes (**Figure 17-A**). Il est intéressant de noter que ce type de communication entre les MSN-D₁⁺ et les MSN-D₂⁺ a également été observé en intra-striatal (Burke et al., 2017). Ces différents résultats pourraient notamment permettre d'expliquer comment la stimulation optogénétique des MSN-D₁⁺ du striatum dorsal provoque à la fois l'activation et l'inhibition de deux populations de neurones de la SNr (Freeze et al., 2013). Ainsi, en complément de l'activité classique de ces deux voies, les collatérales de pontage pourraient jouer un rôle dans la coordination de leurs activités, en synchronisant l'activité des structures de sortie des GB telle que la SNr.

Ces collatérales de pontage sont extrêmement plastiques et versatiles, même chez l'animal adulte. Elles ont en effet la capacité de se déployer et se rétracter en quelques jours en manipulant l'activité striatale ou l'expression des RD₂ (**Figure 17-B**) (Cazorla et al., 2014; Cazorla et al., 2015). En effet, la stimulation chronique des RD₂ avec l'agoniste quinpirole, permet d'accroître la fréquence et la force de la formation synaptique entre les neurones MSN des voies directe et indirecte (D₁⁺-D₂⁺) mais également entre les MSN de la voie indirecte (D₂⁺-D₂⁺) (Burke et al., 2017; Chuhma et al., 2011; Lalchandani et al., 2013).

Ces études mettent donc en avant une connectivité très dynamique entre les MSN et une communication importante entre les voies directe et indirecte au niveau striatopallidal. Bien que le rôle de ces différents groupes neuronaux qui ne peuvent pas être classés comme

appartenant strictement à l'une ou l'autre de ces voies reste à déterminer, ils doivent jouer un rôle important dans leurs régulations et leurs coordinations. A ce titre, certaines pathologies des GB, comme la MP, et les effets secondaires causés par ses traitements DAergiques, pourraient déstabiliser l'équilibre des voies directes et indirectes en jouant, au moins en partie, sur ces interconnexions (Gerfen and Surmeier, 2011; Taverna et al., 2008; Wei et al., 2017).

d. Fonctions du striatum dorsal

Le striatum dorsal est une structure majeure, historiquement impliquée dans l'élaboration et le contrôle du mouvement, comme nous venons de le voir. Par conséquent, la dégénérescence des neurones DAergiques de la SNc est associée aux troubles moteurs dans la MP (DeLong and Wichmann, 2007). En effet, la diminution du tonus DAergique provoque un déséquilibre de la balance entre les voies directe et indirecte, avec un manque d'activation de la voie directe et une suractivation de la voie indirecte qui sous-tendrait notamment l'absence ou le ralentissement du mouvement. Ceci a notamment été observé dans un modèle lésionnel rongeur de la MP, où l'inactivation de la voie indirecte par optogénétique, a permis de rétablir les capacités motrices des animaux (Kravitz et al., 2010). Ces résultats confirment donc le rôle thérapeutique des agonistes DAergiques D₂ dans l'allègement des symptômes moteurs parkinsoniens en rééquilibrant la balance voie directe/indirecte, *via* une inhibition de cette dernière (Ballion et al., 2009).

Au-delà de son rôle dans les fonctions motrices, le striatum dorsal est aussi impliqué dans l'apprentissage type « réponse-récompense », ainsi que dans l'apprentissage des comportements habituels type « stimulus-réponse ». Angie Dickinson et ses collaborateurs ont développé une approche opérationnelle de la formation de comportements habituels *via* l'apprentissage par la récompense (Adams, 1981; Balleine and Dickinson, 1998; Dickinson, 1985). Dans les étapes initiales de l'apprentissage, les comportements ne sont pas automatisés. Au contraire, ils sont initialement dirigés par le but, à savoir l'obtention de la récompense. Puis, avec le temps et la répétition du comportement, les animaux effectuent ensuite ces actions en réponse aux stimuli environnementaux prédisant la disponibilité de la récompense. Il est intéressant de noter que lorsque ces comportements deviennent habituels,

ils deviennent insensibles à la valeur intrinsèque de la récompense (dévaluation de la valeur motivationnelle de la récompense) et à la dévaluation de la contingence entre la réponse et l'obtention de la récompense. Il faut ici souligner que les comportements habituels peuvent être expérimentalement définis comme étant sans relation avec la projection d'une récompense future, mais plutôt comme la répétition d'un comportement menant à une récompense obtenue dans le passé (Graybiel, 1998, 2008; Smith and Graybiel, 2016).

Il a été démontré chez différentes espèces animales, y compris chez l'humain, que ces deux types de comportements, dirigés par un but et habituels, impliquaient des circuits cortico-striato-limbiques distincts, respectivement centrés sur les striatum dorsomédian (DMS), dit « associatif » et dorsolatéral (DLS), dit « sensorimoteur » (Hilario et al., 2012; Miyachi et al., 2002; Tricomi et al., 2009). L'inactivation pharmacologique du DMS, par injection intra-striatale d'agonistes GABAergiques ou d'antagonistes des récepteurs NMDA, inhibe la capacité de l'animal à acquérir un comportement type « réponse-récompense », les restreignant ainsi à une stratégie d'habitude (Corbit and Janak, 2010; Yin et al., 2005a; Yin et al., 2005b). A l'inverse, une lésion excitotoxique du DLS prévient la formation et l'exécution de comportements habituels, préservant ainsi la stratégie dirigée par un but même après une longue phase d'apprentissage et une procédure favorisant l'apparition de ce type de stratégie comportementale (Yin et al., 2004). Cette distinction structure/fonction a également été retrouvée au niveau électrophysiologique. Par exemple, dans une tâche de labyrinthe en T où le même bras est systématiquement renforcé, les MSN du DMS s'activent lors des premières sessions, lorsque l'animal apprend à identifier le bras qui contient la récompense. A l'inverse, les MSN du DLS s'activent dans les phases tardives de la tâche, lorsqu'un comportement habituel se développe (Regier et al., 2015; Smith and Graybiel, 2013; Thorn et al., 2010).

De manière intéressante, les MSN striataux de la voie directe ou indirecte joueraient, à l'image de leur positionnement dans les fonctions motrices, des rôles opposés au sein de ces structures pour l'attribution d'une stratégie dirigée par un but ou habituelle, lors de tâches instrumentales. Dans le DMS, un renforcement synaptique des MSN-D₁⁺, combiné à une diminution d'activité des MSN-D₂⁺ - respectivement évaluée par l'augmentation et la diminution du ratio des courants AMPA/NMDA en électrophysiologie sur tranche -, a été associé à l'apprentissage type « réponse-récompense » chez la souris (Shan et al., 2014). A l'inverse, un changement de plasticité post-synaptique au niveau des MSN-D₂⁺ du DLS serait

associée au développement de comportements habituels (Shan et al., 2015). De plus, l'équipe de Rui Costa a montré par optogénétique, que l'autostimulation des MSN-D₁⁺ ou des MSN-D₂⁺ au sein du DLS (stimulation laser induite par l'action opérante) favorisait respectivement des stratégies dirigées par un but et habituelles chez la souris (Vicente et al., 2016) (mais voir (O'Hare et al., 2016)). Bien que d'autres études soient nécessaires pour mieux comprendre l'implication spécifique des voies directes et indirectes au sein du DMS et du DLS dans les comportements dirigés par un but et habituels, ces résultats suggèrent que globalement, la voie directe favorisait les comportements de type « réponse-récompense », alors que la voie indirecte serait impliquée dans la formation des comportements de type « stimulus-réponse ».

De façon plus globale, le striatum dorsal jouerait un rôle important dans les comportements affectifs et motivés. Par exemple, de nombreuses études montrent qu'une dénervation DAergique du striatum dorsal chez le rongeur favorise le développement de phénotypes dépressifs et anxieux ainsi qu'un sévère déficit motivationnel (voir pour revue (Magnard et al., 2016)). Ces résultats ont été récemment confirmés par une approche de stimulation optogénétique des neurones DAergiques de la voie nigrostriée. En effet, l'implantation de fibre optique au niveau de la SNc induit, chez des rats, un effet récompensant observable par l'acquisition et le maintien d'auto-administration intracrâniale. (Ilango et al., 2014; Rossi et al., 2013). Ces études montrent donc un rôle crucial de la DA de la voie nigrostriée dans les comportements motivés et appétitifs.

2. Le noyau accumbens au sein des ganglions de la base

Du fait de leurs afférences et efférences ainsi que leur différences cyto-architecturales, deux territoires du N.Acc ont pu être identifiés chez le rat. Le core du N.Acc entoure la commissure antérieure sur l'intégralité de l'axe rostro-caudal, bordé dorsalement par le striatum dorsal. Le shell s'étend médialement, ventralement et latéralement autour du core, il est lui-même limité ventralement par le pallidum ventral (PV) (Zahm and Brog, 1992).

a. Anatomie du noyau accumbens

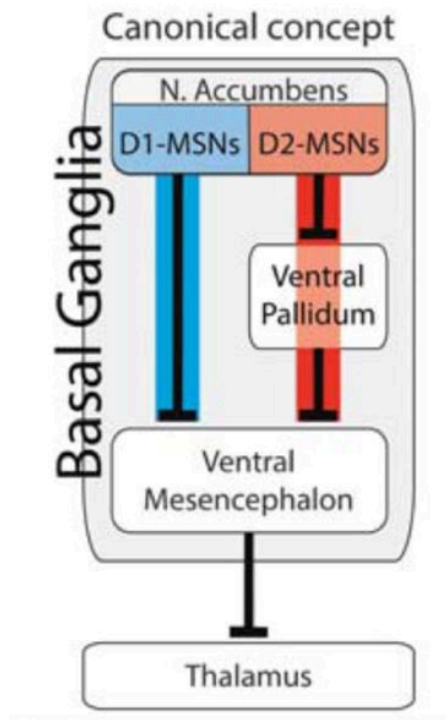
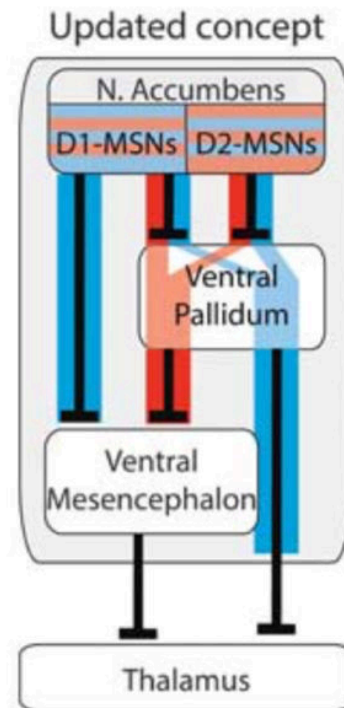
i. Afférences du N.Acc

Le N.Acc reçoit de nombreuses afférences glutamatergiques des aires corticales (Groenewegen et al., 1999). Ces projections sont issues du cortex préfrontal médian, cingulaire antérieur, insulaire et orbitofrontal (Brog et al., 1993; Haber et al., 1995; Voorn et al., 2004; Zahm and Brog, 1992). De manière globale, le shell et le core du N.Acc reçoivent respectivement des afférences ventrales et dorsales des cortex mentionnés précédemment (Brog et al., 1993).

Au niveau subcortical, le N.Acc reçoit d'importantes afférences glutamatergiques du subiculum hippocampique et de l'amygdale (Groenewegen et al., 1987; Voorn et al., 2004; Wright et al., 1996), mais également du thalamus (Smith et al., 2004). Certaines afférences GABAergiques inhibitrices provenant du pallidum ventral et de l'hypothalamus latéral mais également de la SNc et de la VTA, innervent le N.Acc (Brown et al., 2012; Churchill and Kalivas, 1994; Ikemoto, 2007). Pour finir, le N.Acc reçoit des afférences d'autres régions cérébrales telles que l'habenula latérale, le noyau de la strie terminale, la substance grise périaqueducale et le noyau pédoculopontin (Brog et al., 1993).

ii. Efférences du N.Acc

Après intégration des signaux provenant des différentes structures décrites, les MSN GABAergiques du N.Acc rétro-projettent sur l'ATV et la SN, mais également sur l'hypothalamus, le thalamus médian et le pallidum ventral (Haber et al., 1990). Plus précisément, le core du N.Acc envoie des efférences sur la partie dorsolatérale du pallidum ventral, mais aussi vers l'EP et la SNr. Le shell du N.Acc, innerve notamment la partie ventromédiane du pallidum ventral, ainsi que la SNc, l'ATV et l'hypothalamus latéral. (Heimer et al., 1991; Usuda et al., 1998; Zahm and Heimer, 1990). Il est intéressant de noter que la partie dorsolatérale du pallidum ventral projette ensuite vers le noyau subthalamique puis vers la SNr, alors que la partie ventromédiane du pallidum ventral projette ses afférences vers l'ATV (Zahm and Heimer, 1990). Il semble donc que les projections du N.Acc shell permettent

A**B**

■ Part of a direct pathway
 ■ Part of an indirect pathway

Figure 18 : Remise en cause de la ségrégation des voies directe et indirectes au niveau du N.Acc.

(A) Ancien concept où les MSN-RD₁⁺ et -RD₂⁺ sont totalement ségrégés pour former les voies directes et indirectes. (B) Nouveau concept où les MSN-RD₁⁺ et -RD₂⁺ participent ensemble à la neurotransmission des voies directes et indirectes. Notez que les MSN projetant sur le pallidum ventral peuvent faire partie des voies directes ou indirectes. Adapté de Kupchik et al., 2017.

la régulation de l'activité des neurones DAergiques et GABAergiques des différents noyaux mésencéphaliques, permettant ainsi une régulation des boucles limbiques et motrices.

b. Organisation en voies directe et indirecte du système accumbal

Les MSN du N.Acc exprimant les RD₁ projettent directement vers l'ATV (et la SNr, notamment pour les MSN du core (O'Donnell et al., 1997)), ce qui permettrait, en les activant, de lever l'inhibition tonique qu'exercent ces noyaux sur le thalamus médiodorsal, qui activera lui-même les régions corticales *via* ses afférences glutamatergiques (Kupchik and Kalivas, 2017; Montaron et al., 1996; O'Donnell et al., 1997). En revanche, les MSN exprimant les RD₂ inhiberaient le PV (O'Donnell et al., 1997), limitant ainsi l'inhibition GABAergique qu'il exerce sur les neurones mésencéphaliques, permettant alors d'accroître la contrainte inhibitrice sur les neurones thalamiques (Zahm et al., 1996), diminuant *in fine* la stimulation des régions corticales. (**Figure 18-A**). Ainsi, on retrouverait une voie directe associée aux MSN-D₁⁺ qui favorisait l'expression de comportements motivés, alors que la voie indirecte, associée aux MSN-D₂⁺, les inhiberait (Nicola, 2007). La DA jouerait également ici un rôle de facilitateur, en activant la voie directe et inactivant, par l'intermédiaire des RD₂, la voie indirecte.

c. Une ségrégation partielle des voies directe/indirecte du N.Acc

A l'instar du striatum dorsal cependant, la ségrégation neuroanatomofonctionnelle des voies directe et indirecte ne serait que partielle.

En effet, la distinction de ces voies, basée sur l'expression des RD₁ ou RD₂ est aujourd'hui remise en cause. Comme décrit précédemment, l'utilisation de souris transgéniques exprimant des fluorochromes dans les neurones MSN-D₁⁺ et D₂⁺ du N.Acc, a permis d'observer qu'une population non négligeable de neurones co-exprimait ces deux récepteurs. Elle représente respectivement environ 7,5 et 14,5 % de la totalité des neurones du core et du shell (Gagnon et al., 2017). Ces observations viennent confirmer de précédents résultats obtenus *in vivo* (Shuen et al., 2008) (pour revue voir (Perreault et al., 2011; Valjent et al., 2009)) ou *in vitro* dans une culture primaire de neurones accumbal (Shetreat et al., 1996). L'expression de ces récepteurs au sein des mêmes neurones pourrait permettre de moduler

la neurotransmission DAergique du système limbique des GB, en coordonnant les informations relatives aux voies directe et indirecte.

De plus, une première étude de Lu et ses collaborateurs a montré que l'injection d'un marqueur rétrograde dans le PV était ensuite détectable dans les MSN-D₁⁺ et -D₂⁺ (Lu et al., 1998), suggérant donc que les MSN-D₁⁺ participent directement à la régulation de la voie indirecte dans les régions ventrales des GB. En effet, plus récemment, Kupchik et ses collaborateurs ont apporté la première preuve fonctionnelle de la non ségrégation de ces deux voies, en exprimant, par l'intermédiaire d'un virus, le récepteurs Cre-dépendant channelrhodopsine dans les MSN du N.Acc core de souris transgéniques D₁-Cre ou D₂-Cre (**Figure 18-B**) (Kupchik et al., 2015). Les terminaisons synaptiques de ces neurones ont ensuite été stimulées à l'aide d'une fibre optique implantée dans le PV. Les auteurs ont ainsi confirmé qu'une part significative (50 %) des MSN-D₁⁺ du N.Acc projetait leurs afférences sur les neurones du PV. En utilisant les mêmes approches d'optogénétique et de traçage précédemment décrites, ils ont pu montrer que plus de 40 % des neurones du PV qui reçoivent des efférences MSN-D₁⁺ projettent bien vers le mésencéphale, confirmant ainsi leur appartenance à la voie indirecte. A l'inverse, une proportion importante des neurones qui reçoivent une innervation des MSN-D₂⁺ projette directement sur le thalamus, sans relais au niveau mésencéphalique. Ainsi, en inhibant ces projections pallido-thalamiques, ces MSN-D₂⁺ participent à l'action de la voie directe en levant l'inhibition directe du VP sur le thalamus (**Figure 18-B**) (Kupchik et al., 2015).

Pour conclure, il semble que la vision classique des voies directe et indirecte ne puisse pas s'appliquer au striatum ventral. Leur mode de fonctionnement, repensé à l'échelle plus globale d'un circuit, indique notamment qu'au sein du N.Acc, les MSN-D₁⁺ et -D₂⁺ ne codent pas spécifiquement pour la voie directe et indirecte (Kupchik and Kalivas, 2017).

d. Fonctions du striatum ventral

Très tôt, les manipulations de la fonction DAergique au niveau du N.Acc et plus globalement de la voie mésolimbique, ont permis d'associer fortement cette structure aux processus motivationnels impliqués dans l'obtention d'une récompense (Berridge, 2007; Ikemoto and Panksepp, 1999; Wise, 2009). L'implication de la DA au niveau accumbal sera développée dans la partie D. 2 *Dopamine et processus motivationnels* de ce chapitre.

Plus précisément, il est suggéré que le N.Acc servirait d'interface entre les fonctions limbiques et motrices, en jouant un rôle essentiel dans les comportements anticipatoires et préparatoires et la sélection d'une action dirigée vers un but (Morrison et al., 2017; Nicola, 2007). En effet, un certain nombre d'études a montré qu'une lésion des corps cellulaires ou une inactivation pharmacologique du N.Acc conduisait à réduire les comportements d'approche vers un stimulus conditionnel prédisant la survenue d'une récompense et diminuait la capacité des rats à discriminer un levier renforcé d'un levier non renforcé (voir pour revue, (Nicola, 2007)). Notamment, l'inactivation du N.Acc conduit à l'apparition de comportements inadaptés, avec une augmentation du nombre d'appuis sur le levier non renforcé, dans une tâche instrumentale où deux leviers sont présentés (Yun et al., 2004). De plus, les neurones du N.Acc peuvent être activés ou inhibés lors de la présentation d'un stimulus annonçant l'accessibilité d'une récompense dans une tâche opérante (Yun et al., 2004), mais également en relation avec les autres événements de la tâche : réalisation et maintien de l'action, approche vers la récompense, consommation de celle-ci et interruption des comportements consommatoires (Nicola, 2007). Le N.Acc permettrait donc à la fois de sélectionner les comportements motivés pertinents et d'assurer la réalisation d'une séquence d'actions adaptées afin d'obtenir et de pouvoir consommer une récompense, en mettant en jeu une série de processus d'inhibition et d'activation qui seraient sous-tendues par les voies directes et indirectes (Nicola, 2007).

Les approches récentes d'opto- et de chémogénétique ont permis d'étudier l'implication respective de ces deux voies dans les comportements motivés. L'approche de chémogénétique DREADD permet l'expression de récepteurs génétiquement modifiés pour être sélectivement activés par des composés tel que le clozapine-N-oxide ou CNO, dans une population neuronale ciblée (Armbruster et al., 2007). Ces récepteurs, couplés à une protéine

G inhibitrice, ont été spécifiquement exprimés, par l'intermédiaire d'un virus, dans les neurones du N.Acc exprimant le RD₂ et l'évaluation des comportements motivés a été réalisée dans une tâche de progressive ratio, tâche au cours de laquelle les animaux doivent appuyer sur un levier pour obtenir une récompense, le nombre d'appui à faire après chaque renforçateur obtenu augmentant en suivant une loi exponentielle (Bock et al., 2013). A l'aide de ces approches, les auteurs ont pu montrer que l'inhibition sélective des MSN-D₂⁺ par le CNO, et par inférence de la voie indirecte, conduisait à une augmentation de la motivation pour obtenir de la cocaïne (Bock et al., 2013). A l'inverse, l'activation des MSN-D₂⁺ par optogénétique entraînait une diminution de la motivation des animaux pour s'auto-administrer de la cocaïne (Bock et al., 2013). Il est également intéressant d'observer que la stimulation optogénétique des MSN-D₁⁺ ou des MSN-D₂⁺ du N.Acc induit respectivement de la préférence ou de l'aversion de place conditionnée pour de la cocaïne (Lobo et al., 2010). Ces résultats nous suggèrent donc que la stimulation de la voie directe dans le N.Acc (ou plus globalement, dans le striatum, voir (Kravitz et al., 2012)) favorise les comportements motivés et renforcés, alors que la stimulation de la voie indirecte les inhiberait (Lobo and Nestler, 2011). Néanmoins, au vu du chevauchement qui existe entre l'expression des RD₁ et RD₂ au niveau accumbal et les voies directes et indirectes évoquées plus haut, une ségrégation fonctionnelle de ces deux voies dans les processus motivationnels reste à démontrer.

Il faut noter que le N.Acc est également fortement impliquée dans les comportements impulsifs, peut-être en lien avec son rôle dans les comportements d'approche et d'inhibition des actions non adaptées. Brièvement, les études lésionnelles nous enseignent qu'une dénervation du N.Acc core mais pas du shell favorise le développement de comportement d'intolérance aux délais, considérée comme une forme cognitive d'impulsivité (Acheson et al., 2006; Basar et al., 2010; Cardinal et al., 2001). De même, les mécanismes et structures cérébrales impliquées dans les processus impulsifs seront traités dans le *chapitre III – l'impulsivité*.

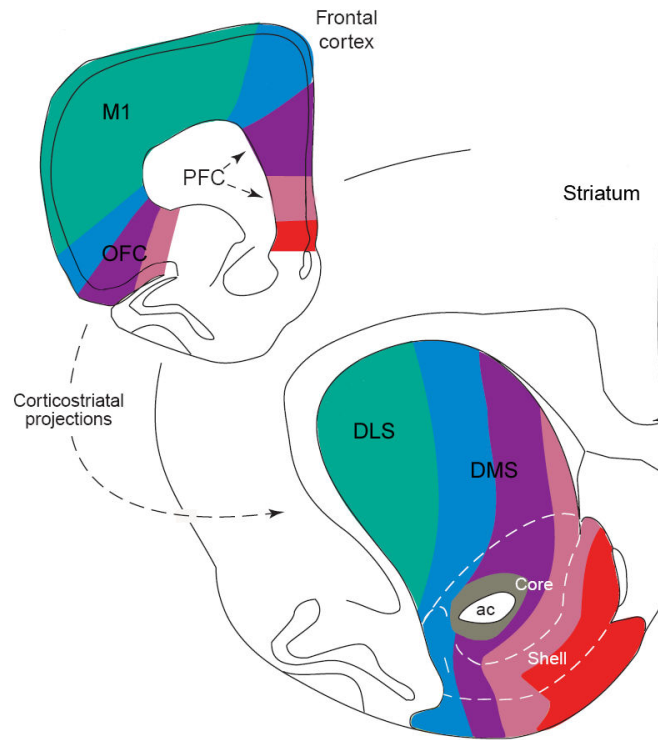


Figure 19 : Schéma d'organisation anatomique des projections cortico-striatales chez le rat.

Le striatum dorsolatéral reçoit majoritairement des afférences somatotopiques sensorimotrices des régions corticales motrices (vert), les régions plus ventromédiales du striatum reçoivent des afférences des cortex limbiques (rouge et rose), et les régions situées entre ces deux extrêmes reçoivent des informations associatives, cognitives de l'OFC et du PFC.

M1: cortex moteur primaire, OFC : cortex orbitofrontal, PFC : cortex préfrontal, DLS : striatum dorsolatéral, DMS : striatum dorsomédian, ac : commissure antérieure. Adapté de Voorn et al., 2004.

II. Afférences corticales

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les projections DAergiques de l'ATV affèrent au niveau du striatum ventral, mais aussi au niveau des cortex associatif, sensoriel et limbique (PFC, OFC, cingulaire et enthorinal). Dans cette partie, nous nous intéresserons uniquement au mPFC et à l'OFC de par leur rôle dans les fonctions comportementales qui nous intéressent.

1. Le cortex préfrontal médian

a. Anatomie du cortex préfrontal médian

Le mPFC peut être sous-divisé en deux parties fonctionnellement distinctes chez l'humain : le cortex préfrontal ventromédian et dorsomédian. Chez le rongeur, ces deux régions correspondent respectivement au cortex infralimbique (IL) et prélimbique (PL) (Seamans et al., 2008; Uylings et al., 2003).

i. Afférences du cortex préfrontal médian

Le mPFC reçoit des afférences DAergiques provenant de l'ATV et des afférences glutamatergiques de l'amygdale, du thalamus et de l'habenula latérale. Il reçoit également des afférences GABAergiques du N.Acc ainsi que du striatum dorsal, principalement du DMS (Berendse et al., 1992; Ray and Price, 1993).

ii. Efférences du cortex préfrontal médian

Ces mêmes structures reçoivent en retour des efférences glutamatergiques du mPFC, de même que le tronc cérébral, ainsi que d'autres régions corticales telles que le cortex cingulaire antérieur (ACC) et du cortex orbitofrontal (OFC). Il existe néanmoins au sein du mPFC une certaine ségrégation des projections striatales. En effet, le cortex infralimbique projette préférentiellement sur le shell du N.Acc, alors que le cortex prélimbique projette sur le core

du N.Acc et la partie médiane du DMS (**Figure 19**) (Berendse et al., 1992; Brog et al., 1993; Ongur and Price, 2000; Phillipson and Griffiths, 1985; Takagishi and Chiba, 1991; Uylings et al., 2003; Vertes, 2004).

b. Fonctions du cortex préfrontal médian

Le mPFC est impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives, allant de la régulation des émotions et des comportements affectifs jusqu'à la prise de décision (Haber and Knutson, 2010).

Parmi ces différents rôles, nous pouvons notamment citer l'implication du mPFC dans les processus exécutifs. Cette région frontale joue notamment un rôle dans une tâche de *set shifting*, où l'animal est entraîné à faire la différence entre deux réceptacles, en fonction de critères olfactifs, visuels et tactiles pour obtenir de la nourriture, puis ces critères sensoriels sont changés le jour du test et l'animal doit s'adapter aux nouvelles règles (Birrell and Brown, 2000; Bissonette et al., 2008; Dalley et al., 2004). Dans ce paradigme, les capacités attentionnelles sont indexées sur la précision de réponse faite pour obtenir la récompense. Ainsi, une lésion excitotoxique des cortex infralimbique et prélimbique chez les rongeurs diminue la précision de réponse, ce qui est caractéristique d'un déficit attentionnel. Chez les primates non-humains c'est le PFC dorsolatéral qui semble impliqué dans ce type de tâche attentionnelle (Dias et al., 1996). Le mPFC serait donc impliqué dans les processus cognitifs de haut niveau, avec une forte demande attentionnelle.

D'autre part, dans une tâche de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT) où l'animal doit être attentif à la présentation d'un bref stimulus lumineux, d'une durée de 0,5 seconde, reparti au hasard dans une des 5 ouvertures de la cage pour y introduire son museau et obtenir une récompense (Carli et al., 1983), une lésion excitotoxique du cortex infralimbique induit une augmentation du nombre d'omissions pouvant refléter un déficit attentionnel (Chudasama and Muir, 2001; Chudasama et al., 2003). L'étude de l'activité du cortex prélimbique dans cette tâche comportementale suggère qu'une sous-population de neurones s'active lors de la phase « pré-stimulus », puis mobiliserait des structures sous-corticales pour augmenter les capacités attentionnelles dans une phase nommée « attention préparatoire », afin de préparer l'organisme à fournir une réponse rapide (Totah et al., 2013; Totah et al., 2009). Dans

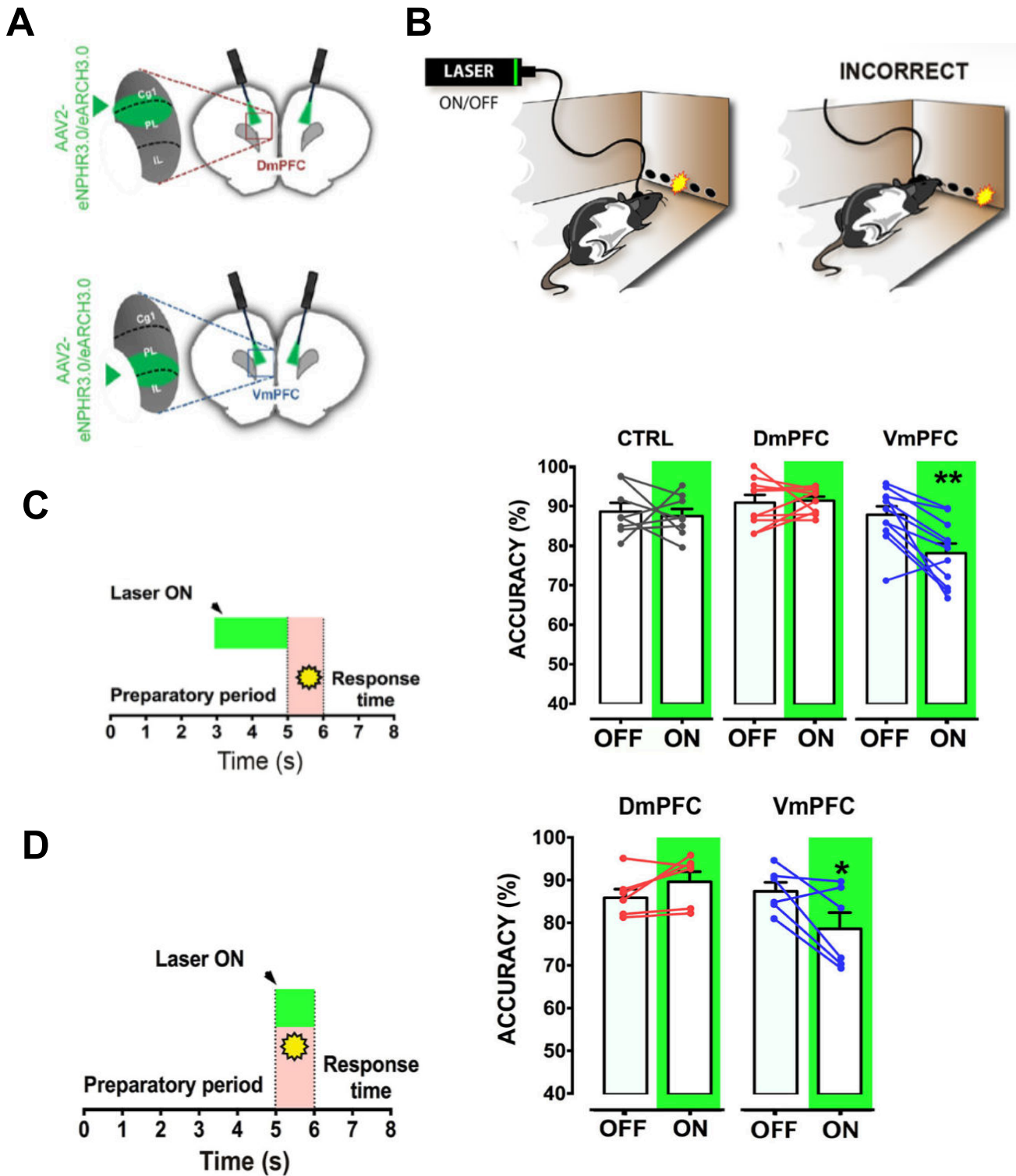


Figure 20 : L'inhibition optogénétique du VmPFC altère les capacité attentionnelles dans une tâche de 5-CSRTT .

(A) Représentation schématique des zones d'injection du virus codant pour l'halorhodopsine ainsi que du placement des fibres optiques nécessaires à l'inhibition du DmPFC (haut) ou du VmPFC (bas). (B) Représentation schématique de la tâche de 5-CSRTT. Après le début de l'essai, un bref stimulus lumineux (1s) est émis dans l'une des cinq ouvertures de la cage, l'animal doit être suffisamment attentif pour détecter ce stimulus et placer son museau dans l'ouverture correspondant pour être récompensé. Si l'animal place son museau dans la mauvaise ouverture, l'essai est compté comme incorrect et il ne reçoit pas de récompense (droite). (C) Schéma représentant l'activation des fibres optiques dans le VmPFC ou DmPFC avant la présentation du stimulus lumineux dans une des ouvertures (gauche). Effet de l'inhibition des différentes structures avant présentation du stimulus lumineux sur la précision de réponse (droite). (D) Idem mais lors de l'inhibition du VmPFC et DmPFC pendant la présentation du stimulus lumineux (gauche) et résultat la précision de réponse associé à cette inhibition (droite). DmPFC : dorsolatéral préfrontal cortex, VmPFC : ventromedial préfrontal cortex, IL : infralimbique, PL : prélimbique, CTRL : control. Adapté de Luchicchi et al., 2016.

la même tâche, le cortex infralimbique s'activerait quelques secondes avant et pendant la présentation du stimulus lumineux, exerçant un contrôle inhibiteur afin de ne pas faire d'erreur comportementale, puis intégrerait l'information relative au stimulus, alors que le cortex prélimbique s'activerait dans la période préparatoire pour intégrer les aspects temporels, visuels et spatiaux de la tâche (**Figure 20**) (Luchicchi et al., 2016). Ces études suggèrent donc également que les cortex prélimbique et infralimbique agissent de concert pour la sélection d'une réponse appropriée et inhiber les réponses comportementales non pertinentes (Dalley et al., 2004).

En complément de son rôle dans les processus attentionnels et d'inhibition comportementale, le mPFC est également impliqué dans la prise de décision. De façon plus spécifique, cette région a notamment été identifiée dans les processus de choix de type bénéfique *versus* risque. Nous étudierons plus précisément cette partie dans le *Chapitre 3 - l'impulsivité*.

2. Cortex orbitofrontal

a. Anatomie du cortex orbitofrontal

L'OFC est nommé ainsi de par sa localisation immédiatement postérieure aux orbites oculaires. Il se compose des cortex orbitofrontaux médian, ventrolatéral, latéral et dorsolatéral.

i. Afférences au cortex orbitofrontal

L'OFC reçoit des afférences corticales du cortex cingulaire, mais il n'a pas été mis en évidence que les cortex prélimbique et infralimbique innervent cette structure (Murphy and Deutch, 2018). Au niveau sous-cortical, l'OFC reçoit des afférences DAergiques provenant de l'ATV, mais aussi glutamatergiques provenant du thalamus médiodorsal, de l'amygdale basolatérale et de l'hippocampe (Alcaraz et al., 2016; Chandler et al., 2013; Murphy and Deutch, 2018).

ii. Efférences du cortex orbitofrontal

Au niveau cortical, l'OFC projette ses efférences vers le cortex préfrontal médian, insulaire, piriforme et para-hippocampique. Au niveau sous-corticale, il projette en direction des tubercules olfactifs, mais également vers le thalamus médiodorsal, l'hypothalamus latéral, ainsi que vers le DMS et le N.Acc (**Figure 19**). Pour finir, l'OFC innerve également la substance grise périaqueducule ainsi que la SNc et l'ATV (Berendse et al., 1992; Brog et al., 1993; Eblen and Graybiel, 1995; Heilbronner et al., 2016; Hoover and Vertes, 2011).

b. Fonctions du cortex orbitofrontal

L'OFC est vu comme un acteur majeur dans les processus décisionnels. La prise de décision peut se résumer à 5 grands principes : 1°/ La représentation d'un problème impliquant des états internes, tels que de l'appétence pour une récompense, ou externe comme un stimulus environnemental. 2°/ Evaluation : attribution d'une valeur à chaque option envisageable en fonction des états interne et externe. 3°/ Sélection d'action à effectuer, les valeurs des actions sont comparées pour faire un choix. 4°/ Evaluation du résultat sur les états externes et internes. 5°/ Apprentissage ou « feedback », permettant d'implémenter la qualité des décisions futures (Rangel et al., 2008). Les régions médiale et latérale de l'OFC ont un rôle distinct dans les processus récompensants. Alors que la partie médiale de l'OFC est spécialisée dans la représentation des gains potentiels et des états appétitifs, la partie latérale serait au contraire impliquée dans les processus de punition et les états aversifs (Berridge and Kringelbach, 2015; Elliott et al., 2000; O'Doherty, 2007; Seymour et al., 2007). Dans ce contexte, depuis une décennie, les neurones de l'OFC sont étudiés pour leurs fortes implications dans l'étape d'évaluation de la valeur subjective³ d'une récompense et la sélection de la récompense préférée lorsque plusieurs options sont disponibles (Padoa-Schioppa and Assad, 2006; Padoa-Schioppa et al., 2006; Rich et al., 2018).

Des données lésionnelles chez le singe confortent ce rôle de l'OFC. En effet, une lésion mécanique ou excitotoxique de l'OFC induit un déficit d'évaluation de la valeur subjective de

³ Par exemple, les rats préfèrent, à apport calorique équivalent, une solution de saccharose à une solution de polycose (voir par exemple, Keiflin et al., 2013) pour une question de goût a priori.

la récompense (Rudebeck et al., 2017; Rudebeck et al., 2013). L'inactivation de l'OFC chez le rat conduit également à perturber le processus de détection et de choix d'une récompense préférée (Keiflin et al., 2013). Mais l'étude la plus frappante provient sûrement de l'équipe de Schoenbaum qui utilise une tâche de prise de décision « économique ». Dans cette tâche, les rats doivent choisir entre deux récompenses différentes (nommées A et B) dont la quantité délivrée varie progressivement au cours des sessions. Initialement, la récompense A est délivrée en quantité plus importante que la récompense B, ce qui rend la récompense A plus intéressante, puis les ratios des deux récompenses s'inversent au profit de la récompense B. L'animal, en restriction alimentaire, doit donc réajuster son comportement pour obtenir le plus de nourriture possible. Étonnamment, en inhibant les neurones de l'OFC par optogénétique, après transduction virale de l'halorhodopsine, les animaux sont parfaitement capables de s'adapter aux changements de règle, c'est-à-dire de détecter la modification de la valeur « objective » (la quantité) de la récompense A. En revanche, dans une tâche de dévaluation de la valeur appétitive d'une récompense, où l'obtention de celle-ci est associée à un malaise gastrique, l'inhibition de l'OFC par optogénétique réduit la sensibilité des animaux à la dévaluation de la valeur subjective de cette récompense (Gardner et al., 2017). L'ensemble de ces données suggère que l'OFC joue un rôle important et assez spécifique dans l'évaluation de la valeur subjective et émotionnelle d'une récompense.

Nous avons vu dans une partie précédente que le DMS et le DLS étaient respectivement impliqués dans les comportements dirigés par un but et les comportements habituels. L'OFC, en tant que structure cognitive de haut niveau, contrôlerait le choix de l'utilisation d'une stratégie comportementale ou de l'autre. Grâce à des enregistrements électrophysiologiques effectués *in vivo* simultanément dans l'OFC, le DMS et le DLS, il a été montré que lors d'un comportement dirigé par un but, l'OFC et le DMS devenaient plus actifs alors que le DLS l'était moins (Gremel and Costa, 2013). De plus, l'inhibition chimogénétique de l'OFC inhibe les comportements dirigés par un but (ou conduit à l'expression de comportements habituels), alors que son activation transitoire par stimulation optogénétique rétablit cette stratégie comportementale (Gremel and Costa, 2013). Ce résultat vient confirmer les données préexistantes sur le rôle de l'OFC dans la flexibilité comportementale, montrant notamment un déficit de réversion d'apprentissage (*reversal learning*) chez des animaux avec une lésion

de l'OFC ou du DMS (Boulougouris et al., 2007; Castane et al., 2010; Fellows and Farah, 2003; Izquierdo et al., 2004; Schoenbaum and Shaham, 2008).

De plus, considérant son rôle dans la prise de décision en rapport avec l'évaluation de la récompense, le cortex orbitofrontal a été identifié comme impliqué dans les mécanismes d'impulsivité, ce rôle sera davantage développé dans le *Chapitre 3 – L'impulsivité*.

Les cortex orbitofrontal et préfrontal, malgré leur implication commune dans les processus récompensants, ont deux rôles bien distincts. Peter Rudebeck et ses collaborateurs ont alors défini le rôle du mPFC dans l'évaluation de la disponibilité de la récompense, alors que l'OFC aurait un rôle dans la « désirabilité » de celle-ci (Rudebeck et al., 2017).

D. Les rôles fonctionnels du système DAergique

En 1970 Ungerstedt a pu constater qu'une dénervation bilatérale du système DAergique nigrostrié par la 6-OHDA induisait des déficits comportementaux sévères incluant adipsie, aphagie, hypoactivité, ainsi que « des difficultés à initier une activité associée à une perte des comportements exploratoire et de la curiosité » (Ungerstedt, 1971a). Nous savons maintenant de manière plus précise que la DA, en modulant la fonction de multiples aires limbiques, cognitives et motrices, est impliquée dans différents processus psychobiologiques, depuis l'attention jusqu'à l'action (Berke, 2018; Berridge and Kringelbach, 2015; Fibiger et al., 1973; Le Moal and Simon, 1991; Nieoullon and Coquerel, 2003). L'identification et la sélection de stimuli environnementaux permet tout d'abord de mobiliser l'attention de l'animal. Puis, l'intégration de ces stimuli permet d'évaluer les différentes possibilités qui se présentent à lui. La prise de décision s'appuie sur son expérience précédemment vécue afin d'optimiser ses chances d'obtenir une récompense. La mobilisation des ressources motivationnelles est alors nécessaire pour transformer ce processus, jusqu'alors mental, en élan vital nécessaire à la réalisation de l'action choisie (Berke, 2018).

Dans les prochains paragraphes, nous allons décrire l'implication de la DA dans ces différentes composantes nécessaires à la réalisation d'une action.

I. Dopamine et processus attentionnels

L'attention a été décrite par William James en 1890 comme étant une « prise de possession par l'esprit, sous une forme claire et vive, d'un objet ou d'une suite de pensées parmi plusieurs qui semblent possibles [...] » (Coull, 1998). L'attention constitue la première phase d'une action comportementale, elle permet de repérer et de sélectionner les stimuli environnementaux pertinents. La DA interviendrait dans la sélection de ces stimuli en mobilisant les ressources attentionnelles⁴ (Berridge, 2007; Redgrave et al., 1999).

La tâche de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT) a été initialement créée par Barry Everitt, pour étudier les processus attentionnels (Carli et al., 1983). Dans cette tâche, une fois que l'animal a initié le début de l'essai, un stimulus lumineux est émis 5 secondes plus tard dans l'une des 5 niches de la cage dans un ordre aléatoire et pendant une durée de 0,5 seconde. La brièveté de ce stimulus nécessite des capacités attentionnelles accrues pour que l'animal puisse le percevoir et y répondre. Si l'animal insère son museau dans l'ouverture correspondante, il obtient une récompense, sinon une période de temps mort sans lumière et sans récompense se produit avant le début de l'essai suivant. Un déficit attentionnel peut être évalué par le taux de réponses incorrectes lorsque l'animal choisit la mauvaise ouverture, ou qu'il effectue une omission (Carli et al., 1983; Robbins, 2002). Dans cette tâche, l'activation chémogénétique des neurones DAergiques de la SNc chez le rat augmente le nombre de réponses incorrectes et le nombre d'omissions (Boekhoudt et al., 2017), soulignant donc un rôle potentiel de la voie DAergique nigrostriée dans les processus attentionnels. Dans cette même étude, la stimulation chémogénétique des neurones DAergiques de l'ATV conduit également à une augmentation du nombre d'omissions mais sans affecter la précision de réponse, suggérant un déficit attentionnel différent de celui observé pour la SNc, probablement associé à une réduction des comportements motivés (Boekhoudt et al., 2017). Cette étude suggère donc une implication différentielle des voies nigrostriée et mésocorticolimbique dans les mécanismes psychobiologiques qui sous-tendent l'attention.

⁴ Nous faisons ici la distinction entre l'attention et l'éveil/excitation (arousal). L'éveil peut être défini comme l'état de réactivité physiologique d'un individu qui dépendrait préférentiellement du système noradrénergique (Robbins 1997 ; Coull 1998).

Auparavant, différentes approches pharmacologiques avaient déjà mis en évidence une implication du système DAergique. En effet, dans une tâche de 5-CSRTT, un traitement par micro-injection d'antagonistes des RD₁ ou RD₂ dans le N.Acc ou dans le DMS de rat, provoque une augmentation du nombre d'omissions associée à une diminution de la précision de réponse (Agnoli and Carli, 2011; Pezze et al., 2007). En revanche, la même expérience effectuée avec des agonistes des RD₁ et RD₂ ne provoque aucun effet sur les capacités attentionnelles des animaux (Besson et al., 2010; Pezze et al., 2007). De plus, la stimulation DAergique du N.Acc core et shell par injection de méthylphénidate n'affecte pas non plus les capacités attentionnelles des rats dans une tâche de 5-CSRTT (Economidou et al., 2012). Ces études indiquent donc, à l'inverse de celle de Boekhoudt publiée en 2017, qu'un blocage, et non une suractivation de la neurotransmission DAergique au niveau striatal, peut réduire les capacités attentionnelles de l'animal dans le paradigme de 5-CSRTT.

La voie mésocorticale jouerait également un rôle prépondérant dans les processus attentionnels (Clark and Noudoost, 2014; Logue and Gould, 2014). En effet, toujours dans une tâche de 5-CSRTT, l'augmentation de la neurotransmission DAergique au niveau du mPFC, par injection locale d'un agoniste des RD₁ ou de méthylphénidate, entraîne une diminution du nombre d'omissions (Economidou et al., 2012; Granon et al., 2000). Ces études suggèrent donc que l'augmentation du tonus DAergique au niveau du mPFC potentialise les capacités attentionnelles des animaux. De plus, la stimulation sélective par optogénétique des terminaisons axonales des neurones DAergiques de l'ATV au niveau du mPFC, concomitante à la présentation d'un stimulus conditionnel dans une tâche de conditionnement pavlovien, favorise son association avec le stimulus inconditionnel (Popescu et al., 2016). Ce résultat suggère également que l'augmentation du tonus DAergique au niveau du mPFC augmenterait les capacités attentionnelles de l'animal, favorisant ainsi l'apprentissage de la tâche.

Au-delà des structures de projection DAergiques précédemment décrites, il a également été montré que certains noyaux connus pour moduler l'activité des neurones DAergiques mésencéphaliques sont impliqués dans les processus attentionnels.

En effet, la modulation de l'attention visuelle par les voies DAergiques nigrostriée et mésocorticolimbique pourrait être régulée par certains noyaux afférents. Les neurones du colliculus supérieur par exemple, qui projettent directement sur la SNc et l'ATV (Coizet et al.,

2003; Comoli et al., 2003), jouent un rôle important dans la perception de stimuli visuels en encodant notamment l'apparition de stimuli ou d'objets nouveaux, ainsi que leurs mouvements dans le champ visuel (Basso and May, 2017). Le colliculus supérieur projette ses afférences vers les neurones DAergiques de la SNc et l'ATV, et peut ainsi influencer leur fréquence de décharge en réponse à un stimulus lumineux. Ainsi, l'implication du colliculus supérieur dans les processus attentionnels se ferait au moins en partie via la modulation des circuits DAergiques (Comoli et al., 2003; Dommert et al., 2005; Redgrave et al., 2010a).

L'activité des neurones DAergiques mésencéphaliques peut également être modulée par l'habenula latérale (HbL), qui constitue un noyau relais important entre les régions frontales et mésencéphaliques dans le contrôle de processus attentionnels. En effet, l'HbL active de façon tonique le noyau tegmental rostromédian qui exerce une contrainte inhibitrice GABAergique sur les neurones DAergiques mésencéphaliques (Lecca et al., 2014). Lors de l'apparition de stimuli visuels inattendus, l'inhibition rapide de l'HbL par les projections de l'aire pré-optique latérale (Yetnikoff et al., 2015) permet de lever cette inhibition et par conséquent d'activer les neurones DAergiques (Bromberg-Martin et al., 2010a; Bromberg-Martin et al., 2010c). Une lésion bilatérale de l'HbL induisait une diminution du nombre de réponses correctes dans une tâche de 5-CSRTT (Lecourtier and Kelly, 2005), suggérant une diminution des capacités attentionnelles. En levant un frein inhibiteur sur les neurones DAergiques, cette inactivation de l'HbL pourrait perturber leur activation phasique lors de la présentation d'un stimulus lumineux et réduire ainsi la détection des signaux visuels. L'HbL serait donc une structure modulatrice majeure du tonus DAergique dans les processus attentionnels.

II. Dopamine et processus motivationnels

1. Effet renforçant de l'autostimulation intra-crâniale

En 1954, James Olds et Peter Milner, ont mis au point un paradigme d'autostimulation électrique du septum chez le rat, ce qui mena à l'observation de renforcement positif dans une tâche de conditionnement opérant (Olds and Milner, 1954). Il faudra attendre une vingtaine d'années pour comprendre que cette stimulation intra-crâniale, active les

projections DAergiques mésencéphaliques ascendantes et que celles-ci pouvaient être responsables de l'effet renforçant observé chez les animaux (Crow, 1972; Olds, 1977; Ungerstedt, 1971b). Plus récemment, il a effectivement été démontré par optogénétique que la stimulation sélective des neurones DAergiques de l'ATV était suffisante pour induire de l'autostimulation intra-crâniale (Witten et al., 2011). A la même époque, il a été observé que le pimozide, un agent neuroleptique bloquant les récepteurs DAergiques, pouvait réduire fortement l'auto-administration d'une nourriture appétante lors d'une tâche opérante (Wise, 1978; Wise et al., 1978), tout comme l'autostimulation intra-crâniale (Fouriezos et al., 1978; Fouriezos and Wise, 1976). Cet effet du pimozide fut interprété à tort (Berridge, 2007) comme un blocage de l'effet renforçant, positionnant la DA comme neurotransmetteur central dans les processus récompensants (Wise and Bozarth, 1987). La DA fut même alors qualifiée de « neurotransmetteur du plaisir » et cette théorie - aujourd'hui erronée - eu tellement de succès qu'elle fera la page de couverture du célèbre magazine *Time* en Mai 1997.

2. Libération phasique de la DA : un rôle de renforcement et d'apprentissage

Les études électrophysiologiques de Wolfram Schultz ont ensuite apporté des données majeures sur la compréhension du rôle de la DA dans les processus de renforcement (Schultz and Romo, 1990). Ces études ont montré, chez le singe, que les neurones DAergiques avaient la capacité de s'activer de manière phasique en réponse à l'obtention de récompenses inattendues (Schultz, 1998). De plus, après entraînement dans une tâche de conditionnement pavlovien ou opérant, les neurones DAergiques ne s'activent plus lors de l'obtention de la récompense (le stimulus inconditionnel ou le « résultat » de l'action), mais uniquement lors de la présentation du stimulus conditionnel, prédicteur de la récompense. Ces données ont conduit Schultz et d'autres auteurs à penser que l'activité phasique des neurones DAergiques est nécessaire pour anticiper la survenue de la récompense, et probablement pour initier le comportement requis pour son obtention (Schultz, 1998). En effet, une fois le conditionnement acquis, si la récompense correspond à celle attendue, il n'y a pas de changement d'activité des neurones DAergiques. Par contre, si la récompense prédite est plus importante que prévue, les neurones DAergiques sont fortement activés. En revanche, si la récompense est plus petite que prévue ou n'est pas délivrée au moment attendu, l'activité de ces mêmes neurones est fortement diminuée de manière phasique (Hollerman and Schultz,

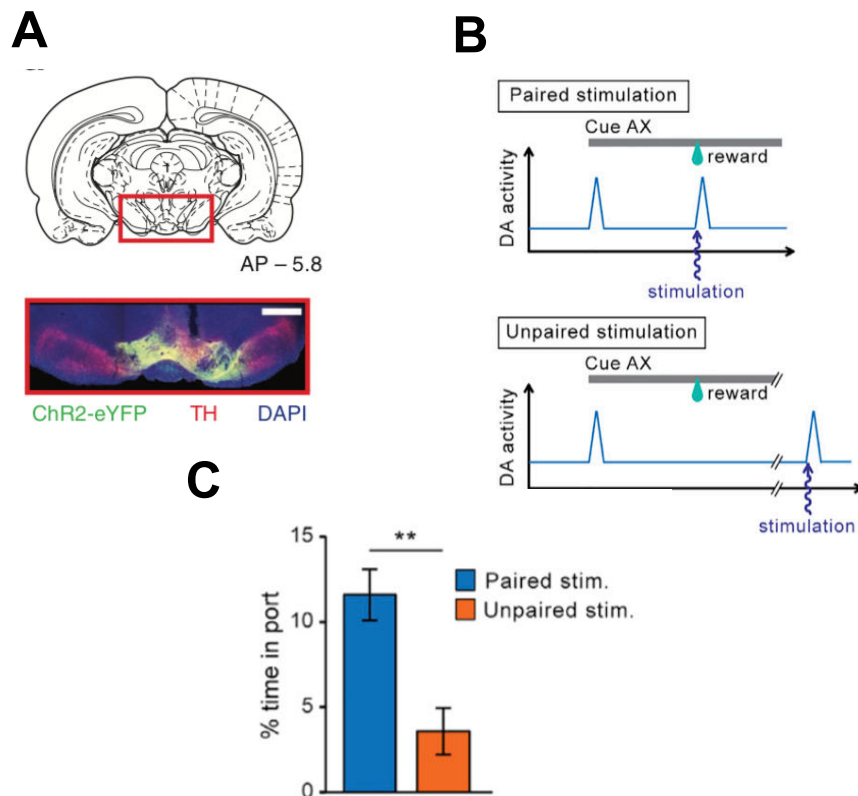


Figure 21 : La stimulation optogénétique des neurones DAergique permet de reproduire artificiellement l'erreur de prédiction de la récompense et certains phénomènes d'apprentissage Pavlovien.

(A) Coupe histologique de mésencéphale de rat TH-Cre⁺ infecté par un virus Cre-dépendant codant pour le récepteur channelrhodopsine (Chr2). Sur l'image du bas, les traces situées au dessus de l'ATV correspondent aux canules d'injection du virus. Barre d'échelle: 1mm. (B) Dans cette tâche comportementale, un stimulus A est tout d'abord associé à l'accès d'une récompense (saccharose) dans un réceptacle. Dans une deuxième phase, un stimulus X est ajouté à la présentation du stimulus A (composé AX) au moment de l'accès à la récompense. Dans cette phase, les neurones DAergiques sont photostimulés pendant la consommation de la récompense (Paired stim.) ou entre deux essais (situation contrôle, Unpaired Stim.). Dans la condition Unpaired, il n'y a pas de signal DAergique au moment de la consommation car la survenue de la récompense est parfaitement prédit par le stimulus A. Les animaux sont donc peu amenés à aller vers le réceptacle dans une phase de test où seul X (que A a empêché de devenir prédicteur ; phénomène de blocking) est présenté (C). En revanche, l'activation optogénétique de neurones DAergiques au moment de la consommation de récompense reproduit un signal de prédiction d'erreur qui aurait dû être absent. Ceci permet à l'animal d'associer le stimulus X à la récompense et conduit à l'initiation d'un comportement d'approche vers le réceptacle quand X est présent seul (C). Adapté de Steinberg et al., 2013 et Keiflin et Janak, 2015.

1998). A partir de ces observations, Schultz a émis l'hypothèse selon laquelle les neurones DAergiques coderaient pour une erreur de prédiction de la récompense et permettraient ainsi de signaler la différence de magnitude mais aussi de délais d'obtention entre la récompense perçue et celle qui est attendue (Schultz, 1997, 2007). Ces premières études corrélatives ont ensuite été complétées par des approches de voltamétrie cyclique permettant de lier les erreurs de prédiction de la récompense à un relargage phasique de DA au niveau du N.Acc dans des tâches instrumentales chez le rat (Hart et al., 2014; Roitman et al., 2004). Plus récemment, l'équipe de Patricia Janak a apporté la première démonstration causale du rôle de la DA dans les erreurs de prédiction de la récompense et les apprentissages associatifs. En effet, la stimulation phasique par optogénétique des neurones DAergiques de l'ATV concomitante à l'obtention de la récompense, afin de mimer artificiellement un signal d'erreur de prédiction, serait suffisante pour altérer la relation perçue entre un stimulus conditionnel et la récompense (**Figure 21**) (Keiflin and Janak, 2015; Steinberg et al., 2013). Ces données sous-tendent donc un rôle de libération phasique de la DA dans les processus de conditionnement, de renforcement et d'apprentissage.

3. La place de la DA dans la motivation incitative

Le rôle fonctionnel de la DA dans les processus récompensants et motivationnels a ensuite été clarifié grâce aux travaux de Kent Berridge et Terry Robinson. Ainsi, d'après leur théorie, la DA serait majoritairement impliquée dans le processus de motivation incitative ou « incentive motivation ». Cette motivation représente la force d'attraction ou de répulsion d'un stimulus, en fonction de l'historique qui lui est associé. Berridge ségrège ainsi l'apprentissage en deux composantes qui contrôleraient les comportements d'approche : le « wanting », c'est à dire l'effet motivationnel anticipatoire, suscité par la présentation du stimulus, et le « liking », c'est à dire l'effet consommatoire plaisant, ou hédonique, de la récompense (**Figure 22-A**) (Berridge et al., 1989; Robinson and Berridge, 1993). En effet, contrairement à ce que Wise avait montré précédemment, l'administration systémique de pimozide préserve les réactions hédoniques oro-faciales lors d'une administration de sucrose (récompensant) ou de quinine (aversif) directement dans la bouche des rats (Pecina et al., 1997). Ces résultats ont ensuite été confortés grâce à un modèle de souris hyperdopaminergique ayant une augmentation de concentration extracellulaire de DA due à

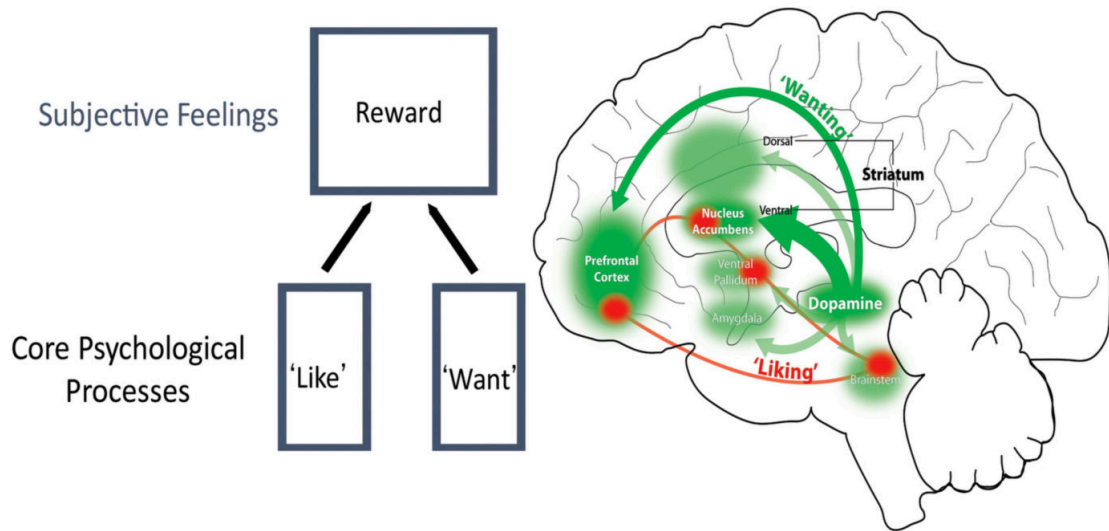
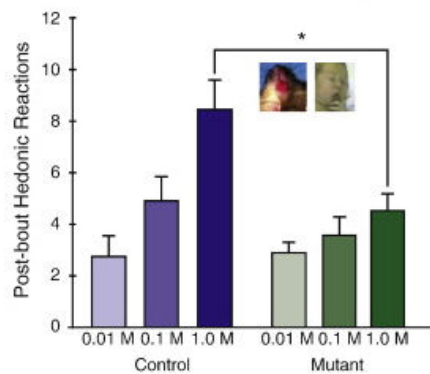
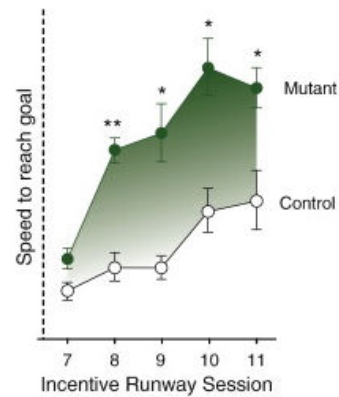
A**B****C**

Figure 22 : Rôle du système DAergique dans le « wanting » mais non dans le « liking ».

(A) Représentation des différentes régions cérébrales impliquées dans les processus de wanting (vert) et de liking (rouge). Notez que les vastes projections mésocorticolimbiques sont impliquées dans le wanting alors que le liking est médié par un faible nombre de « hot spots » hédoniques. Adapté de Berridge, 2018. (B-C) Des souris dont le transporteur de la dopamine (mutant) a été invalidé, montrent une diminution de la réaction appétitive induite par des concentrations croissantes de saccharose (B), bien que leurs performances pour parcourir une allée afin d'obtenir la même récompense soient largement augmentées par rapport à des souris contrôles (C). Adapté de Pecina et al., 2003.

la diminution d'expression ou « knockdown » du transporteur de la DA (DAT). Dans cette étude, bien que les souris contrôles et knockdown aient des performances motrices similaires, ces dernières semblent plus performantes pour parcourir une allée droite afin d'obtenir une récompense, ce qui est alors interprété comme l'exacerbation du « wanting ». Cependant, cette augmentation de motivation ne s'accompagne pas d'une augmentation de « liking », certaines réactions hédoniques oro-faciales étant même, de façon surprenante, diminuées lors de la consommation de la récompense (**Figure 22-B-C**) (Pecina et al., 2003). Ces résultats nous indiquent donc que le tonus de DA extracellulaire faciliterait uniquement le « wanting » mais n'aurait pas d'effet sur le « liking ». Par la suite, cette même équipe a montré que ces deux composantes sont médiées par deux systèmes de neurotransmission différents. En effet, alors que l'impulsion motivationnelle « wanting » semble médiée par la neurotransmission DAergique, la réaction hédonique de « liking » semble causée, entre autre, par l'activation du système opioïdérique. L'injection intracérébrale d'agonistes des récepteurs mu, delta et kappa a permis d'effectuer une cartographie précise de ces points chauds hédoniques responsables de l'effet plaisant (*hedonic hotspot*), notamment au niveau du N.Acc (Berridge and Kringelbach, 2015; Pecina and Berridge, 2005).

4. Libération tonique de DA, un rôle dans le maintien de l'effort

Alors que la libération phasique de DA est impliquée dans le renforcement et certaines formes d'apprentissage (Schultz, 1998), les travaux effectués par l'équipe de Salamone suggèrent un rôle motivationnel du tonus DAergique dans la poursuite d'un effort. Ils ont notamment montré que suite à une lésion des afférences DAergiques du N.Acc par injection intra-accumbale de 6-OHDA chez le rat, les animaux continuent à choisir la plus grosse quantité de nourriture lorsqu'ils ont un accès libre, sans effort à fournir, à une nourriture présentée en deux quantités différentes. Ce résultat nous indique que la sensibilité hédonique à la récompense est préservée après déplétion DAergique de la voie mésolimbique, corroborant l'absence d'implication de la DA dans les processus de « liking », comme défendu par Berridge. En revanche, lorsque les animaux lésés doivent fournir un effort supplémentaire pour obtenir la plus grosse quantité de nourriture, ils préfèrent dans ce cas consommer la plus petite quantité de nourriture, plus accessible, révélant ainsi un déficit comportemental spécifiquement associé à l'effort (Salamone, 1994; Salamone et al., 2003). L'effet de cette

lésion DAergique a également été testé dans une procédure de conditionnement instrumental, où le nombre d'appuis sur un levier requis pour obtenir une nourriture appétante augmente de façon exponentielle au cours des sessions d'auto-administration (fixed ratio 1, puis 4, 16 et 64), reflétant ainsi, en partie, une augmentation progressive de la demande motivationnelle à fournir un effort pour obtenir un renforçateur. Dans cette tâche, les performances instrumentales des animaux lésés ne sont pas altérées pour des ratio faibles (1 ou 4). Cependant, un déficit dans la réponse instrumentale apparaît lorsque le ratio devient important (16 ou 64), suggérant que l'animal ne serait plus capable de mobiliser suffisamment de ressources motivationnelles pour effectuer 16 ou 64 appuis afin d'obtenir une seule récompense (Aberman and Salamone, 1999). Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres tâches instrumentales (Hamill et al., 1999) ou en bloquant la neurotransmission DAergique au sein du N.Acc avec des antagonistes DAergiques (Aberman et al., 1998). À l'inverse, la stimulation chémogénétique bilatérale des neurones de la VTA mais non de la SNc, permet d'augmenter les performances opérantes des rats dans une tâche de ratio progressif pour du saccharose (lorsque le nombre de réponses instrumentales requises pour obtenir le renforçateur augmente progressivement au cours de la session) (Boekhoudt et al., 2018; Boender et al., 2014). L'ensemble de ces données nous indique donc que la libération tonique de DA au sein du système mésolimbique serait essentielle pour produire l'énergie d'activation nécessaire au maintien d'une réponse comportementale afin d'obtenir une récompense lorsque la demande motivationnelle est forte (Salamone and Correa, 2012; Salamone et al., 2007).

5. Signaux DAergiques motivationnels et structures impliquées

a. Les trois types de signaux DAergiques

Suite aux travaux de Masayuki Matsumoto et Okihide Hikosaka (Matsumoto and Hikosaka, 2009), une interprétation plus intégrative et multiple du codage DAergique a été proposée en se basant sur l'ensemble des données expérimentales obtenu au cours de ces deux dernières décennies (Bromberg-Martin et al., 2010b). Ils identifient trois types de neurones DAergiques codant pour :

- les signaux d'alerte, comme décrit précédemment (D. 1. *Dopamine et processus attentionnels*) et permettant de solliciter les ressources attentionnelles et d'orienter le comportement lors de la survenue d'un événement nouveau ou non prédit ;

- la saillance motivationnelle, représentée par une population de neurones qui déchargent lors de la présentation d'un stimulus conditionnel prédicteur ou d'un stimulus inconditionnel non prédit, qu'il soit aversif ou récompensant. Ce signal coderait en valeur absolue la pertinence biologique potentielle de ces stimuli afin de mobiliser le comportement et les ressources attentionnelles pour favoriser un futur comportement d'approche ou d'évitement d'après les stimuli saillants présentés (Bromberg-Martin et al., 2010b; Matsumoto and Hikosaka, 2009) ;

- la valence motivationnelle, associée à des neurones DAergiques qui sont activés ou inhibés par l'apparition d'un stimulus conditionnel, ou d'un stimulus inconditionnel non prédit respectivement récompensant ou aversif. Ce signal coderait donc pour le « sens » de la valeur affective à attribuer à un événement (bon ou mauvais), permettant ainsi de choisir un comportement adapté : soit d'approche et de recherche si le signal est positif, soit d'évitement si le signal est négatif (Bromberg-Martin et al., 2010b; Matsumoto and Hikosaka, 2009; Stauffer et al., 2016).

b. Structures DAergiques impliquées

Ces différentes populations DAergiques seraient distribuées de façon différentielle selon un axe médio-latéral (**Figure 23**). Les neurones codant pour la saillance motivationnelle seraient majoritairement localisés dans la partie dorsolatérale de la SNc et ventrolatérale de l'ATV, alors que les neurones codant pour la valence motivationnelle seraient localisés dans les parties ventromédianes de la SNc et latérale de l'ATV (Bromberg-Martin et al., 2010b; Matsumoto and Hikosaka, 2009). Une composante mixte de neurones DAergiques codant pour la valence et la saillance serait située au niveau de la partie médiale de l'ATV, probablement pour faire le lien entre les deux informations portées par ces deux types de signaux. Les neurones codant notamment pour la valence motivationnelle seraient sous le contrôle d'autres noyaux cérébraux. En effet, l'inhibition des neurones DAergiques lors de la présentation d'un stimulus aversif ou prédisant la survenue d'un événement aversif, serait liée à l'activation de l'HbL (Matsumoto and Hikosaka, 2007; Tian and Uchida, 2015). En effet,

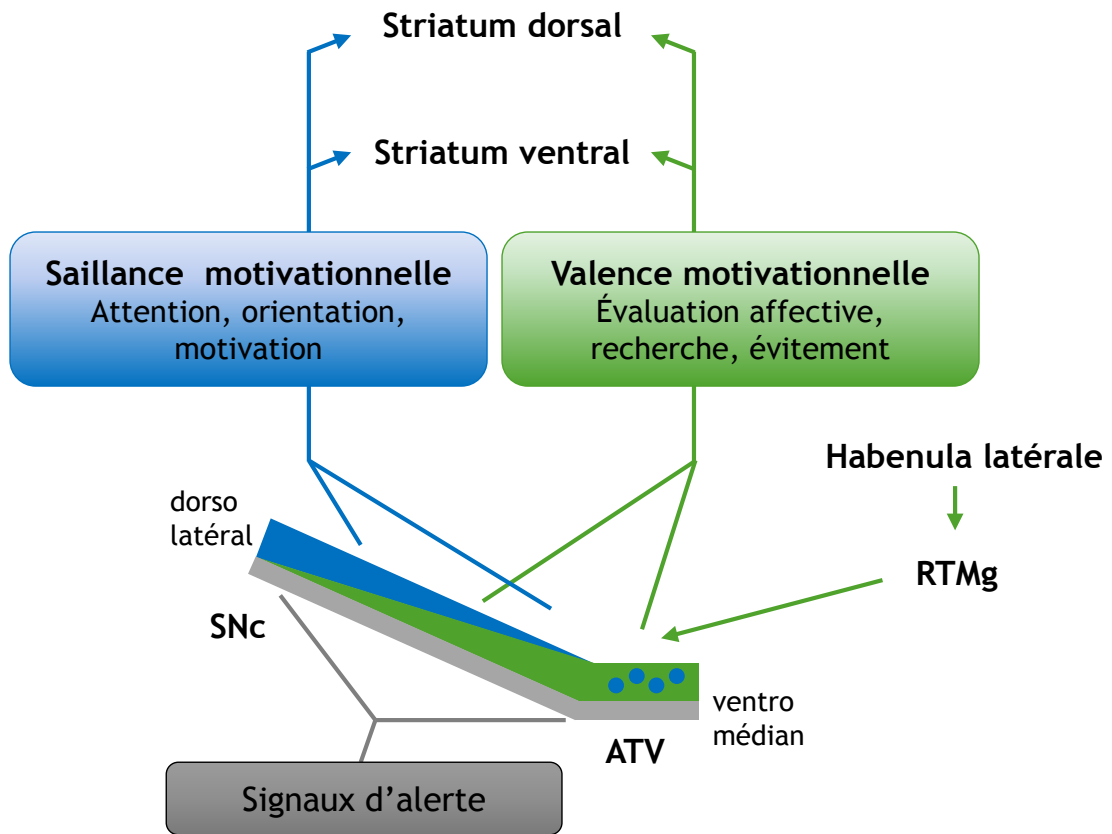


Figure 23 : Représentation schématique de la localisation des populations de neurones DAergiques codant pour la valence et la saillance motivationnelle ainsi que les signaux d'alerte chez le rat.

ATV : aire tegmentale ventrale, SNC : Substance Noire *pars compacta*, RTMg : noyau rostromédial tegmental. Adapté de Bromberg-Martin, 2010.

l'activation de l'HbL conduit à l'inhibition des neurones DAergiques mésencéphaliques par l'intermédiaire du noyau tegmental rostromédian (Baker et al., 2016) (**Figure 23**) et la stimulation optogénétique *in vivo* des neurones de ce noyau favorise les comportements d'évitement, tels qu'observés dans un paradigme d'aversion de place conditionnée (Proulx et al., 2018; Stamatakis and Stuber, 2012).

Ces rôles multiples des neurones DAergiques mésencéphaliques dans les processus motivationnels rendent en partie compte de la fonction essentielle du N.Acc dans la détection des stimuli saillants et pertinents, et la mobilisation des ressources pour énergiser les comportements, avec une implication différentielle du core et du shell dans l'évaluation de la saillance et de la valence des stimuli (Floresco et al., 2006; Ghods-Sharifi and Floresco, 2010).

De plus, d'après le continuum des projections ascendantes DAergiques, ces données suggèrent que le striatum dorsal serait également impliqué dans l'intégration d'informations relatives à un évènement saillant et participerait également à l'établissement d'une valence motivationnelle lors de la présentation d'un événement (Hikosaka et al., 2000; Wise, 2009). En effet, une sous-population présente au sein du striatum dorsal semble davantage répondre aux stimuli aversifs et récompensants qu'aux stimuli neutres (Ravel et al., 1999; Yamada et al., 2004). Au cours des dernières décennies, différentes études ont en effet pu montrer le rôle prépondérant du striatum dorsal dans les processus motivationnels (Drui et al., 2014; Favier et al., 2017; Favier et al., 2014; Fibiger et al., 1974; Palmiter, 2008; Zhou and Palmiter, 1995).

Comme nous venons de le voir, notre vision de la DA a considérablement évolué au cours de ces dernières décennies et le rôle des différentes structures dans les processus motivationnels s'affine au fur et à mesure des études. Cependant cette approche, presque phrénologique, selon laquelle une structure possède un rôle bien défini et limité semble éloignée de la réalité. Par exemple, les différentes sous structures présentes au sein du striatum ne présentent pas de délimitation histologique franche, la ségrégation anatomique la plus juste correspondant plutôt à un gradient de projection des structures mésencéphaliques et d'expression des récepteurs DAergiques. Ainsi, bien que ces sous-structures puissent intégrer différentes informations, leur finalité, en lien avec la neurotransmission DAergique striatale, serait de traiter et d'intégrer les différentes

composantes motivationnelles et d'évaluer la quantité de ressource interne nécessaire à la réalisation de l'action dans ses dimensions cognitives et motrices (Berke, 2018).

III. Dopamine et processus cognitifs

Les processus cognitifs permettent d'adapter un comportement à une situation en traitant et hiérarchisant les informations physiologiques ou environnementales (Chudasama and Robbins, 2006; Lee et al., 2007a; Wise, 2008). Du fait de l'innervation de différentes régions corticales, notamment le PFC et l'OFC, par les neurones DAergiques mésencéphaliques, la DA possède également un rôle modulateur des fonctions cognitives (Aarts et al., 2011; Nieoullon, 2002; Nieoullon and Coquerel, 2003).

A titre d'exemple, nous pouvons notamment citer une implication forte de la DA dans les processus de flexibilité et d'inhibition comportementale ainsi que dans la prise de décision. En effet, il a été montré qu'une stimulation optogénétique des neurones DAergiques de l'ATV chez la souris, favorisait la flexibilité comportementale dans un paradigme de réversion de règle d'apprentissage (*reversal learning*) (Adamantidis et al., 2011), tâche de référence dans laquelle les sujets doivent s'adapter à une inversion de règle entre deux actions instrumentales afin de pouvoir obtenir la récompense désirée. Cette étude, confortée par d'autres, montre l'importance de la DA striatale et corticale dans les processus de flexibilité comportementale (Clarke et al., 2011; Clatworthy et al., 2009; Izquierdo et al., 2017; Klanker et al., 2015). De plus, il a été montré que la DA au niveau préfrontal permettait de moduler l'inhibition des réponses comportementales vis-à-vis de stimuli non pertinents et la prise de décision (Chudasama and Robbins, 2006; Cools and D'Esposito, 2011). Ces différents aspects impliquant la DA préfrontale dans différents types d'impulsivité seront abordés dans le *Chapitre 3 – L'impulsivité* des rappels bibliographiques.

IV. Dopamine et perception temporelle

Le temps est une dimension fondamentale de notre existence, il régit insidieusement le fonctionnement de nos cellules jusqu'à nos activités quotidiennes. La capacité pour un individu ou un animal de percevoir le temps qui s'écoule est vitale à sa survie. En effet, l'anticipation de risques, la poursuite d'objectifs, la prise de décision et l'activation

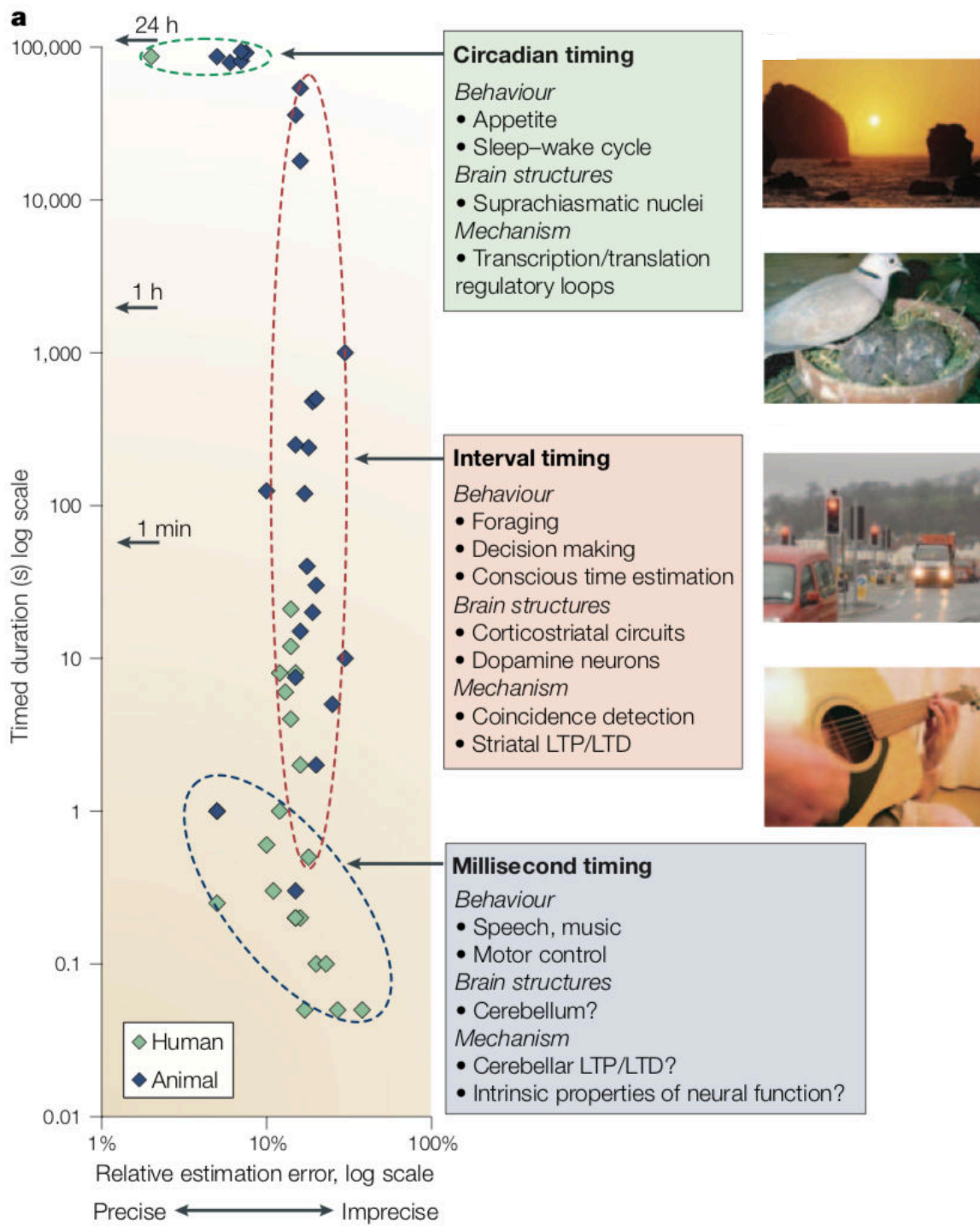


Figure 24 : Différentes échelles de perception temporelle et fonctions associées.
Adapté de Buhsui et Meck, 2005.

locomotrice sont autant d'exemples nécessitant une bonne représentation temporelle. Ceci est possible à deux niveaux, avec le rythme circadien et l'intervalle temporel ou « *interval timing* » (**Figure 24**) (Buhusi and Meck, 2005). Ces deux « échelles temporelles » sont soutenues par différents mécanismes neurobiologiques :

- L'horloge circadienne se situe dans le noyau suprachiasmatique (SCN) de l'hypothalamus. Elle est notamment impliquée dans les cycles d'activité diurnes/nocturnes sur une durée de 24h (Brancaccio et al., 2014; Czeisler et al., 1999; Eichler, 1972; Hastings et al., 2014; Stephan and Zucker, 1972).

- L'« *interval timing* » correspond à la perception, l'estimation et la discrimination de différentes durées de l'ordre de la seconde à plusieurs minutes. Au-delà de son rôle dans les processus attentionnels, la prise de décision puis l'élaboration d'une réponse motrice, la DA est également impliquée dans ce type de perception temporelle (Meck, 1996, 2006).

Les neurones DAergiques mésencéphaliques sont ainsi capables d'encoder un délai de renforcement. En effet, ceci a été montré lors de l'enregistrement unitaire de neurones DAergiques mésencéphaliques combiné à une tâche de conditionnement pavlovien, dans laquelle des singes ont accès à une récompense dont la durée d'obtention peut varier de 1 à 16s en fonction du stimulus présenté. Les résultats montrent une diminution de la fréquence de décharge de ces neurones, proportionnelle au temps d'attente requis et indiqué par le stimulus pour obtenir la récompense (Fiorillo et al., 2008). Des résultats similaires ont été obtenus dans une tâche d'intolérance au délai (*temporal discounting*), lorsque l'animal a le choix entre une petite récompense délivrée immédiatement et une plus grosse récompense délivrée après un délai d'attente. La décharge des neurones DAergiques de la SNc diminue face au stimulus prédisant un délai de renforcement plus long. Ceci se traduit au niveau comportemental par un désintérêt de la grosse récompense obtenue avec un délai au profit d'une petite récompense immédiate (Kobayashi and Schultz, 2008). Ces données suggèrent que le système DAergique mésencéphalique encode la perception temporelle relative à l'obtention d'une récompense et permet ainsi de moduler sa valeur subjective en fonction du temps d'attente nécessaire à son obtention.

Plus récemment, chez des rats, il a été montré que cet encodage temporel était dépendant des projections du striatum ventral sur l'ATV. Ceci a été montré en faisant des

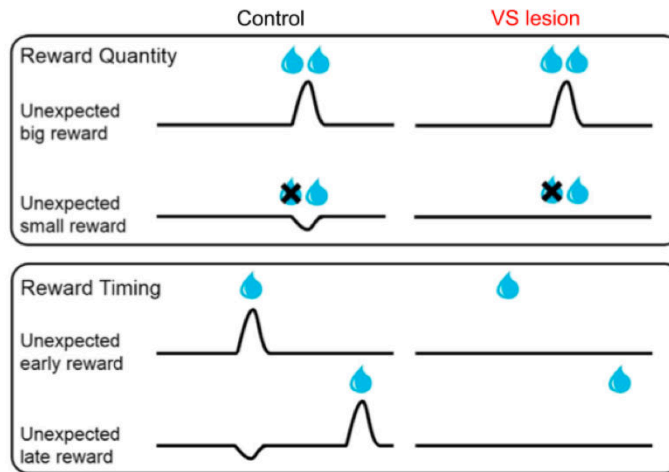
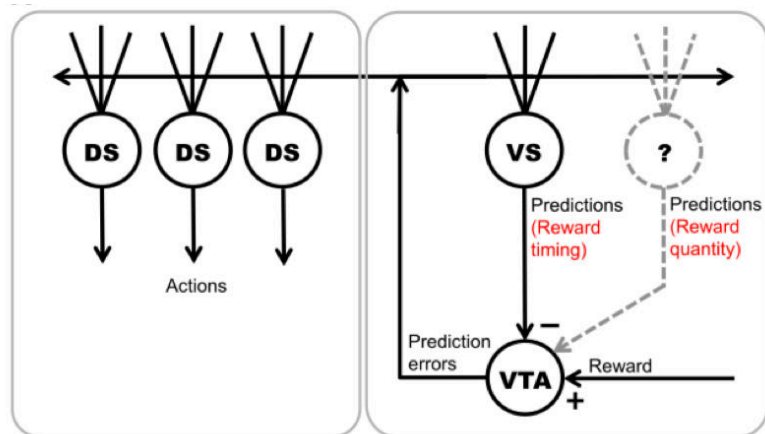
A**B**

Figure 25 : Implication temporelle de la DA dans la perception temporelle de type « interval timing ».

(A) Chez les animaux contrôles les neurones DAergiques de l'ATV présentent une augmentation d'activité en réponse à l'obtention d'une récompense plus importante que prévue ou si elle est délivrée plus tôt que prévue. A l'inverse, ces mêmes neurones présentent une diminution d'activité si la récompense obtenue est moins importante que prévue ou si elle est délivrée avec un délai plus important que prévu. Chez les animaux lésés au niveau du striatum ventral, les neurones DAergiques de l'ATV présentent une augmentation d'activité lors de l'obtention d'une récompense obtenue en quantité plus importante que prévue, mais pas si elle est délivrée plus précocement que prévu. Le striatum ventral aurait donc un rôle important dans la transmission d'information temporelle à l'ATV. (B) Représentation schématique du traitement d'information relatif à la magnitude et la représentation temporelle d'une récompense. DS : striatum dorsal, VS : striatum ventral, VTA : aire tegmentale ventrale. Adapté de Burke et al., 2016.

enregistrements unitaires de neurones DAergiques de l'ATV au cours d'une procédure de choix guidé par l'odeur (odor-guided choice task). Dans cette tâche, des rats doivent effectuer un choix entre deux récompenses, dont la magnitude et le délai d'obtention varient de manière inattendue (Roesch et al., 2007). Ce type de tâche provoque des erreurs de prédiction positive, observé par une augmentation de la fréquence de décharge des neurones DAergiques, lorsqu'une récompense précédemment obtenue avec un délai est soudainement obtenue immédiatement et *vice versa* pour les erreurs de prédiction négative. Ainsi, après lésion excitotoxique du striatum ventral, les neurones DAergiques de l'ATV ne sont plus capables d'adapter leur fréquence de décharge à un délai de renforcement inattendu, alors qu'ils sont toujours capables de s'adapter à des variations de magnitude de la récompense (**Figure 25**) (Burke and Tobler, 2016; Takahashi et al., 2016; Takahashi and Schoenbaum, 2016). Cette étude suggère de façon élégante que le striatum ventral possède un rôle intégrateur de l'information temporelle et qu'il transmet ces informations à l'ATV pour moduler le relargage de DA en fonction de la situation.

Les données précédentes sont particulièrement importantes car si la DA est impliquée dans la perception temporelle, la manipulation du système DAergique va influencer cette représentation, ce qui a effectivement été montré chez le rongeur. Ceci a été étudié dans une tâche d'intervalle temporel (*interval timing*) où l'animal doit effectuer une réponse comportementale après l'écoulement d'un délai déterminé, l'émission d'une réponse précoce ou tardive ne permettant pas d'obtenir la récompense. Globalement, la stimulation du système DAergique par des psychostimulants tel que la cocaïne ou la méthamphétamine, provoque l'accélération de la perception temporelle (Buhusi and Meck, 2002; Cevik, 2003; Maricq et al., 1981), induisant l'émission précoce d'une réponse, alors que le blocage de la neurotransmission DAergique par des antagonistes tels que l'halopéridol et le raclopride provoque l'inverse (Buhusi and Meck, 2002; MacDonald and Meck, 2005; Meck, 1986).

Chez l'homme, dans une tâche d'intervalle temporel (*peak interval timing*), où des individus doivent estimer une durée (7 ou 17 s), l'administration d'amphétamine et d'halopéridol provoque également respectivement une accélération ou un ralentissement de la perception du temps (Lake and Meck, 2013). De plus, chez les patients atteints de pathologies affectant le système DAergique telles que la schizophrénie, la chorée de

Huntington, le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité et la maladie de Parkinson, un sévère déficit de perception temporelle est également observé (Beste et al., 2007; Carroll et al., 2008; Elvevag et al., 2003; Malapani et al., 1998; Meck, 2005; Yang et al., 2007). Par exemple, en l'absence de traitement DAergique, les patients parkinsoniens présentent un ralentissement de la perception du temps qui se révèle notamment lorsqu'ils doivent estimer la durée d'un stimulus sonore (surestimation de cette durée) (Kim et al., 2017). Il est intéressant de contraster ce ralentissement de la perception temporelle avec le ralentissement de l'activité locomotrice observé chez ces patients (Samii et al., 2004).

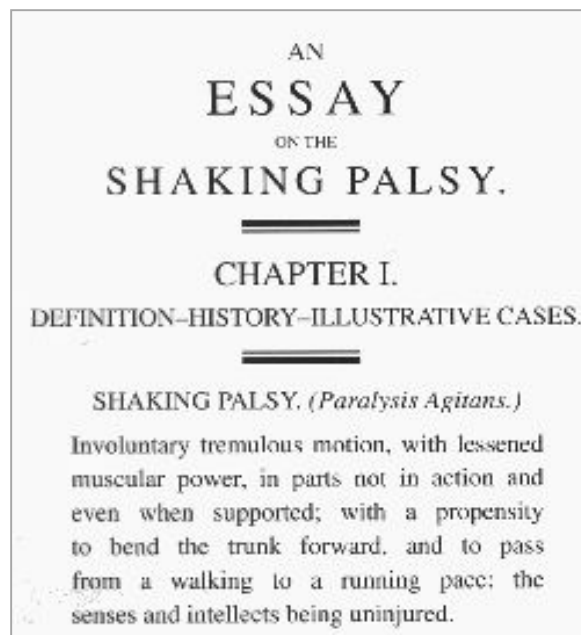
Même si les mécanismes ne sont pas encore clairement identifiés, la DA joue un rôle essentiel dans la perception temporelle. Ce rôle modulateur n'est cependant pas véritablement discuté dans les publications, alors qu'il peut représenter un biais majeur dans l'interprétation de nombreux résultats. En effet, l'évaluation d'un déficit attentionnel, cognitif, motivationnel ou moteur peut être faussée si l'animal présente une perception temporelle altérée.

Comme nous l'avons vu dans ce chapitre, la neurotransmission DAergique est impliquée dans de nombreux processus comportementaux, allant de l'attention à l'action. Ses dysfonctionnements sont à l'origine de nombreuses pathologies. En lien avec certaines de ces fonctions, nous allons maintenant nous intéresser aux troubles neuropsychiatriques de la maladie de Parkinson, qui sont notamment sous-tendus par une altération de la neurotransmission DAergique.

Chapitre 2 :

Troubles non moteurs de la MP : de
l'hypo à l'hyperdopaminergie

A



B



Figure 26 : La maladie de Parkinson.

(A) Préface de l'essai publié par James Parkinson en 1817. (B) Statuette de Paul Richer (1895) représentant la posture typique du patient parkinsonien décrite par James Parkinson.

La maladie de Parkinson (MP) est une pathologie neurodégénérative résultant notamment de la perte des neurones DAergiques de la SNc. Elle a été initialement décrite en 1817 par Sir James Parkinson dans une publication intitulée "An essay on the shaking palsy". A l'époque, James Parkinson décrit cette « paralysie agitante » comme une atonie musculaire provoquant une posture caractéristique avec le tronc penché en avant, des tremblements involontaires observables en particulier au repos, ainsi que de sévères troubles de la marche (**Figure 26**) (Parkinson, 2002).

Ces troubles moteurs sont classiquement regroupés sous le terme de triade motrice parkinsonienne associant des tremblements de repos, une rigidité posturale ainsi qu'une sévère akinésie/bradykinésie (Poewe, 1994; Samii et al., 2004). Ces symptômes, facilement identifiables en clinique, ont été les premiers et les plus largement étudiés au détriment des symptômes non moteurs longtemps sous-estimés, même initialement par James Parkinson "[...] the senses and intellects being uninjured". En effet, nous savons aujourd'hui que la MP inclue également de nombreux symptômes non-moteurs, précédant l'apparition des déficits cardinaux (Berg et al., 2015; Pagonabarraga et al., 2016; Tolosa et al., 2007; Tolosa and Pont-Sunyer, 2011), tels que les troubles du sommeil, les déficits cognitifs, les problèmes digestifs, de même que les perturbations visuelles et olfactives, ainsi que les troubles neuropsychiatriques (Aarsland et al., 2009a; Castrioto et al., 2016; Chaudhuri et al., 2006a; Chaudhuri and Schapira, 2009; Voon et al., 2011a). Dans la suite de ce chapitre, je me focaliserai sur les symptômes neuropsychiatriques de la MP. Ces symptômes fluctuant avec le tonus DAergique, j'ai choisi de les diviser en deux catégories. Je distinguerai ainsi les symptômes hypodopaminergiques, associés à la diminution du tonus DAergique conséquent à la dégénérescence des neurones DAergiques, et qui incluent l'apathie, la dépression et l'anxiété, des symptômes hyperdopaminergiques, observés après administration de traitements DAergiques antiparkinsonien et incluant notamment les troubles du contrôle des impulsions (Pagonabarraga et al., 2015; Sierra et al., 2015; Vriend et al., 2014).

A. Troubles hypodopaminergiques dans la MP : apathie, dépression et anxiété

I. Phénoménologie et prévalence

1. L'apathie parkinsonienne

La première définition opérationnelle de l'apathie comme syndrome à part entière, a été effectuée par Robert Marin et ses collaborateurs dans les années 1990. Ils décrivent alors l'apathie comme une perte globale de motivation du patient, associée à une réduction de son activité comportementale par rapport à son niveau d'activité pré-symptomatique (Marin, 1990; Marin, 1991). D'autres travaux ont permis de compléter cette définition de l'apathie, en la décrivant comme une réduction concomitante des processus comportementaux, émotionnels et cognitifs mûs par l'accomplissement d'un objectif (Brown and Pluck, 2000; Isella et al., 2002; Levy and Czernecki, 2006; Levy and Dubois, 2006). Le syndrome apathique se traduit donc par une perte générale d'intérêt ou d'implication, combinée à une forte réduction émotionnelle dans les comportements motivés auto-générés (Aarsland et al., 1999; Pagonabarraga et al., 2015).

La prévalence de l'apathie dans la MP varie considérablement en fonction de l'état de médication des patients, ainsi que des critères diagnostiques employés⁵. Elle serait comprise, en fonction des études, entre 14 et 70 % (Aarsland et al., 2009a; Isella et al., 2002; Kirsch-Darrow et al., 2006; Leentjens et al., 2008), mais on estime globalement qu'elle est présente chez environ 50 % des patients parkinsoniens, lui donnant ainsi une place majeure dans le champ des déficits neuropsychiatriques de la MP (Sockeel et al., 2006; Starkstein and Brockman, 2011). Certains facteurs de comorbidité favoriseraient le développement de l'apathie dans la MP, tel qu'être de sexe masculin, avoir un faible niveau d'étude ainsi que la

⁵ Il existe en effet plusieurs échelles d'évaluation de l'apathie : l'"Apathy evaluation scale (AES)" développée par Marin (Marin et al., 1990), mais également deux autres échelles qui s'inspire directement de celle de Marin, le "Lille apathy rating scale (LARS)" (Sockeel et al., 2006) et l'"apathy scale (AS)" (Starkstein et al., 1992). En parallèle, l'"ardouin scale (AS)" a été développée à Grenoble pour une évaluation plus globale des états psychiques et comportementaux de la MP (Ardouin et al., 2009).

présence de dysfonctions motrices et exécutives importantes (Cubo et al., 2012; den Brok et al., 2015; Dujardin et al., 2007; Isella et al., 2002; Santangelo et al., 2013).

2. La dépression et l'anxiété parkinsonienne

La dépression et l'anxiété sont également deux troubles psychiatriques fréquemment observés dans la MP.

Initialement interprétée comme une réaction à l'annonce du diagnostic (Warburton, 1967), il est reconnu maintenant que la dépression fait partie intégrante du tableau clinique de la MP et serait clairement liée au processus physiopathologique de la maladie. En effet, chez près de 40 % des patients, la dépression peut précéder l'apparition des symptômes moteurs et donc l'annonce du diagnostic (Aarsland et al., 2011; Chaudhuri and Schapira, 2009). Comme pour l'apathie, la prévalence des troubles dépressifs de la MP varie considérablement, puisqu'elle est comprise entre 2,7 et 90 % (Aarsland et al., 2011; Cummings and Masterman, 1999; Gallagher and Schrag, 2012; Lieberman, 2006; Reijnders et al., 2008), en fonction de la population et de la phase de la maladie considérée. De plus, il faut noter qu'il est parfois difficile de dissocier la dépression de l'apathie, qui peut être un des symptômes de la dépression, ou de la fatigue psychique qui accompagne souvent le patient dans les phases précoces de la maladie (Kluger, 2017; Siciliano et al., 2017). Cependant, il existe certaines caractéristiques propres à l'un ou l'autre de ces symptômes, telles que, la tristesse, la mélancolie, des sentiments d'inutilité, de culpabilité, ainsi que les pensées suicidaires qui sont inhérentes aux troubles dépressifs et non observées chez les patients parkinsoniens purement apathiques (Kirsch-Darrow et al., 2006; Marin, 1990; Richard, 2007). Cette dépression est néanmoins considérée par certains comme atypique (Cummings, 1992; Schiffer et al., 1988) car on observe moins de sentiment de culpabilité, d'autocritique et plus d'apathie que dans une dépression classique (Ardouin et al., 2009; Gotham et al., 1986; Lou, 2009; Myslobodsky et al., 2001).

L'anxiété dans la MP se caractérise généralement par des attaques de panique, une agoraphobie, ainsi qu'une anxiété latente et non dirigée vers un objet ou un évènement particulier (Aarsland et al., 2009b; Leentjens et al., 2011; Walsh and Bennett, 2001). Bien que l'anxiété ai longtemps été associée à la dépression, elle a également été observée chez

certain patients de manière indépendante (Liu et al., 1997; Negre-Pages et al., 2010). La prévalence de l'anxiété dans la MP varie légèrement en fonction des études, montrant globalement que 40 % des patients parkinsoniens présentent ce trouble (Broen et al., 2016; Pontone et al., 2009; Richard, 2005; van der Velden et al., 2018).

Il faut noter que l'ensemble de ces symptômes neuropsychiatriques peuvent être corrigés par différents traitements DAergiques. A titre d'exemple, l'administration du précurseur naturel de la DA (i.e L-DOPA) permettrait de rétablir artificiellement le tonus DAergique et ainsi de corriger les symptômes neuropsychiatriques (Chaudhuri and Schapira, 2009; Czernecki et al., 2002; Czernecki et al., 2008; Kulisevsky et al., 2007). De façon similaire, les agonistes DAergiques des RD₂ et RD₃, tel que le pramipexole et le ropinirole, ont montré des résultats probants dans la prise en charge de ces symptômes, en permettant de corriger les déficits motivationnels et les comportements dépressifs observés dans la MP (Barone et al., 2010; Barone et al., 2006; Leentjens et al., 2009; Pagonabarraga et al., 2015).

II. Mécanismes physiopathologiques des troubles hypodopaminergiques

1. Etudes cliniques

Du fait de ses projections vers les structures limbiques, et de son implication dans les processus motivationnels et cognitifs, le système DAergique mésocorticolimbique a été particulièrement étudié pour sa possible implication dans les troubles neuropsychiatriques de la MP. En effet, la dégénérescence des projections DAergiques vers le cortex antérieur cingulaire, l'OFC, le striatum ventral et le thalamus pourrait être associée à l'expression des symptômes hypodopaminergiques dans la MP. Ces résultats ont été obtenus, par tomographie à émission de positron (TEP), en corrélant positivement les symptômes d'apathie, de dépression et d'anxiété, à l'augmentation de la fixation d'un radioligand sur les RD₂ (Thobois et al., 2010) et, des modifications de la fixation de radioligands pour le DAT (Felicio et al., 2010; Moriyama et al., 2011; Remy et al., 2005; Weintraub et al., 2005) dans les régions cérébrales précédemment citées, suggérant une corrélation forte avec la diminution du tonus DAergique. Une étude TEP utilisant un ligand préférentiel des RD₃, le PHNO ([¹¹C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin), et des RD₂, le [¹¹C]-raclopride, a montré que des

patients parkinsoniens avec des symptômes dépressifs présentent une réduction de fixation du PHNO mais non du raclopride au niveau du striatum ventral, alors interprétée par les auteurs comme une réduction d'expression du RD₃ dans cette structure limbique (Boileau et al., 2009).

Bien que ces résultats mettent en avant un rôle majeur du système mésocorticolimbique dans les symptômes hypodopaminergiques, il faut noter que certains de ces symptômes surviennent très tôt dans la maladie, avant que le système mésocorticolimbique ne soit atteint par la lésion. De plus, les études d'imagerie précédemment citées ont également observé certaines corrélations entre des hypofonctionnements DAergiques au niveau putaminal (donc du striatum dorsal) et la présence de symptômes neuropsychiatriques (Felicio et al., 2010; Thobois et al., 2010).

Au-delà de l'implication des noyaux DAergiques, la dégénérescence neuronale dans la MP affecte également les noyaux sérotoninergiques du raphé (Politis and Niccolini, 2015; Qamhawi et al., 2015) et noradrénergiques du locus cœruleus (Delaville et al., 2011). De par leurs rôles dans la régulation de l'humeur, l'atteinte de ces systèmes participerait également au développement des symptômes hypodopaminergiques (Castrìoto et al., 2016). Il a effectivement été montré que la dépression parkinsonienne corrélait avec une diminution de la neurotransmission noradrénergique (Remy et al., 2005) et sérotoninergique (Maillet et al., 2016). Dans cette dernière étude, il a notamment été montré que la sévérité des symptômes neuropsychiatriques parkinsoniens était positivement corrélée à la diminution de fixation d'un radioligand spécifique du transporteur de la sérotonine dans le striatum dorsal et ventral, mais également dans le cortex cingulaire antérieur et l'OFC (Maillet et al., 2016).

2. Etudes précliniques

Les études cliniques précédemment décrites ont une importance capitale pour la compréhension du développement physiopathologique des troubles neuropsychiatriques de la MP. Cependant, l'ensemble de ces travaux permet uniquement de mettre en évidence un lien corrélatif entre la perte de neurones DAergiques mésencéphaliques et l'expression de déficits tel que l'apathie, l'anxiété et la dépression. A l'inverse, les modèles animaux de la MP

représentent un excellent outil pour démontrer causalement l'implication du système DAergique dans le développement de l'apathie et des autres troubles affectifs de la MP.

Dans ce cadre d'étude, les modèles rongeurs lésionnels ont récemment apporté de nombreuses informations quant aux mécanismes physiopathologiques sous-tendant l'apathie, la dépression et l'anxiété parkinsonienne. Ces modèles lésionnels affectant préférentiellement le système DAergique sont obtenus par injection, intracérébrale ou systémique, de neurotoxines telles que la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) ou le 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Au cours de ma thèse j'ai participé à la rédaction d'une revue sur ce sujet, publiée en 2016 dans le journal *Translational Psychiatry*, signée en co-premier auteur avec Yvan Vachez (Magnard et al., 2016). Ce travail bibliographique a permis de mettre en évidence la pertinence d'une approche lésionnelle bilatérale et partielle de la voie nigrostriée, afin d'étudier des déficits comportementaux chez le rongeur pouvant s'apparenter aux troubles neuropsychiatriques associés à la MP. Afin d'illustrer mon propos, je décrirai dans le paragraphe suivant les résultats issus d'un modèle lésionnel développé par mon équipe et que j'ai utilisé au cours de mon travail de thèse.

Ce modèle rongeur est obtenu en effectuant une injection bilatérale de la neurotoxine 6-OHDA dans la SNc. Il en résulte une dénervation DAergique partielle et bilatérale de la voie nigrostriée, caractérisée par une perte de l'immunomarquage de la tyrosine hydroxylase inférieur à 85 et 30 % respectivement dans le striatum dorsal et le N.Acc. Le caractère partiel de la lésion permet d'éviter les déficits moteurs sévères causés par des lésions plus importantes de la SNc, comme cela a été vérifié dans une tâche de rotarod accéléré et d'analyse automatisée de la démarche (Drui et al., 2014; Favier et al., 2014). Cet aspect est important car les animaux doivent avoir des capacités motrices relativement bien préservées afin de pouvoir évaluer des comportements motivés et affectifs. A l'inverse, ce type de lésion bilatérale et partielle induit de sévères déficits opérants, notamment évalués dans le test de l'allée droite (Drui et al., 2014) ou reflétés par une réduction importante de la réponse instrumentale dans une tâche d'auto-administration de saccharose (Drui et al., 2014; Favier et al., 2017; Favier et al., 2014). Il est important de noter que ces déficits ne peuvent pas être attribués à une altération de la perception renforçante de la récompense car, par exemple, la préférence pour la solution de saccharose utilisée dans la tâche d'auto-administration n'est

pas altérée par la lésion dans une procédure de choix entre deux bouteilles, dont l'une contient de l'eau et l'autre la solution de saccharose (Drui et al., 2014). Ainsi, il semble qu'une lésion DAergique de la SNc induise un sévère déficit motivationnel anticipatoire et préparatoire, mais qu'elle n'affecte pas les capacités consommatoires de l'animal. Au-delà des déficits motivationnels, ce modèle animal présente également un phénotype dépressif et anxieux, comme démontré respectivement par l'augmentation du temps d'immobilité dans une tâche de nage forcée et une réduction du temps passé dans les bras ouverts d'un labyrinthe en croix surélevé (Carnicella et al., 2014; Drui et al., 2014). Ce modèle lésionnel, au-delà de présenter des phénotypes comportementaux similaires à ceux observés dans la MP, présente également une bonne prédictivité, car des agonistes des RD₂/RD₃ tels que le ropinirole et le pramipexole permettent de corriger les déficits motivationnels et les comportements de type dépressif et anxieux chez les animaux lésés (Drui et al., 2014; Favier et al., 2014). Il a récemment été montré par notre équipe que ces déficits motivationnels pouvaient être mimés par injection intra-striatale d'un antagoniste des RD₃ (SB-277011A) chez des animaux sains (Favier et al., 2017), ou corrigés en administrant en systémique un agoniste préférentiel des RD₃ (PD 128907), mais non des RD₁ ou des RD₂ chez des animaux lésés (Carnicella et al., 2014). De plus, une étude de marquage autoradiographique des RD a montré une diminution d'expression du RD₃ dans le DLS d'animaux lésés, mais aucune modification d'expression des RD₁ ou des RD₂ n'a été observée (Favier et al., 2017). L'ensemble de ces résultats suggère donc une implication majeure des RD₃ dans l'expression et la correction du phénotype apathique de ce modèle lésionnel rongeur de la MP.

Ce modèle rongeur présente donc une bonne isomorphie et prédictivité des symptômes hypodopaminergiques de la MP, et semble donc pertinent comme base expérimentale pour évaluer l'expression des phénotypes ainsi que les mécanismes hyperdopaminergiques causés par les traitements antiparkinsoniens.

B. L'hyperdopaminergie et les troubles du contrôle des impulsions (TCI)

Alors que l'apathie, la dépression et l'anxiété sont associées à la dégénérescence des neurones DAergiques mésencéphaliques et à la réduction des traitements antiparkinsoniens, les TCI sont considérés comme un effet secondaire fréquent du traitement DAergique (Pagonabarraga et al., 2015; Sierra et al., 2015; Vriend et al., 2014). L'étude des TCI et de ces mécanismes physiopathologiques dans la MP m'a permis de co-signer en premier auteur avec le Pr. Jean-Luc Houeto, une revue publiée en 2016 dans *Frontiers in Psychiatry* (Houeto et al., 2016).

I. Phénoménologie des TCI

Les TCI sont un large spectre de troubles comportementaux observé chez les patients parkinsoniens, et qui inclue notamment le jeu pathologique, l'hypersexualité, les achats compulsifs et des comportements de consommation compulsive de nourriture comme l'hyperphagie boulimique (« binge eating ») (Voon and Fox, 2007; Weintraub et al., 2010). Ces comportements reflètent une inaptitude des sujets à contrôler leurs pulsions et impactent ainsi gravement leur qualité de vie avec des répercussions familiales, sociales et économiques souvent dramatiques (Phu et al., 2014; Voon et al., 2009; Voon and Fox, 2007; Weintraub et al., 2015a; Weintraub et al., 2015b).

D'un point de vue comportemental, le jeu pathologique se caractérise par différentes activités telles que les paris hippiques ou sportifs, l'achat de ticket de loto ainsi que différents types de paris sur internet, mais également les jeux de casino avec une préférence marquée pour les machines à sous. Ces préférences nous enseignent que les patients atteints de cette pathologie s'engagent plus facilement dans les activités à gratification immédiate et qui ne nécessitent pas d'élaborer des stratégies complexes (Gallagher et al., 2007; Voon et al., 2009; Voon et al., 2011a).

L'hypersexualité inclue, quant à elle, des requêtes excessives et/ou inappropriées du conjoint ou partenaire sexuel, avec notamment une préoccupation permanente pour la pornographie, la masturbation et la paraphilie. Ces patients sont constamment en recherche de satisfaction, même après un orgasme, et ces pensées ou actes sexuels permanents peuvent

provoquer *in fine* de la frustration, mais également des conduites à risques pour assouvir ces pulsions (Bostwick et al., 2009; Mendez and Shapira, 2011; Solla et al., 2015; Solla et al., 2012).

Les achats compulsifs sont caractérisés par la nécessité d'acheter un nombre considérable d'objets, souvent inutiles, avec de sévères conséquences économiques et financières (McElroy et al., 1994; Voon et al., 2009; Voon and Fox, 2007).

L'hyperphagie boulimique est caractérisée par l'ingestion compulsive et anormale d'une quantité importante de nourriture sur une période prolongée. Il faut préciser que cette consommation excessive de nourriture n'est pas effectuée pour combler la sensation physiologique de faim, mais résulte plutôt d'un mal être psychobiologique qui s'accompagne fréquemment, chez le patient parkinsonien, d'une prise de poids non désirée (Nirenberg and Waters, 2006; Voon and Fox, 2007).

Au-delà de ces comportements, les TCI incluent également le « punding », décrit pour la première fois en 1972 chez des consommateurs d'amphétamine (Rylander, 1972) et étendu par la suite à l'ensemble des psychostimulants (Schiorring, 1981). Le punding est un ensemble de comportements stéréotypés caractérisés par une répétition excessive d'actions ou d'activités non dirigées vers un but précis (Evans et al., 2004). Ces comportements peuvent être simple comme la manipulation répétée d'objets ou beaucoup plus complexe comme par exemple la thésaurisation, le nettoyage, et même l'écriture compulsive ou encore l'engagement dans de longs monologues sans argumentation spécifique (Friedman, 1994; Lawrence et al., 2007; O'Sullivan et al., 2007).

Le syndrome de dysrégulation DAergique est un phénomène connexe aux TCI dans la MP, qui se caractérise justement par la présence de punding et une consommation compulsive du traitement DAergique de substitution, notamment la L-DOPA, bien au-delà des doses prescrites pour corriger les symptômes moteurs. Ce trouble se caractérise également par une perturbation de l'humeur, l'apparition de psychoses et d'épisodes maniaques, ainsi que de divers symptômes de sevrage lorsque le patient n'a plus accès à sa « drogue » (Bearn et al., 2004; Giovannoni et al., 2000; Lawrence et al., 2003).

Bien que l'évaluation des TCI soit variable en fonction des méthodes et échelles d'évaluation utilisées (Voon et al., 2006; Weintraub et al., 2006), l'étude multicentrique DOMINION effectuée sur 3090 patients parkinsoniens a permis d'estimer la prévalence des TCI à 13,6 % chez ces patients, dont 3,9 % d'entre eux qui présentaient au moins deux de ces

troubles comportementaux (Weintraub et al., 2010). Il est intéressant de noter que cette étude met en avant une prévalence plus forte chez les patients parkinsoniens traités par des agonistes des récepteurs DAergiques D₂/D₃, comme le ropinirole et le pramipexole (17,1 %) que chez ceux traités uniquement par de la L-DOPA (6,9 %). Cette prévalence des TCI, bien plus haute que celle observée dans la population générale, suggère que le traitement DAergique de substitution, et notamment les agonistes DAergiques, probablement en interaction avec la dégénérescence DAergique et une certaine vulnérabilité individuelle, pourrait faciliter l'émergence de comportements impulsifs et compulsifs dans la MP (Lim et al., 2008; Voon and Fox, 2007).

Il existe en effet certains facteurs de risque, comme être un homme, avoir un début de maladie précoce, ou encore présenter un historique personnel et/ou familial de consommation excessive d'alcool ou d'autres substances d'abus. Le développement de ces troubles semble également être associé à différents traits de personnalité, tels que la recherche de nouveauté, une tendance dépressive, mais surtout une très forte impulsivité (Ambermoon et al., 2011; Houeto et al., 2016; Isaias et al., 2008; Weintraub, 2008; Weintraub et al., 2010). En effet, au-delà d'expressions comportementales multiples, l'on retrouve au cœur des TCI une forte impulsivité, caractérisée par des actions rapides, sans planification adéquate, ni aucune pensée pour les conséquences négatives qu'elles peuvent entraîner, associée à une forte intolérance aux délais d'attente (Billieux et al., 2014; Eagle and Baunez, 2010; Voon et al., 2010; Weintraub et al., 2010). Cette caractérisation épidémiologique, non-exhaustive, des TCI chez les patients parkinsoniens sous traitement DAergique, met l'accent sur leurs ressemblances avec les individus ayant développé une addiction aux substances d'abus (Aarsland et al., 2009a; Aarts et al., 2012; Evans and Lees, 2004; Jentsch et al., 2014; Rabinak and Nirenberg, 2010). En effet, ces deux troubles présentent des similitudes psychologiques⁶, avec notamment une forte impulsivité (APA, 2013; Holden, 2001; Wareham and Potenza, 2010) et neurobiologiques (Aracil-Bolanos and Strafella, 2016; Boileau et al., 2007; Martinez et al., 2004; Martinez et al., 2005; Martinez et al., 2012; Payer et al., 2015; Steeves et al., 2009). A ce titre, le jeu pathologique a été classifié dans le chapitre « *Substance-*

⁶ Notamment décrit dans le DSM-5 comme un engagement continu dans des activités à risques en dépit des conséquences négatives qu'elles peuvent entraîner, une période de sevrage et différentes tentatives - souvent infructueuses - pour mettre fin à la consommation de la substance ou au maintien de l'activité (APA, 2013).

related and addictive disorders » du DSM-5, au côté des addictions aux substances (APA, 2013). Ainsi, les différentes caractéristiques neurobiologiques et psychobiologiques communes entre les TCI et les addictions aux substances ont permis l'introduction du concept d'addictions comportementales (Robbins and Clark, 2015; Yau and Potenza, 2015).

Cependant, à l'heure actuelle, la physiopathologie des TCI de la MP n'est toujours pas clairement établie et trois facteurs principaux sont avancés pour en expliquer l'étiopathogénie.

II. Hypothèses physiopathologiques et étiopathologiques du développement des TCI dans la MP

1. Rôle du traitement DAergique

Il semble que les traitements DAergiques soient un élément clé dans l'apparition des TCI chez les patients parkinsoniens (Moore et al., 2014; Voon et al., 2011a; Weintraub et al., 2010). Une étude clinique a effectivement montré que la fréquence d'apparition des TCI augmentait non seulement lorsque le patient était mis sous traitement DAergique mais qu'elle s'accroissait encore avec la durée du traitement. Ainsi, sur un total de 320 patients suivis pendant trois ans, la prévalence des TCI était de 8 % la première année, puis augmentait à 18 % la deuxième année, pour finir à 25 % la troisième année (Smith et al., 2016). Une autre étude longitudinale, effectuée sur une période de cinq ans, a montré que les TCI sont plus de deux fois plus fréquents chez les patients parkinsoniens ayant reçu des agonistes DAergiques au cours de l'année précédente et plus de quatre fois plus fréquents chez les utilisateurs quotidiens de ce traitement par rapport aux patients qui ne l'ont jamais utilisé (Corvol et al., 2018). Il est intéressant de noter que les patients parkinsoniens qui présentent des TCI sont sous des traitements DAergiques plus fortement dosés que la moyenne (Joutsa et al., 2012; Weintraub et al., 2010), et que la prévalence des TCI est plus importante chez les patients traités par du pramipexole ou du ropinirole, qui présentent une forte affinité pour les RD₃ (Dodd et al., 2005; Rizos et al., 2016; Seeman, 2015; Voon and Fox, 2007). Cet effet pro-impulsif du pramipexole a été observé chez des patients parkinsoniens dans une tâche d'intolérance au délai (Antonelli et al., 2014), mais également chez des volontaires sains qui

effectuaient plus de choix risqués - impulsifs - après une prise aiguë de ce même agoniste (Riba et al., 2008). De plus il faut préciser que l'émergence de TCI a également été associée à d'autres pathologies impliquant un traitement par des agonistes DAergiques (pour revue voir (Grall-Bronnec et al., 2018)), telles que le syndrome des jambes sans repos (Cornelius et al., 2010; Lipford and Silber, 2012; Voon et al., 2011b) ou l'hyperprolactinémie (Almanzar et al., 2013; Bancos et al., 2014). L'ensemble de ces résultats suggère donc un rôle prédominant des agonistes DAergiques dans le développement de comportements impulsifs.

Bien qu'une implication des RD₃ reste à démontrer, l'ensemble de ces données suggère que cet effet iatrogène des agonistes DAergiques sur le développement des TCI soit en partie médié par un surdosage de la voie mésolimbique (Houeto et al., 2016), qui présente justement une forte expression des RD₃ et qui est relativement préservée de la dégénérescence parkinsonienne dans les stades précoces de la maladie. Il a effectivement été observé, dans le striatum ventral de patients parkinsoniens avec TCI, une réduction de fixation des radioligands [¹¹C]-PHNO (Payer et al., 2015), et [¹²³I]-FP-CIT (Cilia et al., 2010) qui permettent de marquer respectivement les RD₃ ainsi que le DAT. Ces résultats suggèrent soit une augmentation basale du relargage de DA dans le striatum ventral de patients parkinsoniens avec TCI, soit une diminution d'expression possible des RD₃ et du DAT. La première hypothèse semble rétrospectivement confirmée par une étude menée par cette même équipe, dans laquelle des patients parkinsoniens atteints de jeu pathologique, sont soumis à un paradigme représentant les gains et les pertes d'argent possible après une nuit de sevrage. Chez ces patients, et en comparaison de patients parkinsoniens « contrôles » sans TCI, il a été observé une augmentation du relargage de DA dans le striatum ventral au cours de la tâche, reflétée par la diminution du marquage des RD₂/RD₃ [¹¹C]-raclopride (Steeves et al., 2009).

Ainsi, en condition physiologique, la présence de nouveaux stimuli et l'obtention de renforçateurs provoqueraient une augmentation phasique de la DA au sein de la voie mésolimbique, ce qui favoriserait l'apprentissage et les motivations incitatrices (« incentive motivation ») (Dagher and Robbins, 2009; Probst and van Eimeren, 2013). Cependant, chez les patients parkinsoniens, la surstimulation de cette voie par les traitements DAergiques augmenterait de manière pulsatile et transitoire le relargage de DA au niveau du striatum ventral, ce qui pourrait favoriser le développement de comportements impulsifs et compulsifs (Basar et al., 2010; Dagher and Robbins, 2009; Dalley et al., 2011).

2. Rôle de la dégénérescence DAergique

Bien que les comportements impulsifs et compulsifs soient aggravés sous agonistes DAergiques, il semble que les niveaux d'impulsivité soient globalement plus élevés chez les patients atteints de la MP que dans la population générale, et ce indépendamment du traitement. En effet, il a été montré que les patients parkinsoniens sans TCI effectuaient davantage de choix impulsifs - dans une tâche d'intolérance au délai, où ils ont le choix entre une petite récompense disponible immédiatement ou une plus grosse récompense disponible avec un délai d'attente - que chez des sujets contrôles, et que ce niveau d'impulsivité n'était pas réduit en absence de traitement DAergique (Milenkova et al., 2011). Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients parkinsoniens *de novo*, avant l'introduction du traitement DAergique (Al-Khaled et al., 2015). Ces études suggèrent donc que la perte de neurones DAergiques *per se* pourrait favoriser le développement de comportements impulsifs (Voon and Dalley, 2011). En effet, une étude préclinique faite chez des rats a montré qu'une lésion DAergique rétrograde effectuée par injection intra-striatale de 6-OHDA provoque une diminution de la préférence pour une récompense obtenue avec un délai dans une tâche d'intolérance au délai (Tedford et al., 2015). En revanche, aucun effet de la lésion n'est observé dans une tâche d'intolérance à l'incertitude (« probabilistic discounting »), dans laquelle les animaux doivent faire un choix entre une petite récompense obtenue de manière certaine et une plus grosse récompense dont la probabilité d'obtention diminue progressivement (Rokosik and Napier, 2012).

La perte de neurones DAergiques mésencéphaliques de la MP pourrait donc contribuer au développement de comportements impulsifs (Houeto et al., 2016).

3. Trait impulsif

Le traitement et la dénervation DAergique ne peuvent cependant expliquer à eux seuls le développement des TCI, puisque seulement 17 % des patients sous agonistes DAergiques présentent ce trouble (Weintraub et al., 2010). L'épidémiologie des TCI souligne effectivement le fait qu'il existe des variabilités interindividuelles importantes chez les patients parkinsoniens, avec une vulnérabilité accrue aux effets psychotropes des traitements

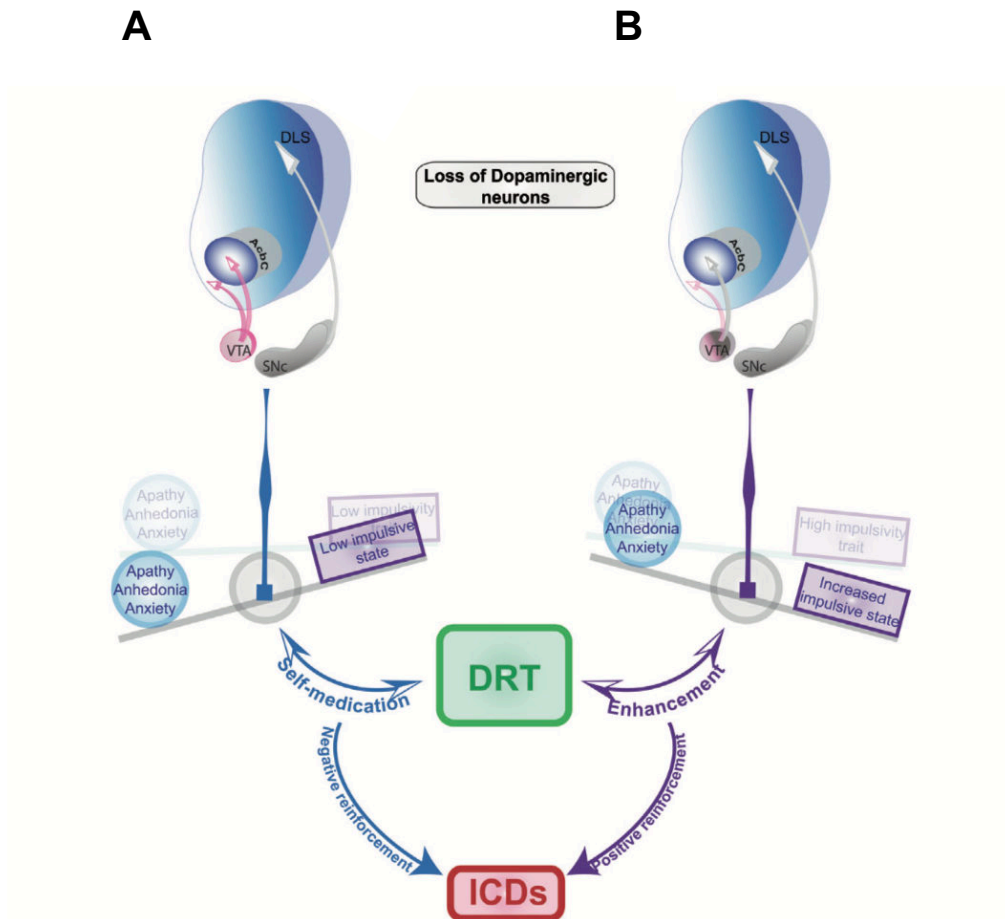


Figure 27 : Hypothèse étiologique du développement de TCI chez les patients parkinsoniens.

Les TCI peuvent représenter un état pathologique commun chez certains patients parkinsoniens vulnérables, où les facteurs de vulnérabilité interagissent avec les processus neurodégénératifs et facilitent le développement de comportements impulsifs. (A) La perte de neurones DAergiques de la voie nigrostriée favorise l'émergence de comportements d'apathie, d'anhédonie et d'anxiété corrigés en automédication par le traitement DAergique. Dans ce cas, la consommation abusive de ces traitements serait mûe, comme dans les addictions aux substances, par du renforcement négatif afin de soulager ces différents symptômes négatifs. (B) Chez d'autres patients vulnérables, une forte impulsivité pré-morbide pourrait faciliter le développement de comportements compulsifs par des mécanismes de renforcements positifs. DLS : dorsolatéral striatum; AcbC : nucleus accumbens core; VTA : ventral tegmental area; SNc : substantia nigra compacta; DRT : DA replacement therapy; ICDs : impulse control disorders. Adapté de Houeto et al., 2016.

DAergiques chez les patients atteints de TCI. Ainsi, un de ces facteurs de vulnérabilité pourrait être la présence d'un endophénotype impulsif.

En préclinique, il a par exemple été observé qu'une forte dose de pramipexole ne modifiait l'intolérance à l'incertitude dans une tâche de « probabilistic discounting » que chez les animaux « parkinsoniens » qui présentent un fort phénotype impulsif avant traitement (Holtz et al., 2016). De plus, des résultats similaires ont été observés dans un autre modèle rongeur de la MP - obtenu par injection d' α -synucléine dans la SNc - ainsi que leurs contrôles. Dans cette étude, les animaux hautement impulsifs présentent une impulsivité motrice accrue dans une tâche de renforcement différentiel (« DRL ») lorsqu'ils sont placés sous pramipexole (Engeln et al., 2016).

De manière intéressante, les animaux hautement impulsifs développent plus facilement des comportements compulsifs, évalués notamment par leur persévérance à rechercher de la cocaïne (Broos et al., 2012a), même lorsque chaque infusion de cette drogue est associée à un choc électrique, donc à une conséquence négative (Belin et al., 2008), ainsi que dans une procédure de polydipsie induite⁷ (« schedule induce polydipsia ») (Ansquer et al., 2014).

Il serait donc possible qu'une vulnérabilité initiale, liée à un fonctionnement spécifique du système DAergique mésolimbique et reflétée sur le plan comportemental par un phénotype impulsif, favorise l'apparition de comportements compulsifs, comme observé dans les TCI (Isaias et al., 2008).

D'après ce que nous venons de voir, il semblerait que le développement de TCI dans la MP puisse être attribué à l'interaction de trois différents facteurs. L'effet iatrogène du traitement *per se*, ou en combinaison de la dégénérescence DAergique pourrait induire une hyperactivité de la voie mésolimbique de par sa stimulation pulsatile et répétée. Additionnellement, cet effet pourrait être accru chez les individus avec un fort trait impulsif initial (**Figure 27**) (Houeto et al., 2016). Malheureusement, les données permettant d'appréhender l'implication de chacun de ces facteurs, ainsi que leurs interactions, restent limitées.

⁷ Dans la procédure de polydipsie induite, les rats reçoivent automatiquement une récompense toutes les 60 secondes. L'absence de contrôle du rat sur l'obtention de cette récompense est anxiogène et conduit chez certains d'entre eux au développement d'une consommation excessive et dangereuse d'eau, alors interprétée comme étant compulsive (Woods et al., 1993).

Chapitre 3 :

L'impulsivité, un concept au cœur des addictions comportementales

L'impulsivité est une entité multidimensionnelle, généralement considérée comme la tendance à exprimer des comportements excessifs et non planifiés, souvent effectués sans réfléchir aux conséquences négatives qu'ils peuvent entraîner (Billieux et al., 2014; Dalley et al., 2011; Eagle and Baunez, 2010). Ce construit psychologique joue un rôle essentiel dans la compréhension et le diagnostic de nombreux états psychiatriques et neurologiques, incluant notamment l'abus de substance(s) et les addictions comportementales (i.e les TCI) (Houeto et al., 2016; Perry and Carroll, 2008). A ce titre, l'impulsivité constitue, après la détresse émotionnelle, le critère le plus fréquemment mentionné dans le DSM-5 (APA, 2013), et a été intégrée dans les principaux modèles de la personnalité (Daruna and Barnes, 1993; Eysenck, 1967; Eysenck and Eysenck, 1975; Zuckerman and Link, 1968).

Une étape importante vers une conception à composantes multiples de l'impulsivité a été franchie par les psychologues Stephen Whiteside et Donald Lynam (Whiteside and Lynam, 2001), qui ont identifié 4 facettes de l'impulsivité :

(1) l'**urgence** définie comme la tendance à exprimer des réactions fortes dans un contexte émotionnel (positif ou négatif) intense;

(2) le **manque de préméditation**, défini comme la difficulté à considérer les conséquences d'un acte avant de s'y engager ;

(3) le **manque de persévérance**, défini comme la difficulté à rester concentré ou poursuivre une activité sur des tâches difficiles et/ou ennuyeuses ;

(4) la **recherche de sensations**, définie comme la tendance à rechercher l'excitation, « l'aventure » ainsi que par une ouverture aux nouvelles expériences et à la prise de risque ;

L'exacerbation de ces différents traits de personnalité participe à l'élaboration de deux formes majeures et distinctes d'impulsivité : l'impulsivité cognitive, également nommée impulsivité de choix, ainsi que l'impulsivité motrice également nommée impulsivité d'action (Dalley et al., 2011; Evenden, 1999). Dans ce chapitre, nous aborderons ces deux concepts ainsi que leurs substrats neurobiologiques respectifs.

A. L'impulsivité : un concept à deux visages

I. L'impulsivité cognitive

1. Définition de l'impulsivité cognitive

L'impulsivité cognitive peut se définir globalement comme une altération de la prise de décision (Antonelli et al., 2011; Jentsch et al., 2014). Ce déficit décisionnel peut notamment se caractériser par une incapacité à tolérer les délais de gratification, et par conséquent la préférence pour une récompense immédiate au dépend d'une récompense plus importante, mais obtenue avec un délai plus long (Wittmann and Paulus, 2008). Elle peut également être représentée par une prise de risque, par exemple en essayant d'obtenir une récompense plus grande mais avec une probabilité d'obtention moindre, que le patient connaisse explicitement le risque encouru ou non (Brand et al., 2004; Brand et al., 2006; Brand et al., 2007). Cette définition de l'impulsivité cognitive permet bien de souligner la faiblesse d'élaboration cognitive mise en œuvre lors du processus de choix qui provoque ainsi, par manque de planification, des décisions hâtives aux conséquences parfois regrettables.

2. Outil d'évaluation chez l'homme et opérationnalisation chez l'animal

Il existe de nombreux questionnaires pour évaluer les niveaux d'impulsivité chez les êtres humains. Nous pouvons citer parmi ceux-ci l'échelle d'impulsivité de Barratt, ou Barratt impulsiveness scale 11 (BIS-11), dans laquelle les individus doivent évaluer la fréquence à laquelle ils effectuent différents items quotidiens comme par exemple « j'agis sur un coup de tête » ou « je pense à l'avenir » (Billieux et al., 2014; Patton et al., 1995). Ces questionnaires ont pour objectif d'évaluer la façon d'agir et de réfléchir du sujet ainsi que de caractériser un trait impulsif en évaluant différentes capacités de contrôle de soi, et de planification. Cependant, certaines personnes peuvent mettre en œuvre une stratégie de mensonge pour biaiser volontairement ou involontairement cette évaluation. C'est pourquoi différentes tâches instrumentales ont été développées, afin de pouvoir mieux objectiver cette dimension du comportement. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons uniquement aux études

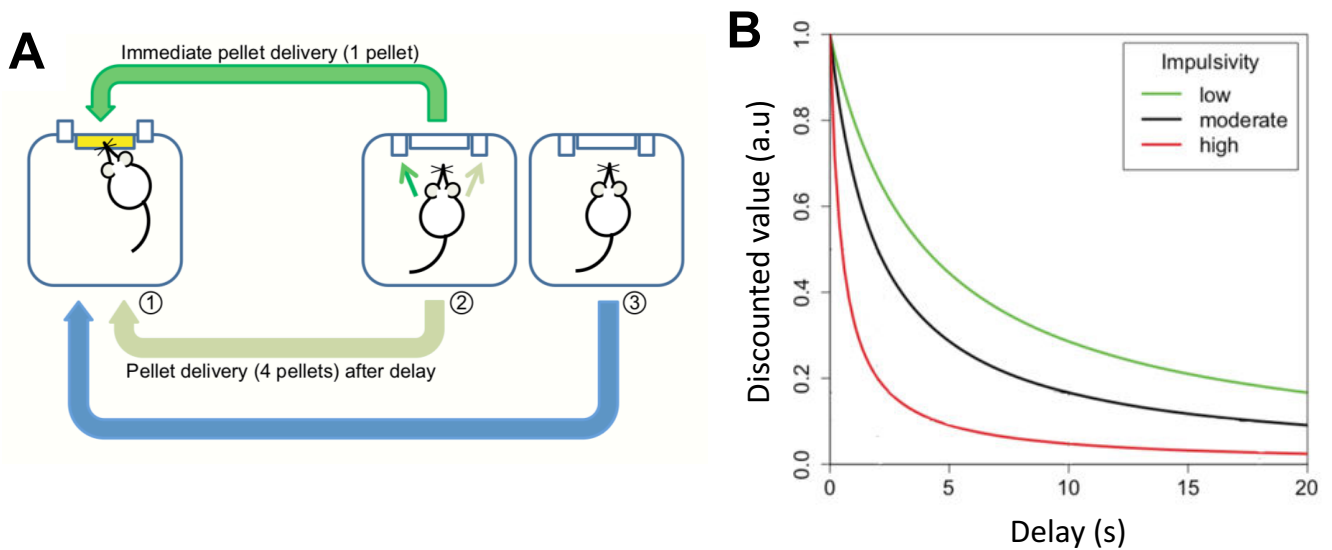


Figure 28 : Caractéristiques de la tâche d'intolérance au délai (delay discounting task).

(A) Représentation schématique de la tâche d'intolérance au délai. Dans cette version de la tâche, l'essai commence lorsque l'animal positionne son museau dans la mangeoire pour faire sortir les deux leviers (1). Un levier (à gauche) donne accès à une petite récompense (1 croquette de saccharose) immédiate (flèche verte), alors que l'autre (à droite) donne accès à une plus grosse récompense (4 croquettes de saccharose) avec un délai (flèche vert pâle) (2). Les omissions ne sont pas récompensées (flèche bleue) (3). L'impulsivité est évaluée par la préférence de la petite récompense immédiate. Adapté de Jupp et al., 2013. (B) Représentation de la valeur subjective d'une récompense en fonction du délai d'attente nécessaire à son obtention chez trois groupes de rats basement, moyennement et hautement impulsifs. Notez que l'impulsivité de ces différents groupes est inversement proportionnelle à l'aire sous leur courbe respective. Adapté de McClure et al., 2014.

effectuées *via* ces tâches instrumentales qui permettent de promouvoir des approches translationnelles avec les études précliniques.

a. Tâche d'évaluation de la sensibilité au délai

L'évaluation de choix impulsifs peut se faire par la tâche instrumentale d'intolérance au délai de gratification (ou « delay discounting task », DDT) (**Figure 28-A**) (Evenden and Ryan, 1996). Cette tâche évalue un mécanisme de prise de décision spécifiquement lié à la diminution plus ou moins importante de la valeur subjective attribuée à une récompense en fonction de son délai d'obtention. Ainsi, le sujet doit choisir entre deux récompenses de magnitude différente, dont l'une est petite mais disponible immédiatement, et l'autre plus importante mais disponible après un certain délai. Chez le rongeur, l'animal appuie sur un levier pour obtenir une petite récompense (par exemple une croquette de saccharose) immédiate, ou sur l'autre levier pour obtenir une plus grosse récompense (par exemple quatre croquettes de saccharose) de façon différée (Jupp et al., 2013a).

La représentation graphique de la préférence pour la grosse récompense en fonction du délai nécessaire à son obtention suit une fonction généralement hyperbolique, qui indique que la préférence subjective pour celle-ci décroît au fur et à mesure que son délai d'obtention augmente (Ainslie, 1975; Lane et al., 2003; Madden et al., 2003). Dans cette tâche, les individus impulsifs présentent une réduction de la valeur subjective de la plus grosse récompense, reflétée par une aire plus faible sous la courbe de préférence (**Figure 28-B**) (Wittmann and Paulus, 2008).

b. Tâche d'évaluation de la sensibilité à la prise de risque

Il existe différentes procédures d'évaluation de la prise de risque dans l'impulsivité cognitive en évaluant la prise de décision dans un contexte d'ambiguïté, c'est à dire avec une contingence non-explicite. Nous pouvons notamment citer la tâche de jeu « Iowa gambling task » dans laquelle les sujets ont accès à quatre piles de cartes (A, B, C et D), certaines cartes retournées par le joueur lui permettent de gagner de l'argent. Cependant, d'autres cartes retournées provoquent à l'inverse une perte d'argent, plus importante dans les piles A et B que dans les piles C et D (**Figure 29-A**). Les joueurs doivent ainsi obtenir le plus d'argent

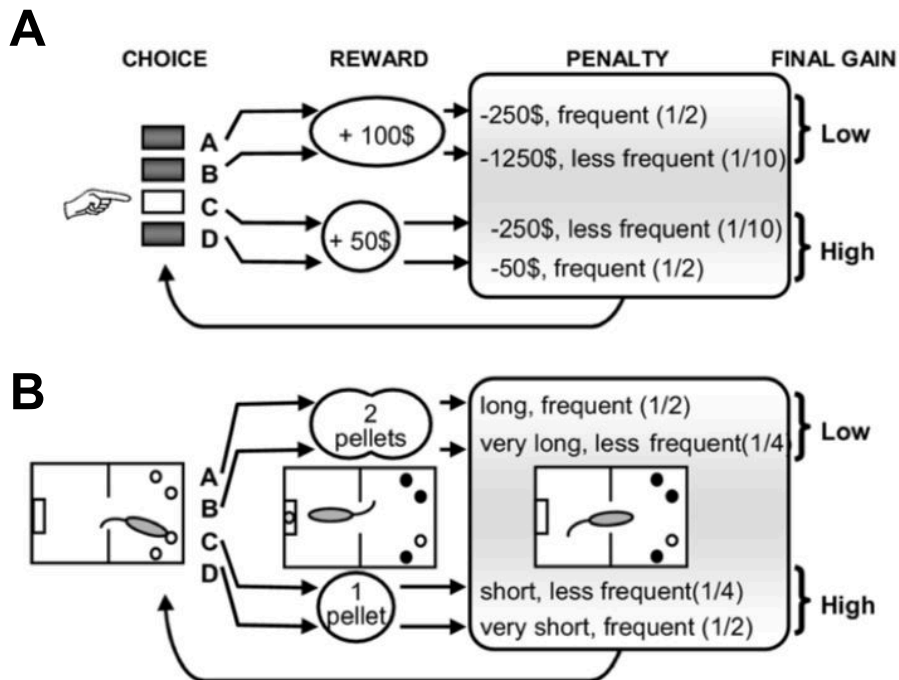


Figure 29 : Comparaison entre les tâches de jeu permettant d'évaluer les prises de risques chez les humains et les rongeurs.

(A) Tâche effectuée chez les humains où les sujets doivent choisir différentes cartes des piles A,B,C et D. Les cartes sont associées à différents gains et pertes potentiels, l'objectif étant ici de cumuler un maximum de gains et d'éviter les pertes. (B) Version chez le rongeur du paradigme décrit précédemment. L'animal doit placer son museau dans l'une des quatre ouvertures pour obtenir une récompense. Dans ces tâches, le choix pour les récompenses les plus importantes est systématiquement associé à des pénalités importantes, sous forme d'intervalles inter-essais plus ou moins longs, au cours desquels la récompense n'est pas accessible (pénalité), de telle sorte que l'option la plus avantageuse est de choisir la petite récompense associée à une plus faible pénalité. Adapté de Rivalan et al., 2009.

possible en limitant les pertes (Bechara et al., 1994; Bechara et al., 1997). Ce paradigme a également été adapté pour les rongeurs et nommé « rat gambling task ». Les animaux ont accès à quatre niches où ils doivent placer leur museau pour effectuer une réponse. Deux options sont défavorables (risquées) car elles permettent d'obtenir deux croquettes de saccharose mais avec des risques de pénalités importantes (long temps mort) et fréquentes. Deux autres options sont favorables (avantageuses) à long terme car, même si elles permettent d'obtenir moins de croquettes de saccharose, les pénalités sont plus courtes et moins fréquentes (**Figure 29-B**) (de Visser et al., 2011; Rivalan et al., 2009). Dans cette tâche, que ce soit chez l'humain ou le rongeur, l'impulsivité s'évalue par une plus grande préférence pour l'option « hauts gains et hauts risques » qui marque une prise de décision plus risquée, mais également faite dans « l'urgence » face à l'appât d'un gros gain potentiel.

Une autre tâche, plus simple, a été développée afin d'évaluer de façon plus directe la préférence d'une option risquée chez les animaux et individus impulsifs, la tâche de tolérance à l'incertitude (« probabilistic discounting task »). Les sujets ont ainsi le choix entre une grosse récompense incertaine et une plus petite récompense systématiquement obtenue. La préférence pour la récompense avec la plus forte magnitude diminue proportionnellement à sa probabilité d'obtention. L'impulsivité est donc ici évaluée par une préférence marquée pour la plus grosse récompense obtenue de manière incertaine (Green and Myerson, 2004; Jentsch et al., 2014; Rachlin et al., 1991).

II. L'impulsivité motrice

1. Définition de l'impulsivité motrice

Il est désormais établi que, dans certaines situations, des processus contrôlés d'inhibition doivent être mis en place en vue d'empêcher, d'interrompre ou de reporter la réalisation d'une réponse automatique ou dominante (Verbruggen and Logan, 2008). L'impulsivité motrice s'exprime par un déficit de ce contrôle inhibiteur, soit dans la difficulté à interrompre une action déjà initiée (« stopping impulsivity » ou impulsivité d'action), soit dans l'incapacité d'attendre avant de réaliser une action (« waiting impulsivity » ou impulsivité d'attente) (Jentsch et al., 2014).

2. Outil d'évaluation chez l'homme et opérationnalisation chez l'animal

a. L'impulsivité d'action

L'inhibition d'une réponse prépotente ou en cours de réalisation est le plus souvent évaluée par deux types de tâches : la tâche de « go/no-go » et la tâche de « stop-signal ».

Dans la tâche de « go/no-go », le participant doit s'empêcher d'appuyer sur une touche lorsqu'une cible spécifique est présentée sur l'écran d'un ordinateur. Ainsi, par exemple, des chiffres entre 1 et 9 sont présentés sur un écran, et le participant a pour consigne d'appuyer sur une touche le plus rapidement possible dès l'apparition d'un chiffre, sauf s'il s'agit du chiffre 3. Dans ce cas, il lui est demandé de s'empêcher de réaliser une réponse motrice prépotente (Helton, 2009). Ce paradigme a également été développé chez les rongeurs, où l'animal associe un stimulus visuel ou un son à une récompense (go), contrairement à un second stimulus qui n'est pas renforcé mais conduit à un temps mort (no-go). Il doit répondre le plus rapidement possible à un signal go et inhiber la réponse au signal no-go (Eagle et al., 2008). Dans cette tâche, l'impulsivité est évaluée par le nombre d'erreurs commises par le sujet, un nombre important d'erreurs étant indicateur d'une faiblesse des processus inhibiteurs et donc d'une forte impulsivité (Jentsch et al., 2014).

Dans la tâche de « stop-signal » (« stop signal reaction time task»), le participant doit répondre le plus rapidement possible à des stimuli *via* l'appui sur une touche. Toutefois, pour environ 25 % des essais, un signal « stop » est présenté avec un délai variable après la présentation du premier stimulus. Les participants doivent ainsi interrompre la réponse initiée. Cette procédure repose sur l'hypothèse que les processus d'inhibition et d'élaboration de la réponse motrice sont indépendants, avec un temps requis pour le processus d'inhibition plus court que pour celui nécessaire à l'élaboration d'une action. Ainsi, la difficulté à interrompre l'action motrice s'accroît lorsque la présentation du signal « stop » est tardive (proche de la fin de l'exécution de la réponse) (Eagle et al., 2008; Logan, 1994; Logan et al., 1984). Chez le rongeur, l'animal devra, de façon similaire, inhiber une réponse opérante rapide en cours d'exécution lors de la présentation du signal « stop » (Eagle and Robbins, 2003). Dans ce paradigme, l'impulsivité motrice est évaluée en quantifiant le temps de

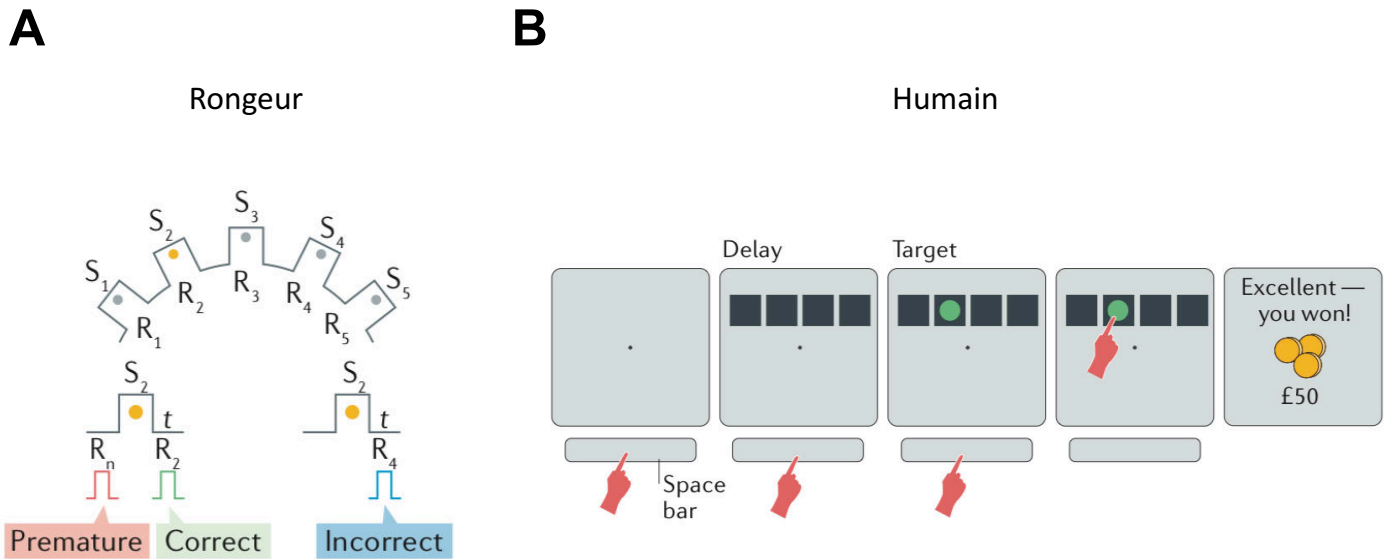


Figure 30 : Tâche de réaction en série à 5 choix permettant d'évaluer l'impulsivité motrice.

(A) Paradigme chez le rongeur de ce test. Les animaux sont entraînés à détecter un bref stimulus lumineux présent dans l'une des cinq ouvertures de la cage (S_1 - S_5). Ainsi si l'ouverture 2 est illuminée et que l'animal place son museau dans cette ouverture (R_2), il obtient une récompense. A l'inverse s'il place son museau dans l'ouverture R_4 , la réponse est incorrecte et aucune récompense ne lui est délivrée. Pour finir, une réponse faite avant la présentation du stimulus lumineux (R_n), est considérée comme prématurée, et définie comme de l'impulsivité motrice. (B) Même test effectué chez les humains mais avec seulement 4 choix possibles. Le sujet doit tout d'abord effectuer un appui sur une touche (« space bar ») puis, lorsque la cible apparaît, il doit appuyer sur l'écran tactile à l'endroit où s'affiche la cible pour obtenir de l'argent. L'impulsivité motrice est également évaluée par l'émission de réponses prématurées. Adapté de Dalley et Robbins, 2017.

réaction entre l'émission du signal « stop » et l'inhibition du mouvement, ainsi que par le pourcentage d'essais « stop » n'ayant pas pu être inhibés avec succès (Jentsch et al., 2014).

b. L'impulsivité d'attente

La tâche de 5 choix en série (« 5-choice serial reaction time task », ou 5-CSRTT) qui a été développée pour évaluer la capacité de maintien attentionnel des rats (**Figure 30-A**) (Carli et al., 1983; Robbins, 2002), ainsi que des humains (**Figure 30-B**) (Eliason and Richman, 1987), permet également d'évaluer la capacité d'un individu à attendre un signal avant d'émettre une réponse. En effet, Dans cette tâche, le sujet est entraîné à détecter un bref stimulus lumineux indiquant la cible (ouverture) dans laquelle il doit répondre afin d'être récompensé. Le délai d'attente avant l'apparition du stimulus lumineux est de 5 secondes. Si l'animal se trompe d'ouverture ou répond avant l'apparition du stimulus (réponse prématurée), une période de temps mort sans lumière et sans récompense se produit avant le début de l'essai suivant. Une fois que les performances du sujet sont stables, la durée de l'intervalle entre le début de l'essai et la présentation du stimulus lumineux est rallongé (passant alors chez le rat de 5 à 7 secondes) afin d'augmenter le recrutement des processus inhibiteurs. Les réponses prématurées évaluées au cours de cette tâche sont considérées comme un bon index d'impulsivité motrice (Jentsch et al., 2014).

Le test de renforcement différentiel (« differential reinforcement of low rate of responding » ou DRL) permet également d'évaluer l'impulsivité d'attente chez le rongeur (McGuire and Seiden, 1980). Dans cette procédure, les animaux obtiennent une récompense seulement s'ils effectuent une réponse (i.e un appui sur un levier) après l'écoulement d'un certain délai (en général 20 s après entraînement). L'impulsivité est ici évaluée par la fréquence des réponses faites prématurément et pour lesquelles aucune récompense n'est délivrée (Engeln et al., 2016; Jentsch et al., 2014). Cette procédure peut être une alternative intéressante à celle de réaction en série à 5 choix, cependant, il faut noter qu'une perception temporelle intacte de type « interval timing » est essentielle pour la bonne réalisation de la tâche afin que l'animal puisse estimer de façon correcte le délai à attendre avant de répondre.

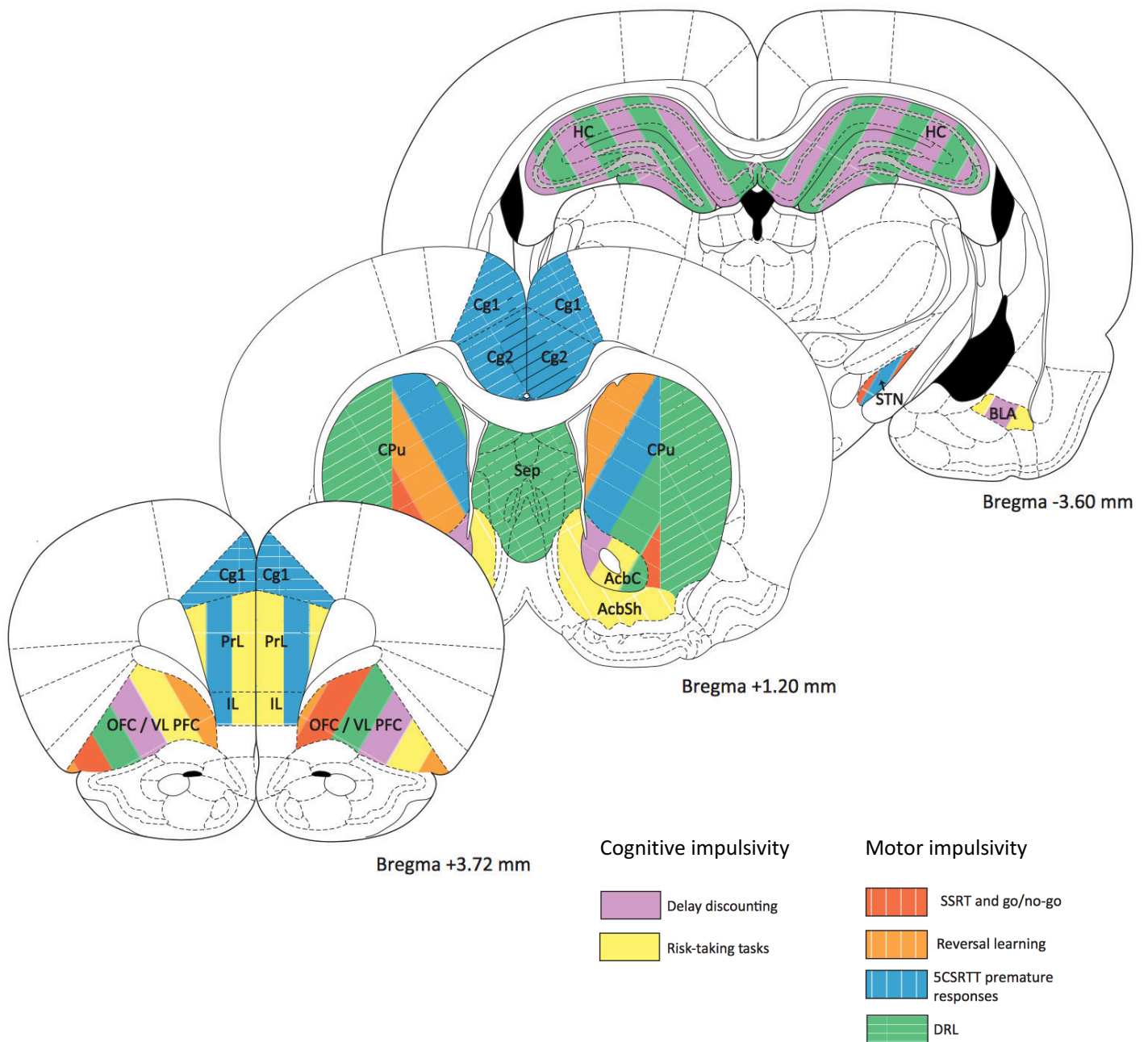


Figure 31 : Structures cérébrales des impulsivités cognitives et motrices.

Cg1/Cg2 : cortex cingulaires antérieur 1 et 2; PrL : cortex prélimbique; IL : cortex infralimbique; OFC : cortex orbitofrontal; Sep : septum; CPu : noyau caudé et putamen; AcbC : core du noyau accumbens; AcbSh : shell du noyau accumbens; HC : hippocampe; STN : noyau subthalamique. Adapté de Jentsch et al., 2014.

B. Les mécanismes neurobiologiques de l'impulsivité

De par leur importance dans mon travail doctoral, je me concentrerai dans cette partie sur la description de l'impulsivité cognitive et l'impulsivité motrice dite « d'attente ».

I. Structures cérébrales impliquées dans l'impulsivité

Alors que le striatum semble être une structure cruciale dans l'élaboration de comportement impulsifs, il agit cependant au sein d'un réseau complexe et étendu, n'incluant pas seulement les ganglions de la base, mais également des structures limbiques et corticales qui leur sont associées (**Figure 31**).

1. Circuits neuronaux de l'impulsivité cognitive

Il est intéressant de mettre en parallèle ici, les études faites sur différentes structures dans des tâches d'intolérance au délai et de tolérance à l'incertitude, afin d'évaluer si les mécanismes qui sous-tendent ces impulsivités sont similaires.

Il a été montré qu'une lésion excitotoxique du N.Acc core accroît la préférence pour une petite récompense immédiate dans une procédure d'intolérance au délai (Basar et al., 2010; Bezzina et al., 2007; Cardinal et al., 2001; da Costa Araujo et al., 2009; Pothuizen et al., 2005). Il semble que le core du N.Acc joue également un rôle dans la tolérance à l'incertitude. Une lésion ou une inactivation pharmacologique favoriserait en effet le choix pour une récompense plus risquée (Cardinal and Howes, 2005; Stopper and Floresco, 2011). Ces différentes études suggèrent donc que le N.Acc core joue un rôle majeur dans les processus de gratification différés et de comportements à risques (tolérance à l'incertitude). Son dysfonctionnement favoriserait ainsi l'apparition de choix impulsifs (**Figure 31**). Peu d'études se sont intéressées au rôle du N.Acc shell dans les mécanismes d'intolérance au délai, mais il semblerait que cette structure n'y soit pas impliquée (Pothuizen et al., 2005). Il s'avère cependant que cette structure possède un rôle dans les processus de prise de risque, notamment démontré par la diminution du choix pour une récompense associée à une plus

faible probabilité d'obtention lors de son inactivation pharmacologique (Stopper and Floresco, 2011), pour revue voir (Bailey et al., 2016; Basar et al., 2010).

Le N.Acc étant une structure intégratrice majeure d'informations provenant de différentes régions limbiques comme l'amygdale basolatérale, l'hippocampe ou le cortex préfrontal (Groenewegen et al., 1999), ces structures pourraient également jouer un rôle dans les processus impulsifs. Effectivement, une lésion excitotoxique de l'amygdale basolatérale (Winstanley et al., 2004) ou de l'hippocampe (Cheung and Cardinal, 2005; Rawlins et al., 1985) provoque, comme observé lors d'une lésion du N.Acc core, une augmentation de l'intolérance au délai ainsi que de prises de décisions risquées (Ghods-Sharifi et al., 2009). Ces deux structures pourraient notamment être impliquées dans la mémorisation des conséquences d'une décision et lui attribuer une valeur émotionnelle pour optimiser les décisions futures (Peters and Buchel, 2011).

Les études lésionnelles sur le rôle de l'OFC dans les processus impulsifs ont globalement mené aux mêmes observations, à savoir une exacerbation des choix impulsifs dans une tâche d'intolérance au délai (Mar et al., 2011; Mobini et al., 2002; Rudebeck et al., 2006), (mais voir (Winstanley et al., 2004)), et de la prise de risque (Pais-Vieira et al., 2007; Zeeb and Winstanley, 2011) (**Figure 31**). En lien avec les structures susmentionnées, et comme décrit dans le *Chapitre 1*, l'OFC serait majoritairement impliqué dans l'étape d'attribution d'une valeur au cours du processus de prise de décision. Bien que moins étudiés que l'OFC dans l'impulsivité cognitive, le mPFC ainsi que le cortex antérieur cingulaire ne semblent pas impliqués dans les processus d'intolérance au délai (Cardinal et al., 2001). En revanche, l'inactivation pharmacologique, transitoire du mPFC de rat par injection d'agonistes des récepteurs GABA_{A/B}, augmente les choix risqués (St Onge and Floresco, 2010).

D'autre part, il semble que le NST possède un rôle important dans les processus impulsifs. En effet, une lésion excitotoxique de cette structure chez des rongeurs permet de diminuer l'impulsivité de choix observée dans une tâche d'intolérance au délai (Uslaner and Robinson, 2006; Winstanley et al., 2005a). Sa stimulation à haute fréquence permet également de réduire les choix risqués chez le rongeur (Adams et al., 2017). A l'inverse, cette stimulation n'a pas montré d'effet dans une tâche d'intolérance au délai chez le patient parkinsonien (Bezzina et al., 2009; Evens et al., 2015; Seinstra et al., 2016). Cette différence pourrait s'expliquer par une diffusion du courant restreinte à l'aire motrice du NST chez l'homme, alors que la lésion

ou la stimulation affecte l'ensemble des territoires moteur, associatif et limbique chez le rongeur, ou par un effet qui n'est pas retrouvé dans un contexte de dénervation DAergique.

D'après ces différentes études, bien que l'intolérance au délai et la tolérance du risque fassent partie de l'impulsivité cognitive et partagent certaines similitudes sur le plan neurobiologique, il semble que ces deux phénomènes ne soient pas sous-tendus exactement par le même réseau neuronal.

2. Circuits neuronaux de l'impulsivité motrice

Différentes études lésionnelles suggèrent que l'impulsivité motrice, évaluée par l'émission de réponses anticipées/prématurées lors de l'augmentation de l'intervalle inter-essais dans une tâche de 5-CSRTT, serait médiée par un réseau neuronal différent de celui qui régit l'impulsivité cognitive, même si des chevauchements existent (**Figure 31**). Le N.Acc core semble ainsi impliqué, voire réguler, le contrôle de l'impulsivité motrice, en balance avec le shell (**Figure 31**) (Dalley and Robbins, 2017). En effet, de façon cohérente avec l'hypothèse d'une opposition fonctionnelle de ces deux structures, la stimulation cérébrale profonde du shell ou du core induit respectivement une augmentation et une diminution d'impulsivité (Sesia et al., 2008). D'autres arguments en faveur de cette hypothèse seront traités dans la partie suivante (*II. Rôle de la DA dans les processus impulsifs*). De façon similaire à l'impulsivité cognitive, l'hippocampe est également impliqué dans l'élaboration du contrôle inhibiteur, comme démontré par l'augmentation des réponses prématurées lors d'une lésion de cette structure (Abela et al., 2013).

Concernant les régions corticales, différentes approches lésionnelles ou pharmacologiques ont pu montrer que le mPFC (correspondant aux cortex infralimbique et prélimbique chez le rat) et le cortex cingulaire antérieur, mais non l'OFC, étaient fortement impliqués dans le contrôle de l'impulsivité motrice, toujours dans une tâche de 5-CSRTT (Chudasama et al., 2003; Muir et al., 1996; Murphy et al., 2005). De façon cohérente avec les connexions anatomiques existantes entre le mPFC et le DMS, une lésion excitotoxique de cette région striatale provoque également une augmentation d'impulsivité motrice (Rogers et al., 2001). De plus, il est intéressant de noter qu'une lésion du cortex insulaire antérieur

permet de réduire le nombre de réponses prématurées chez des animaux hautement impulsifs (Belin-Rauscent et al., 2016).

Le noyau subthalamique (NST) jouerait également un rôle pivot dans le contrôle de l'impulsivité motrice. En effet, sa lésion (Baunez and Robbins, 1997) ou sa stimulation cérébrale à haute fréquence chez le rat (Aleksandrova et al., 2013; Jahanshahi et al., 2015; Uslaner and Robinson, 2006) ou chez l'homme (Frank et al., 2007), exacerbe cette forme d'impulsivité.

II. Rôle de la DA dans les processus impulsifs

1. Le rôle modulateur de la DA dans l'impulsivité cognitive

De nombreuses études ont mis en évidence une implication du système DAergique dans la modulation des processus de l'impulsivité cognitive. Les psychostimulants tel que l'amphétamine (Adderall) ou le méthylphénidate (Ritalin) qui augmentent la concentration de DA dans la fente synaptique en inversant le fonctionnement du DAT (mais également de la NA en agissant sur son transporteur) sont paradoxalement prescrits en clinique pour lutter contre les troubles impulsifs dans certaines pathologies comme le trouble de l'attention avec hyperactivité (Safer et al., 1996). En préclinique, leur injection systémique chez des rats produit un effet anti-impulsif dans une tâche d'intolérance au délai (Broos et al., 2012b; Paterson et al., 2012; van Gaalen et al., 2006) (mais voir (Evdenden and Ryan, 1996)), ou dans un paradigme de prise de risque « rat gambling task » (Barrus and Winstanley, 2016).

La modulation de la fonction des RD conduit également à des modifications importantes de l'impulsivité cognitive. La modulation de la prise de risque, dans une tâche de tolérance à l'incertitude, par les RD₁ s'avère complexe car ils peuvent à la fois influencer la prise de risque (modifier l'aversion pour une récompense incertaine) et l'optimisation du choix (i.e., favoriser la grosse récompense incertaine quand ce choix reste avantageux (Cocker et al., 2012; Stopper et al., 2013)).

Le blocage des RD₂ par injection systémique d'étilclopride ou de L-745,870, ne modifie pas la prise de risque (Barrus and Winstanley, 2016; Cocker et al., 2012), ni les choix impulsifs au cours d'une tâche d'intolérance au délai (Koffarnus et al., 2011). De plus, dans cette même

étude, le traitement par un agoniste sélectif des RD₂, le sumanirole, ne produit aucun effet sur l'intolérance au délai (Koffarnus et al., 2011). Par contre, l'injection systémique de pramipexole (agonistes des RD₂/RD₃, préférentiels des RD₃), favorise le développement de choix impulsifs dans ce type de tâche (Koffarnus et al., 2011; Madden et al., 2010). Cet effet est également observé dans différents paradigmes de prise de risque, lorsque les animaux sont traités par injection systémique de ropinirole (Rokosik and Napier, 2012; Tremblay et al., 2017) et de pramipexole (Holtz et al., 2016; Johnson et al., 2011; Pes et al., 2017). Il serait donc possible que l'effet pro-impulsif de certains agonistes des RD₂/RD₃ se fasse par leur action préférentielle sur les RD₃.

Afin d'identifier plus précisément les structures clés dans l'expression de comportements impulsifs, certaines études ont modulé la neurotransmission DAergique au sein de ces régions. Ainsi la surexpression du DAT dans le core du N.Acc, *via* injection d'un vecteur viral, qui permet d'augmenter la recapture de la DA dans cette structure, exacerbe l'intolérance au délai dans une tâche de « delay discounting » (Adriani et al., 2009). Cependant, cet effet n'a pas été observé lors d'une réduction globale du tonus DAergique dans le N.Acc (incluant le core et le shell) par une approche lésionnelle (Winstanley et al., 2005b). Par ailleurs, l'équipe de Celeste Napier a pu observer une exacerbation de l'intolérance au délai de gratification (Tedford et al., 2015), mais pas de la tolérance au risque (Rokosik and Napier, 2012), chez des rats ayant reçu une lésion DAergique rétrograde *via* l'injection de 6-OHDA dans le striatum dorsal, suggérant ainsi une certaine implication du système DAergique nigrostrié dans le contrôle de l'impulsivité cognitive. Une étude pharmacologique a montré que l'injection intra accumbale de pramipexole, favorisait la prise de risque, mais pas lorsque cette injection était faite dans l'OFC (Zalocusky et al., 2016). De plus, il est intéressant d'observer que le blocage ou l'activation par infusion intra accumbale d'un agoniste (PD-128907) ou d'antagoniste (SB-277011A) ayant une forte affinité pour les RD₃ provoque respectivement une augmentation et une diminution des prises de risque (Barrus and Winstanley, 2016; Stopper et al., 2013).

L'ensemble de ces résultats suggèrent que la neurotransmission DAergique aurait un rôle déterminant dans la prise de décisions impulsives. Nous pouvons envisager qu'une diminution du tonus DAergique, par une action présynaptique de certains agonistes DAergiques sur les autorécepteurs RD₃, favoriserait le développement de l'impulsivité cognitive. Ceci serait cohérent avec l'impact pro-impulsif des lésions DAergiques striatales et le rôle anti-impulsif

de l'amphétamine.

2. Le rôle modulateur de la DA dans l'impulsivité motrice

La DA semble également jouer un rôle important dans le contrôle inhibiteur associé à l'impulsivité motrice, mais de manière plutôt opposée à ce que nous venons de voir pour l'impulsivité cognitive.

Ainsi, l'administration d'amphétamine par injection systémique ou intra-accumbale chez le rat augmente les réponses prématurées faites dans une tâche de 5-CSRTT (Pattij et al., 2007; van Gaalen et al., 2006), alors qu'une lésion DAergique du N.Acc induite par injection locale de 6-OHDA diminue ce nombre de réponses impulsives (Cole and Robbins, 1989). De manière cohérente avec des rôles opposés du core et du shell dans le contrôle de l'impulsivité, une lésion excitotoxique du core exacerbe l'impulsivité induite par l'amphétamine, alors qu'une lésion du shell bloque cet effet (Murphy et al., 2008).

Le blocage pharmacologique des RD_1 , intra-accumbale ou systémique, permet de réduire les réponses prématurées faites dans une tâche de 5-CSRTT (Pattij et al., 2007; van Gaalen et al., 2006). Il est intéressant de noter que cet effet est également observé lorsque ces antagonistes sont injectés dans l'OFC (Winstanley et al., 2010). La stimulation de ces récepteurs au sein du N.Acc, par un agoniste, exacerbe au contraire l'impulsivité motrice des animaux (Pezze et al., 2007), alors que leur stimulation dans le mPFC réduit les réponses prématurées (Chudasama and Robbins, 2004).

Dans une tâche de 5-CSRTT, il a été montré que l'injection intra-accumbale d'un antagoniste des RD_2/RD_3 , chez des animaux initialement hautement impulsifs, augmente l'impulsivité d'action lorsque l'injection est effectuée dans le shell du N.Acc, mais la diminue quand l'injection est faite dans le core (Besson et al., 2010). Ces résultats mettent une fois encore en lumière la relation duelle de ces deux sous-régions du N.Acc dans l'impulsivité d'attente. De façon cohérente, dans cette même tâche, l'infusion dans le core du N.Acc d'un agoniste des RD_2/RD_3 , le quinpirole, exacerbe l'émission de réponses prématurées et ce, uniquement chez les animaux hautement impulsifs (Moreno et al., 2013).

Différentes études de TEP ont montré un marquage plus faible des RD₂ et RD₃ dans le striatum ventral chez des animaux présentant une forte impulsivité motrice dans une tâche de 5-CSRTT (Caprioli et al., 2015; Dalley et al., 2007) . Une étude d'hybridation *in situ* a pu montrer plus précisément que la diminution d'expression des RD₂ était restreinte au shell du N.Acc et s'observait également au niveau de l'ATV, suggérant une diminution chez ces animaux des autorécepteurs et donc du rétrocontrôle négatif sur l'activité DAergique (Besson et al., 2013).

Les RD₂ et RD₃ au sein du striatum semblent donc jouer un rôle crucial dans les deux formes d'impulsivité, mais de manière distincte, suggérant que les mécanismes DAergiques impliqués dans l'impulsivité cognitive et motrice sont substantiellement différents.

III. Rôle de la noradrénaline et de la sérotonine dans l'impulsivité

De par leur innervation de régions cérébrales comme le mésencéphale, le striatum, ou encore le mPFC, ces deux systèmes de neurotransmission jouent également un rôle important dans le contrôle inhibiteur ainsi que la prise de décision en synergie avec le système DAergique (Dalley et al., 2008; Dalley and Roiser, 2012).

La majeure partie des études réalisées sur l'implication du système noradrénergique dans l'impulsivité ont été faites grâce à l'atomoxetine, un inhibiteur sélectif de la recapture de ce neurotransmetteur. L'augmentation de la concentration de noradrénaline par injection systémique d'atomoxetine a permis d'observer une diminution des réponses prématurées dans une tâche de 5-CSRTT (Ansquer et al., 2014; Broos et al., 2012b; Chamberlain et al., 2007; Robinson, 2012; Robinson et al., 2008). Son injection locale dans différentes structures cérébrales a permis de montrer que cet effet anti-impulsif est, au moins en partie, médié par son action sur le shell du N.Acc (Economidou et al., 2012). Il est intéressant de noter qu'un effet anti-impulsif similaire de l'atomoxetine a été retrouvé dans une tâche d'intolérance au délai chez le rat (Robinson et al., 2008; Sun et al., 2012) (mais voir (Broos et al., 2012b)).

De façon similaire, le rôle de la sérotonine a été largement étudié dans l'impulsivité d'attente. En effet, dans une tâche de 5-CSRTT, l'inhibition pharmacologique ou génétique -

par KO - du transporteur de la sérotonine réduit le taux de réponse prématurée dans une tâche de 5-CSRTT (Baarendse and Vanderschuren, 2012; Homberg et al., 2007), alors qu'une déplétion sérotoninergique (Harrison et al., 1997), ou l'activation des autorécepteurs inhibiteurs 5-HT_{1A} (Carli and Samanin, 2000) produit l'effet inverse. Globalement, des résultats similaires ont été obtenus dans des tâches d'intolérance au délai, où le blocage pharmacologique du transporteur de la sérotonine provoque une diminution d'impulsivité (Darna et al., 2015), alors que des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} injectés en systémique favorisent les choix impulsifs (Winstanley et al., 2005b; Yates et al., 2014). Il est intéressant de noter que chez l'humain, une déplétion sérotoninergique n'a pas d'effet sur l'intolérance au délai mais favorise au contraire les comportements d'impulsivité motrice dans une tâche de réaction en série à 4 choix (Worbe et al., 2014).

Bien que plus d'études soient nécessaires, il est frappant de constater que, contrairement à la DA, la NA et la 5-HT peuvent influencer l'impulsivité cognitive et motrice de la même manière. Ainsi il semble globalement que ces niveaux d'impulsivité soient inversement proportionnels au tonus de ces neurotransmetteurs.

IV. Mécanismes moléculaires de l'impulsivité

De nombreuses études neuropsychopharmacologiques ont donc permis de mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux impulsivités. Mais étonnamment, peu d'entre elles se sont intéressées aux mécanismes moléculaires qui y sont associés. Ces mécanismes représentent pourtant une clé indispensable à la compréhension des mécanismes de l'impulsivité à l'échelle neuronale, et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques potentiellement pertinentes pour les différentes pathologies psychiatriques qui leur sont associées, telles que les addictions comportementales ou aux drogues.

Parmi les différents facteurs de transcription, Δ FosB est obtenu par épissage alternatif du gène *fosB*, et est connu pour jouer un rôle central dans le développement des processus récompensants et addictifs (Nestler, 2008). Le groupe d'Eric Nestler avec Catherine Winstanley a montré chez des rats et dans une tâche de 5-CSRTT, que la surexpression de Δ FosB dans l'OFC exacerbait l'augmentation de

l'impulsivité d'attente induite par le sevrage à la cocaïne (Winstanley et al., 2009). Il est intéressant de noter que cette augmentation de Δ FosB a également pu être observée par western blot sur des lysats de striatum dorsal de rats ayant subi une dénervation DAergique *via* une lésion 6-OHDA (Doucet et al., 1996). Or, nous avons vu précédemment que la perte d'innervation DAergique du striatum dorsal pouvait favoriser le développement de l'impulsivité cognitive (Tedford et al., 2015). Il serait donc possible qu'une transcription anormale de ce facteur favorise le développement de comportements impulsifs, notamment au travers d'une plasticité synaptique anormale (Kelz et al., 1999; Robison and Nestler, 2011). Zif268 est un autre facteur de transcription qui a également été associé à une plasticité synaptique aberrante suite à l'exposition chronique à la cocaïne (Knapska and Kaczmarek, 2004; Valjent et al., 2006). Il a été observé par hybridation *in situ*, que des rats hautement impulsifs dans une tâche de 5-CSRTT présentaient une augmentation des niveaux d'ARNm de Zif268 dans le N.Acc et le striatum dorsal, mais également dans les cortex IL, PL, OF et cingulaire (Besson et al., 2013) ainsi qu'une diminution de son expression au niveau du cortex insulaire (Belin-Rauscent et al., 2016).

Ces quelques études suggèrent donc que l'émergence de phénotypes comportementaux impulsifs pourrait être corrélée à une plasticité synaptique striatale et corticale anormale, ce qui nous amène à nous intéresser à l'étude de la voie de signalisation mTOR, un acteur critique de la plasticité synaptique et qui, comme nous avons pu le voir au *Chapitre 1*, agit comme un effecteur important de la signalisation DAergique.

Chapitre 4 :

La voie de signalisation mTOR

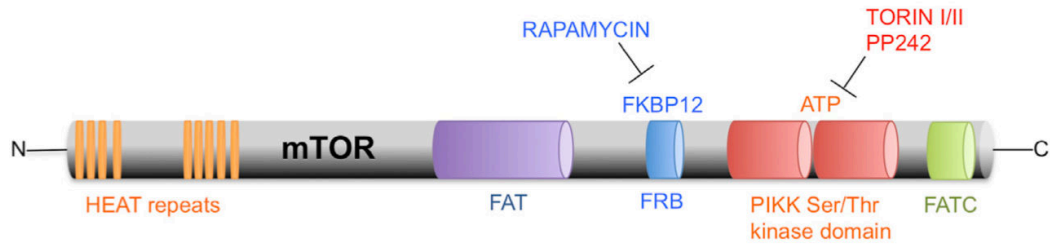
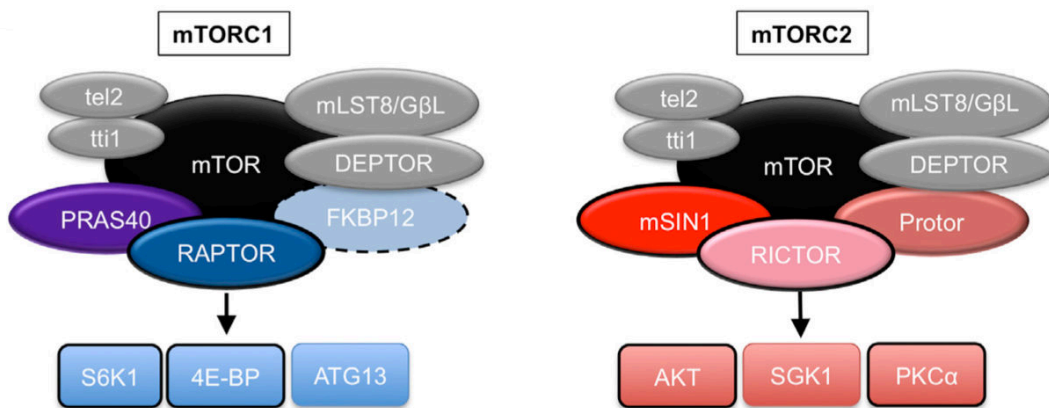
A**B**

Figure 32 : Composition des complexes mTORC1 et mTORC2.

(A) Représentation de la protéine mTOR. (B) Représentation des complexes mTORC1 et mTORC2. La bordure noire autour des protéines indique qu'elles ont été largement étudiées dans le système nerveux. La ligne pointillée autour de FKBP12 indique que cette protéine est un composant facultatif du complexe mTORC1. Adapté de Lipton et Sahin, 2014.

A. Généralités sur les voies de signalisation mTOR

La protéine « mammalian ou mechanistic target of rapamycin » (mTOR) est une sérine thréonine kinase, interagissant avec d'autres protéines pour former deux complexes mTOR complex 1 (mTORC1) et 2 (mTORC2). Ces deux complexes sont constitués du même site catalytique mTOR, mais aussi de la protéine G β L (également connue sous le nom mLST8) (Jacinto et al., 2004), ainsi que de la protéine DEPTOR (domaine d'interaction DEP avec mTOR) (Peterson et al., 2009) et du complexe Tti1/Tel2 (Kaizuka et al., 2010). En revanche, les autres constituants protéiques sont propres à chaque complexe (**Figure 32**). Ces deux complexes ont également une sensibilité différente à la rapamycine (mais voir (Zhu et al., 2018)), ne sont pas activés par les mêmes acteurs cellulaires en amont, et agissent sur des effecteurs différents en aval (pour revue voir (Laplane and Sabatini, 2012; Lipton and Sahin, 2014)).

Le complexe mTORC1 se caractérise par la présence de raptor – protéine régulatrice associée à mTOR (Hara et al., 2002; Kim et al., 2002) – et PRAS40 – proline-rich Akt substrate 40kDa – (Sancak et al., 2007; Wang et al., 2007b). FKBP12 est également une protéine pouvant interagir avec mTORC1 – sur le site FKBP12-binding domain (FRB) – et en inhiber la fonction si elle est liée à de la rapamycine, l'inhibiteur de ce complexe qui a donné son nom à la protéine mTOR (Chen et al., 1995; Loewith et al., 2002; Stan et al., 1994). (**Figure 32**). Le complexe mTORC1 joue un rôle crucial dans les processus cellulaires de synthèse protéique, de prolifération et d'autophagie (Lipton and Sahin, 2014; Ma and Blenis, 2009).

Le complexe mTORC2 regroupe quant à lui la protéine mSin 1 (« mammalian stress-activated map-kinase interacting protein 1 ») (Jacinto et al., 2006), la protéine rictor (« rapamycin-insensitive companion of mTOR ») (Jacinto et al., 2006; Sarbassov et al., 2004), et protor 1/2 (« protein observed with rictor 1 and 2 ») (Pearce et al., 2007). Contrairement à l'hypothèse initialement formulée sur le fonctionnement de ce complexe, il semble que mTORC2 puisse être sensible à la rapamycine lors de traitements prolongés (Jacinto et al., 2004; Sarbassov et al., 2006). Ceci pourrait potentiellement s'expliquer par une interaction directe de la rapamycine avec la protéine mTOR au niveau du site FRB, lors d'une exposition prolongée (Yang et al., 2013). La voie de signalisation mTORC2 est notamment impliquée dans

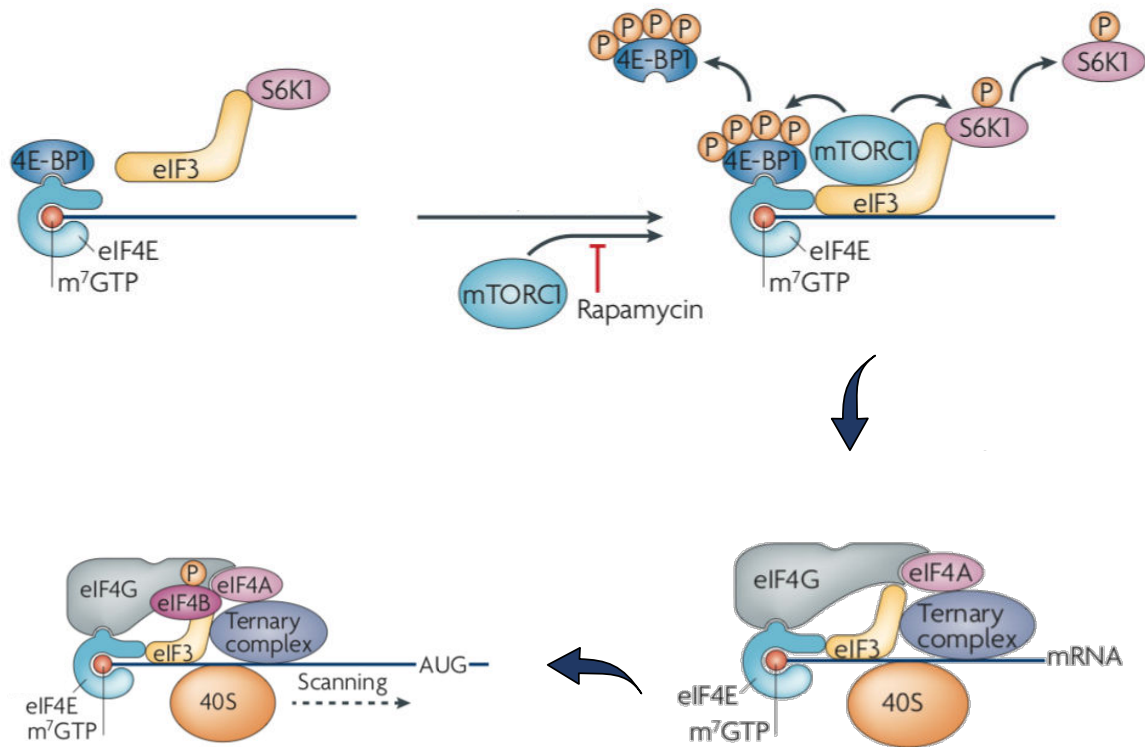


Figure 33 : Régulation de l'initiation de la traduction.

Le recrutement de la petite sous-unité ribosomale (40S) à l'extrémité 5' de l'ARNm, est une étape cruciale et limitante de la traduction. Une fois phosphorylée par mTORC1 sur le site Thr389, p70S6K se dissocie de eIF3. Le complexe mTORC1-eIF3 s'ancre ensuite à l'extrémité 5' de l'ARN pour phosphoryler 4E-BP sur les sites Thr37/46, Ser65 et Thr70, et permettre ainsi sa dissociation de eIF4E. L'accessibilité de eIF4E permet ensuite la formation du complexe de traduction contenant la petite sous-unité ribosomale, eIF4A, eIF4G, eIF3, du complexe ternaire et eIF4B phosphorylée par la p70S6K. eIF : facteur eucaryotique d'initiation de la traduction; m⁷GTP : coiffe de 7-méthylguanosine; S6K1 : protéine p70S6 kinase. Adapté de Ma et Blenis, 2009.

l'organisation du cytosquelette, ainsi que dans la survie cellulaire (Sarbasov et al., 2004; Sarbasov et al., 2006).

B. Fonctions neuronales de la signalisation mTOR

I. Rôles de la voie mTORC1 dans la synthèse protéique

La voie mTORC1 régule la traduction de l'ARNm par phosphorylation de ses protéines effectrices directes, p70S6K 1/2 (« p70 ribosomal S6 protein kinases 1 and 2 ») et 4E-BP (« 4E-binding proteins ») (Hay and Sonenberg, 2004; Ma and Blenis, 2009). La spécificité de ces substrats est définie par leur interaction avec la protéine raptor au sein du complexe mTORC1.

En effet, l'initiation des ARNm en leur extrémité 5' est contrôlée par l'état de phosphorylation de ces deux protéines (**Figure 33**). Une fois phosphorylée par mTORC1 sur le résidu Thr389, la protéine kinase p70S6K1 va se dissocier de eIF3, ce qui va permettre à cette dernière de s'associer à mTORC1 et de s'ancrer à l'extrémité 5' de l'ARNm cible (**Figure 33**) (Holz et al., 2005; Ma and Blenis, 2009; Martin and Blenis, 2002). Ce recrutement de mTORC1 va permettre de phosphoryler 4E-BP (notamment l'isoforme 2, majoritaire dans le cerveau) sur les sites Ser65 et Thr70, provoquant ainsi sa désolidarisation de eIF4E et la formation du complexe de traduction eIF4F, « eukaryotic initiation factor 4F », composée des protéines eIF4G et eIF4A autour de eIF4E (Richter and Sonenberg, 2005) et responsable de l'initiation de la traduction (Ma and Blenis, 2009; Richter and Sonenberg, 2005).

mTORC1 contrôle également l'étape de traduction par phosphorylation de la protéine kinase p70S6K 1/2 sur le résidu Thr389, localisée à l'extrémité C-terminale des kinases. Une fois activées, ces kinases vont se dissocier de eIF3 pour phosphoryler notamment eIF4B (eukaryotic initiation factor 4B) et compléter ainsi la formation du complexe de traduction (Holz et al., 2005; Ma and Blenis, 2009; Martin and Blenis, 2002).

Les kinases p70S6K 1/2 permettent également la phosphorylation de la protéine ribosomale S6 (rpS6) (Fenton and Gout, 2011). Cette protéine est un composant de la petite sous-unité ribosomale 40 S, qui sera recrutée par le complexe eIF4F pour initier la traduction (**Figure 33**). Cette protéine possède cinq sites de phosphorylation sur les sérines 236, 235, 240,

244 et 247, qui sont d'ailleurs phosphorylées dans cet ordre précis (pour revues détaillées voir (Biever et al., 2015a; Meyuhas, 2015)).

L'état de phosphorylation de p70S6K 1/2 et de 4E-BP2, ainsi que de la protéine rpS6 est communément utilisé comme marqueur d'activité neuronale ainsi que de la voie mTORC1 (Meyuhas, 2015).

II. Rôle de la voie mTORC2 dans la dynamique du cytosquelette d'actine

Le complexe mTORC2 a pour fonction clé de réguler la polymérisation du cytosquelette d'actine par des mécanismes récemment clarifiés (Cybulski and Hall, 2009; Jacinto et al., 2004; Laplante and Sabatini, 2012; Sarbassov et al., 2004). Chez des souris KO conditionnel pour la protéine rictor, il a été observé une diminution de l'actine fibrillaire et une augmentation de la quantité d'actine globulaire (Huang et al., 2013). Il semble que rictor régule indirectement la polymérisation de l'actine par phosphorylation de deux facteurs, la cofiline et la protéine kinase PAK, ce qui prévient leur action de dépolymérisation de l'actine fibrillaire, et permet ainsi de déplacer l'équilibre polymérisation/dépolymérisation en faveur de la polymérisation (Cingolani and Goda, 2008; Huang et al., 2013; Lamprecht and LeDoux, 2004).

III. Rôle des voies mTOR dans la plasticité synaptique – Implications physiopathologiques

Les phénomènes de plasticité synaptique tels que la potentialisation à long terme (« long term potentiation », ou LTP) et la dépression à long terme (« long term depression », ou LTD) – tous les deux considérés comme les bases neuronales de la mémoire à long terme – requièrent une synthèse protéique importante et semblent donc dépendants de la voie mTORC1 (Costa-Mattioli et al., 2009; Kandel, 2001). En effet, l'inhibition pharmacologique par la rapamycine (Tang et al., 2002) ou pharmacogénétique (chez des souris hétérozygotes *mTOR*^{+/-} traitées par une très faible dose de rapamycine) (Stoica et al., 2011) de la voie mTORC1, bloque la LTP et la formation de mémoire à long terme. De façon similaire, le KO de 4E-BP2 entraîne un dysfonctionnement des processus de LTP et LTD, qui se traduit comportementalement par des déficits cognitifs et affectifs (Banko et al., 2007; Banko et al., 2005).

Au-delà de la synthèse protéique, les processus de LTP et la LTD s'accompagnent respectivement par une polymérisation et une dépolymérisation du cytosquelette d'actine au niveau des épines dendritiques (Cingolani and Goda, 2008). De récentes études montrent que le complexe mTORC2 jouerait un rôle important dans la plasticité synaptique en régulant la dynamique du cytosquelette d'actine et la structure des épines dendritiques (Huang et al., 2013; Thomanetz et al., 2013). Ainsi, des souris KO conditionnelles pour rictor, protéine du complexe mTORC2, présentent des déficits de LTP et de mémorisation (Huang et al., 2013). Dans cette même étude, le rétablissement de la polymérisation de l'actine par action de la jaspalakinolide sur les tranches de cerveau, permet de rétablir la LTP (Huang et al., 2013).

Les deux complexes mTOR joueraient donc un rôle complémentaire et pivot dans les processus de plasticité synaptique, en agissant respectivement sur la synthèse protéique et la dynamique du cytosquelette d'actine. Dès lors, il n'apparaît pas surprenant que la voie mTOR puisse être impliquée dans des pathologies associées à des dysfonctionnements synaptiques.

C. Implications de la voie mTORC1 dans les dyskinésies au cours de la MP

Le traitement chronique à la L-DOPA donné au patient parkinsonien pour traiter les symptômes moteurs de la MP, produit au long cours, chez environ 80 % des patients, des mouvements anormaux et involontaires appelés dyskinésies (Bastide et al., 2015). Différentes études cellulaires et électrophysiologiques suggèrent que ces dyskinésies pourraient être sous-tendues par une plasticité synaptique anormale, notamment au niveau striatal (Calabresi et al., 2015; Fieblinger and Cenci, 2015; Richter and Sonenberg, 2005) et impliquer mTORC1 (Klann, 2009). Par exemple, le développement de mouvements anormaux induits par de la L-DOPA chez des souris ayant reçu une injection de 6-OHDA unilatérale dans le striatum, est associé dans cette structure à une augmentation de l'activité de la voie mTORC1, reflétée par l'augmentation de phosphorylation de ses effecteurs, les protéines kinases p70S6K 1/2, ainsi que les protéines rpS6 et 4E-BP (Santini et al., 2009). De façon concordante, l'injection en systémique de rapamycine provoque une diminution de phosphorylation des différents effecteurs de mTORC1 et une réduction concomitante des comportements moteurs anormaux induits par la L-DOPA (Santini et al., 2009). Ces travaux ont ensuite été confirmés

dans une autre étude utilisant un modèle rat de lésion 6-OHDA unilatérale du striatum, où le traitement des animaux lésés par le temsirolimus, un inhibiteur de la voie mTORC1 dérivé de la rapamycine, permet de normaliser le niveau de phosphorylation de la protéine rpS6 et de réduire drastiquement les mouvements anormaux induits par la L-DOPA (Decressac and Björklund, 2013). Pour finir, il semblerait que cet effet de la L-DOPA sur la voie mTORC1 soit spécifique des MSN-RD₁⁺, puisque l'augmentation de phosphorylation de ces effecteurs n'est observée que dans les neurones striataux exprimant les RD1 (Santini et al., 2009).

Ces résultats sont particulièrement intéressants au regard de la phénoménologie des TCI décrite précédemment, qui serait en partie induits par les traitements DAergiques de substitution. Certaines similitudes entre ces deux effets secondaires du traitement DAergiques ont même poussé certains auteurs à proposer très tôt, que les TCI pourraient être l'équivalent sur le plan psychique des dyskinésies (Agid et al., 1984b).

D. Implications de la voie mTORC1 dans les processus addictifs

De récentes études ont montré que des comportements tels que la recherche et la consommation de drogues pouvaient être sous-tendus par l'activation anormale de la voie mTORC1 (Neasta et al., 2014; Santini and Klann, 2011).

L'équipe de Dorit Ron a effectivement mis en évidence une augmentation de phosphorylation du site Thr 389 de la protéine p70S6K et des sites Thr 37/46 de 4E-BP dans le N.Acc de souris ayant reçu quotidiennement des injections intra-péritonéales d'éthanol, ainsi que dans un modèle de consommation excessive d'alcool, chez le rat (Neasta et al., 2010), (voir également (Beckley et al., 2016; Laguesse et al., 2017)). De plus, il semblerait que l'activation excessive de cette voie cellulaire induise une plasticité synaptique aberrante, notamment révélée en électrophysiologie sur tranche par l'augmentation du ratio AMPA/NMDA dans les MSN-RD₁⁺ du N.Acc (Beckley et al., 2016), mais également en western blot par l'augmentation d'expression de protéines marqueurs de la plasticité synaptique, telles que GluA1, Homer et PSD-95 (Beckley et al., 2016; Neasta et al., 2010). En outre, l'inhibition de la voie mTORC1 par injection systémique ou intra accumbale de rapamycine permet de réduire la consommation excessive d'alcool dans une procédure de choix entre deux bouteilles, ainsi que la recherche d'alcool (Neasta et al., 2010). Cet effet pourrait être

médié par des processus de mémorisation et de reconsolidation des stimuli environnementaux associés à la drogue et avoir par conséquent une implication importante dans les phénomènes de rechute (Barak et al., 2013).

De façon similaire, l'autoadministration de cocaïne induit une augmentation de l'activité de la voie mTORC1 dans le N.Acc (Gao et al., 2017; James et al., 2014; James et al., 2016; Wang et al., 2010). Cet effet pourrait également être médié par les RD₁, car l'administration d'un antagoniste des RD₁ permet de bloquer l'augmentation de phosphorylation de 4E-BP et rpS6 induite par la cocaïne (Sutton and Caron, 2015). Le blocage pharmacologique de la voie mTOR par injection systémique ou intra accumbale de rapamycine permet, comme pour l'alcool, de diminuer les performances des animaux dans des tâches d'autoadministration (James et al., 2014; James et al., 2016; Wang et al., 2010). Cette augmentation d'activité de la voie mTORC1 a également été retrouvée chez le rongeur suite à un traitement chronique de méthamphétamine (Huang et al., 2018), mais pas pour l'amphétamine (Biever et al., 2017).

L'ensemble de ces études suggère que les addictions aux substances d'abus et les dyskinésies dans la MP partageraient certains mécanismes communs. Pourtant, aucune étude ne s'est encore intéressée à la possible implication de la voie mTORC1 dans les TCI, alors qu'ils se retrouvent à l'intersection de ces deux domaines.

PROBLEMATIQUE
ET OBJECTIFS DE TRAVAIL

Au cours des dernières années, l'ensemble des études réalisées sur les troubles du contrôle des impulsions dans la MP n'a pu établir clairement les facteurs responsables de leur apparition. Bien que trois facteurs potentiels majeurs, la perte de neurones DAergiques, l'effet du traitement DAergique et un endophénotype impulsif, soit mis en avant, leur implication respective et leur interaction reste à déterminer. De plus, aucune étude n'a encore identifié de marqueurs moléculaires, responsables de ces comportements impulsifs, ce qui pourrait pourtant constituer une approche intéressante afin de contrecarrer les effets indésirables des traitements DAergiques sur le plan comportemental.

C'est au cœur de cette problématique que s'ancrent mes travaux de thèse, dont l'objectif principal a été d'identifier certains mécanismes responsables du développement de comportements impulsifs dans un modèle rongeur des troubles non moteurs de la MP. Ce travail doctoral s'articule autour de trois objectifs principaux :

Objectif 1 : Evaluer si une dénervation DAergique partielle et bilatérale de la voie nigrostriée, avec ou sans adjonction d'un traitement chronique au pramipexole, favorisait le développement d'une forte impulsivité cognitive (évaluée dans deux paradigmes différents d'intolérance au délai). Etudier ensuite les modifications d'expression des récepteurs DAergiques D₂/D₃ dans le striatum, ainsi que celles de la voie mTORC1 sous-jacente, associées à ces comportements ;

Objectif 2 : Etudier l'impact d'un traitement chronique au pramipexole sur l'impulsivité motrice dans une tâche de réaction en série à 5 choix, puis observer les modifications d'expression des récepteurs D₁ et D₂ au niveau striatal et mésencéphalique pour le RD₂ ;

Objectif 3 : En lien avec les deux axes précédents, toutes ces expériences ont été réalisées de manière longitudinale afin de déterminer l'endophénotype impulsif de chaque rat, nous permettant ainsi d'étudier son interrelation avec la perte de neurones DAergiques et la réponse au traitement DAergique.

MATERIEL & METHODES

A. Animaux

Les expériences ont été réalisées sur des rats mâles Sprague-Dawley (Janvier, France) âgés de 5 semaines (environ 300-320 g) au début des expérimentations et de 12 semaines (environ 430-450 g) au moment de la chirurgie lésionnelle. Les animaux ont été stabulés dans des cages individuelles, et maintenus dans une animalerie thermostatée ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) en cycle jour/nuit de 12 h (phase lumineuse de 7 h à 19 h). L'ensemble des animaux a été maintenu en restriction alimentaire à 90 % de leur poids normal, mais avec un accès *ad libitum* à l'eau.

Le nombre de rat utilisé pour chaque expérience est indiqué sur les figures de chronologie expérimentales. Le nombre initial et final diffère dû à l'exclusion de quelques rats pour des déficits d'apprentissage des tâches comportementales, des décès expérimentales au moment de la chirurgie lésionnelle et l'exclusion d'autres animaux après analyse immunohistologique.

Tous les protocoles de recherche utilisés dans cette étude répondent aux directives de l'Union Européenne (Directive du 24 Novembre 1986, 86/609/EEC) et du Ministère Français de l'Agriculture (autorisation n° 38-09-17). Ces protocoles ont également été soumis à l'approbation du comité d'éthique du Grenoble Institut des Neurosciences (Numéro d'agrément à la Direction Départementale de la Protection des Populations : A 38 516 10 008, saisines n°1, 26, 33, 40).

B. Caractérisation comportementale de l'impulsivité

I. Evaluation de l'impulsivité cognitive : tâches d'intolérance au délai (« delay discounting »)

L'intolérance au délai a été évaluée dans des cages opérantes de dimensions 30 x 24 x 27 cm provenant de chez Med-Associates (VT, USA). Ces cages sont équipées de deux leviers rétractables et d'un stimulus lumineux situé juste au-dessus de chacun d'eux, ainsi que d'une ampoule située sur la paroi opposée et qui permet d'éclairer de façon modérée l'ensemble de la cage. Un double réceptacle pour liquide est situé entre les deux leviers et connecté via un système de tubes (PHM-122-18) à deux pousse-seringues (PHM-100), ce qui permet de

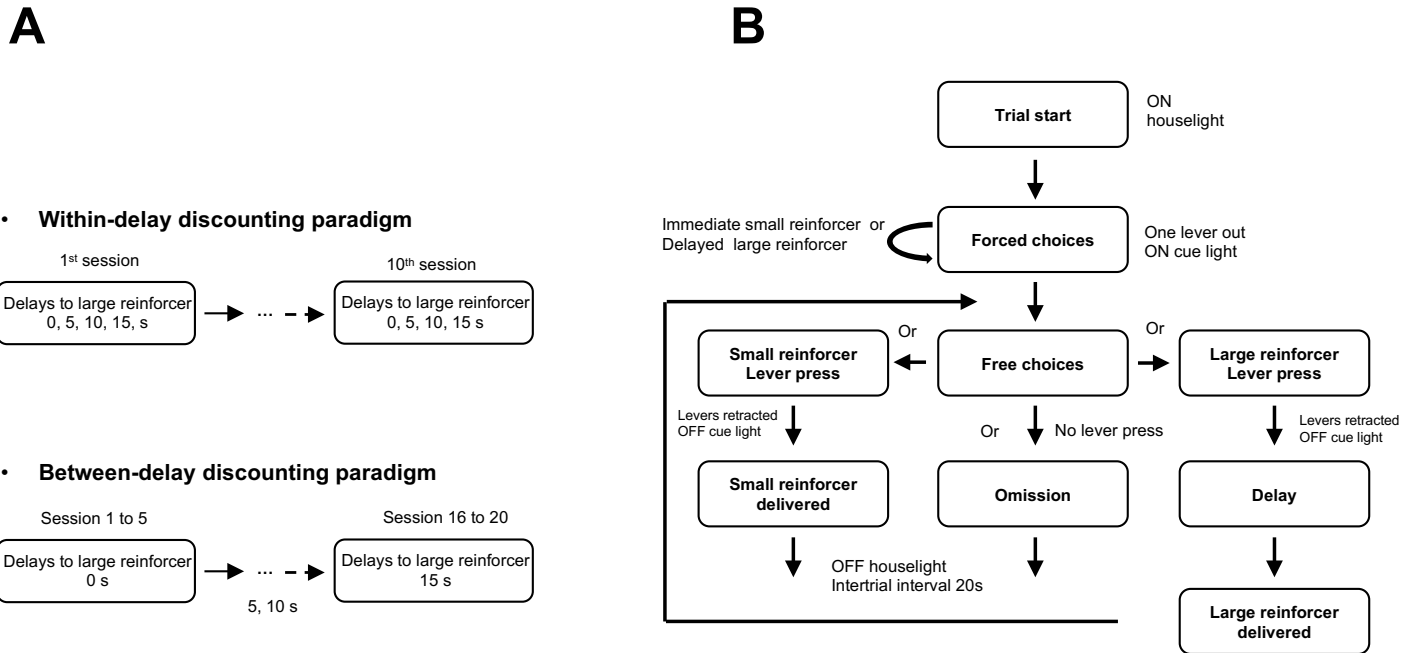


Figure 34 : Paradigmes d'intolérance au délai.

(A) Représentation schématique des deux tâches d'intolérance au délai. Dans la tâche within-delay discounting, le délai associé à la grosse récompense (solution de saccharose 10 %) augmente en intra-session, les animaux expérimentent donc un délai de 0, 5, 10, et 15 s entre le moment où ils appuient sur le levier et le moment où ils reçoivent la grosse récompense. Dans la tâche between-delay discounting, le délai associé à la grosse récompense augmente en inter-session, c'est-à-dire que toutes les 5 sessions le délai augmente. (B) Organigramme représentant le déroulement global des tâches d'intolérance au délai. Adapté de Magnard et al., 2018.

délivrer une solution de saccharose de 5 % ou 10 % (p/v, Sigma-Aldrich, France), diluée dans de l'eau, dans un réceptacle ou l'autre.

Deux paradigmes d'intolérance au délai ont été utilisés. Un premier paradigme où le délai augmente en intra-session, puis dû aux résultats obtenus un second paradigme où le délai augmente en inter-session a été développé afin de faciliter la compréhension de la tâche par les animaux (**Figure 34-A**). Ces procédures ont été adaptées de précédentes publications (Evenden and Ryan, 1996; Mar and Robbins, 2007), et sont basées sur des expériences pilotes effectuées au laboratoire. Dans cette tâche, les leviers donnant accès à la petite ou grosse récompense, à gauche ou droite de la cage, ont été contrebalancés afin d'éviter un biais de préférence. Les tâches comportementales commencent une semaine après le début de la restriction alimentaire, à raison d'une session par jour. Elles peuvent être divisées en trois phases distinctes, décrites ci-dessous.

Phase 1 : Apprentissage de la contingence et choix forcé. Chaque session de cette étape est divisée en 70 et 40 essais, correspondant respectivement au paradigme intra- et inter-session. Au cours de cette étape, seul un levier est présenté au début de chaque essai, associé à l'éclairage de la cage et du stimulus lumineux situé au-dessus de ce levier et qui permet de signaler l'opportunité d'obtenir une récompense. L'animal a alors 35 s pour faire un appui sur ce levier, ce qui provoque sa rétractation, l'extinction du stimulus lumineux et l'obtention de 120 μ L d'une solution de saccharose. Après 35 s, la lumière de la cage s'éteint afin de signifier un intervalle inter-essais de 20 s. Si le rat n'appuie pas sur le levier pendant la période allouée, aucune récompense n'est délivrée, le levier se rétracte et le stimulus lumineux s'éteint au moment du passage à l'intervalle inter-essais. Dans ce cas, une omission est comptabilisée. La procédure commence par un accès à la solution de saccharose à 5 %. Dès que la contingence entre la réponse instrumentale et l'obtention de la récompense est considérée comme acquise (une moyenne supérieure à 85 % d'essais renforcés sur 3 sessions consécutives), les rats sont entraînés dans les mêmes conditions de choix forcé, à appuyer sur l'autre levier pour obtenir 120 μ L d'une solution de saccharose à 10 %, jusqu'à ce que les mêmes critères de performance soient atteints.

Phase 2 : discrimination et choix libre. A cours de cette phase les animaux sont entraînés à choisir entre les deux leviers, en fonction de leur préférence pour la récompense associée, sans aucun délai d'attente. Cette phase est considérée comme acquise lorsque la préférence moyenne pour la grosse récompense est supérieure à 85 % au cours de 3 sessions consécutives. Le schéma global de la tâche est similaire à la phase 1, l'essai commençant par l'éclairage de la cage et la présentation des leviers pendant 35 s, suivie de 20 s d'intervalle inter-essais. Les spécificités du paradigme intra- et inter-session sont décrites ci-dessous.

Intra-session. La tâche est divisée en 5 blocs identiques, de 14 essais chacun, soit au total 70 essais par session. Chaque bloc commence par 4 essais forcés (deux par levier) dans un ordre aléatoire, où seul un levier est accessible à la fois. Pour les 10 essais suivants, les deux leviers sont accessibles, signalés par les deux stimuli lumineux, et l'animal doit en choisir un d'après sa préférence pour la récompense associée. Un appui fait sur un levier provoque la rétraction des deux leviers et l'obtention du renforçateur associé (solution de saccharose à 5 ou 10 %).

Inter-session. La tâche commence avec 10 essais forcés (5 par levier) répartis dans un ordre aléatoire, où un seul levier est accessible à la fois. Les rats ont ensuite accès à 30 choix « libres » (soit au total 40 essais par session), où les deux leviers sont accessibles et l'animal doit effectuer un choix en fonction de sa préférence pour la récompense associée à chacun d'eux. Dans ce paradigme inter-session, les trois derniers jours de la discrimination sont utilisés pour déterminer la préférence pour la grosse récompense lorsque le délai est de 0 s.

Phase 3 : Intolérance au délai. Les mêmes blocs et structures que dans la phase 2 ont été utilisés ici. Cependant, un délai est ici introduit entre l'appui sur le levier et l'obtention de la récompense la plus importante. La petite récompense quant à elle, est systématiquement délivrée sans aucun délai (**Figure 34-B**).

Intra-session. Cette phase se compose de 10 sessions consécutives, durant lesquelles le délai entre un appui et l'obtention de la récompense la plus grande augmente entre chaque bloc (voir (Tedford et al., 2015)), suivant un ordre croissant de 0, 5, 10, 15 et 25 s. La moyenne des performances des 5 dernières sessions (moins de 20 % de variabilité) est ensuite utilisée

pour déterminer la préférence de chaque animal pour la grosse récompense en fonction du délai qui lui est progressivement associé.

Inter-session. Le délai précédant l'obtention de la grosse récompense (5, 10 et 15 s) augmente ici toutes les cinq sessions. Les 3 dernières sessions (ayant moins de 20 % de variabilité) pour chaque délai sont utilisées afin d'évaluer la préférence moyenne des animaux pour la grosse récompense.

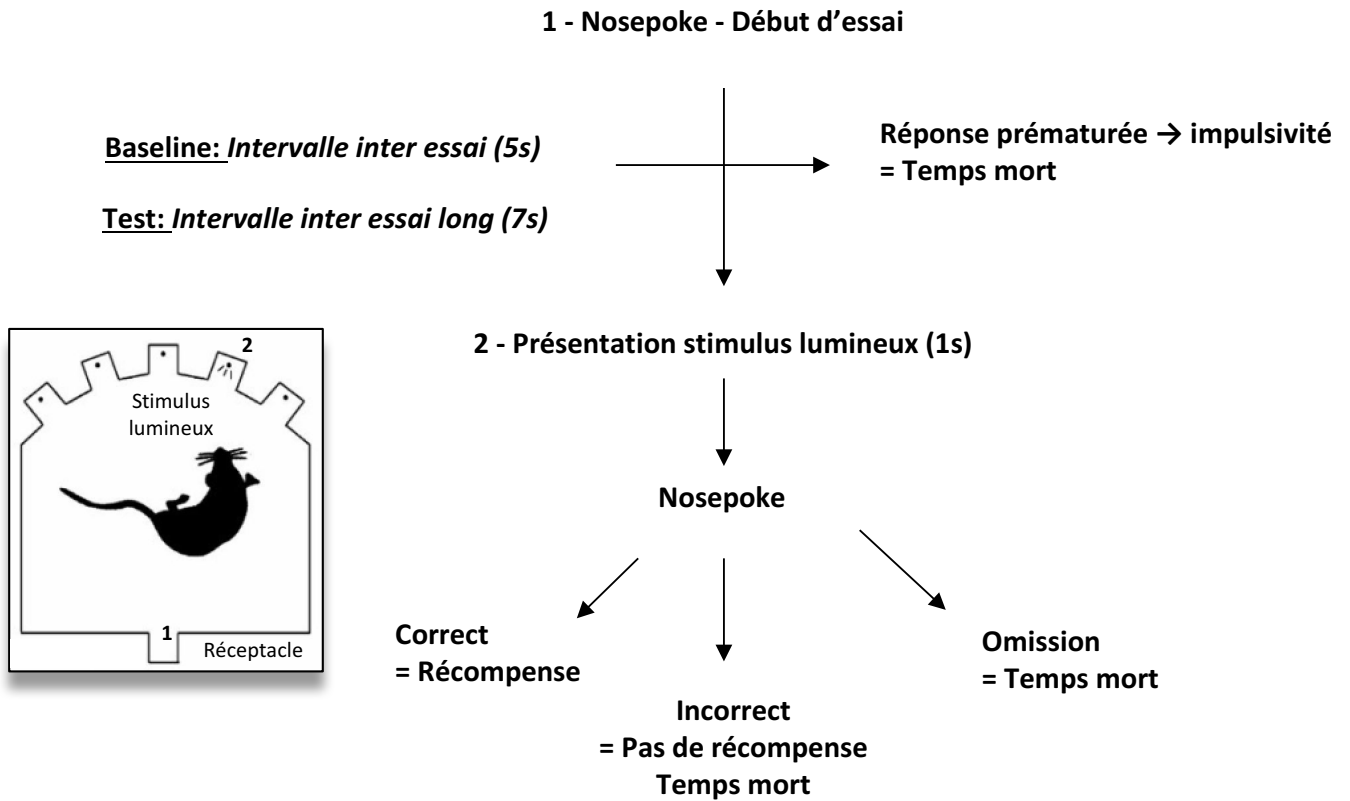
L'aire sous la courbe d'intolérance au délai, est une mesure permettant d'objectiver l'intolérance de chaque animal, comme précédemment décrit dans (Myerson et al., 2001), et dont la méthode de calcul a été adaptée (voir pour plus de détails (Magnard et al., 2018)). Pour pouvoir calculer cette valeur, le délai et la préférence pour la grosse récompense doivent être exprimés comme une proportion de leur maximum, c'est-à-dire dans une valeur comprise entre 0 et 1. Ensuite la courbe d'intolérance au délai doit être divisée en une série de demi-trapézoïdes compris entre 0 et 5 s, 5 et 10 s et 10 et 15 s (et 15 et 25 s pour le paradigme inter-session). L'aire de chaque trapézoïde est ainsi égale à la formule suivante : $x_2 - x_1((y_1 + y_2) / 2)$, où x_1 et x_2 sont les délais successifs associés à la préférence pour la grosse récompense, y_1 et y_2 , respectivement. L'aire totale sous la courbe représente donc la somme des aires de ces demi-trapézoïdes.

Ces deux procédures ont été réalisées une première fois, afin de déterminer l'impulsivité de choix basale de chaque animal et de les répartir équitablement au sein des groupes qui recevront une lésion DAergique et/ou le traitement pharmacologique, ainsi que leurs contrôles respectifs. La seconde évaluation a été faite (à partir de la phase 2, discrimination), afin d'évaluer l'influence de ces deux facteurs sur l'impulsivité initiale.

II. Evaluation de l'impulsivité motrice : tâches de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT)

L'impulsivité d'attente des animaux a été évaluée dans des cages de conditionnement opérants de dimension 25 x 25 x 25 cm provenant de chez Med-Associates (VT, USA). Chaque cage est équipée d'une mangeoire dotée d'un stimulus lumineux et d'une cellule photoélectrique infrarouge, nécessaire à la détection de l'animal lorsqu'il y positionne son

A



B

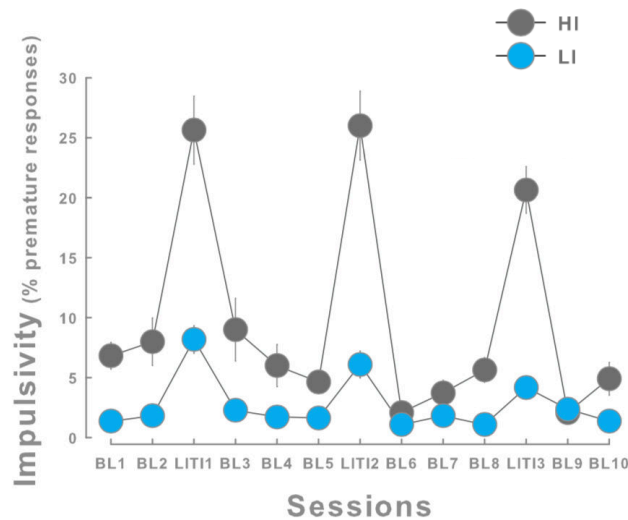


Figure 35 : Paradigmes de la tâche de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT).

(A) Organigramme du déroulement de la tâche. Les rats doivent attendre 5 s (pour les sessions de baseline, BL) ou 7 s (pour les sessions test, LIT) entre l'initiation de l'essai et la présentation du stimulus lumineux dans l'une des cinq ouvertures de la cage où ils doivent placer leur museau pour obtenir une récompense. Cet intervalle inter-essai long favorise l'émission de réponses prématurées, considérées comme impulsives. (B) Les moyennes des réponses prématurées effectuées sur les deux derniers jours de test, et leur classement par ordre croissant permettent de séparer les animaux bassement (LI) et hautement (HI) impulsifs qui correspondent respectivement au premier et dernier quartile de ces valeurs. Adapté de Ansquer et al., 2014

museau. Cette mangeoire est reliée à un distributeur de croquettes de saccharose de 45 mg (TestDiet, VA, USA) situé à l'extérieur de la cage. Sur la paroi opposée, 5 ouvertures de dimension 2,5 x 2,5 x 4 cm sont disposées en arc de cercle et situées 2 cm au-dessus du sol de la cage, chacune d'elle étant équipée d'un stimulus lumineux et d'une cellule photoélectrique infrarouge. L'ampoule permettant d'éclairer la cage est située à leur aplomb. Cette procédure a été adaptée d'études antérieures (Ansquer et al., 2014; Bari et al., 2008; Carli et al., 1983), et développée au laboratoire avec l'aide du Dr. David Belin.

Phase 1 : Apprentissage et habituation. La procédure commence une semaine après le début de la restriction alimentaire des rats. Ils sont d'abord exposés, pendant 2 jours avant le début de la tâche, à 40 croquettes de saccharose déposées dans leur cage de stabulation, afin de les habituer à cette récompense et d'éviter ainsi une possible néophobie lors de la procédure de conditionnement opérant. Les jours suivants, les animaux sont placés dans les cages opérantes pendant de courtes sessions de 20 minutes. Pendant ces sessions, ils explorent ce nouvel environnement et peuvent consommer 10 croquettes placées dans la mangeoire et 2 placées dans chacun des cinq trous de la cage. Dans cette session, toutes les lumières de la cage sont allumées. Une fois cette phase d'habituation effectuée, les animaux peuvent débiter la tâche.

Phase 2 : Acquisition de la tâche. Les sessions comprennent 100 essais et durent environ 30 minutes. Chaque session commence avec l'illumination du stimulus lumineux de la mangeoire où une croquette est délivrée. Les rats initient le début de l'essai en positionnant leur museau dans la mangeoire pour obtenir la croquette (**Figure 35-A**). Le stimulus lumineux s'éteint alors et un intervalle inter-essai de 5 s se produit, durant lequel l'animal doit maintenir une forte attention visuelle sur les 5 ouvertures de la cage pour pouvoir y détecter un bref stimulus lumineux. Au fur et à mesure des sessions la durée de ce stimulus lumineux diminue, passant de 20 s au stade 1, à 1 s au stade 7. Le passage d'un stade au suivant est déterminé par la précision de réponse qui doit être supérieure à 80 %, avec moins de 20 % d'omissions. Le temps nécessaire pour atteindre le stade 7 varie donc d'un animal à l'autre. Après la présentation du stimulus lumineux, l'animal a 5 s pour positionner son museau dans l'ouverture correspondant au stimulus lumineux. Afin de faciliter la distinction du stimulus lumineux chez le Sprague-Dawley, la lumière de la cage reste éteinte pendant la session. Une réponse correcte est récompensée par la délivrance d'une croquette dans la mangeoire. Au

contraire, une réponse prématurée, émise avant la présentation du stimulus lumineux, une réponse incorrecte, effectuée dans la mauvaise ouverture, ou une omission sont toutes punies par une période de temps mort de 5 s (**Figure 35-A**) pendant laquelle l'ensemble des lumières de la cage sont allumées, avant de pouvoir initier un nouvel essai.

Il est classique d'aller jusqu'à un stade 12, où la durée du stimulus lumineux n'est que de 0,5 s ((Bari et al., 2008; Besson et al., 2013)). Cependant, le niveau attentionnel des Sprague-Dawley, ou leur faible réactivité, n'a pas permis chez la majorité des rats d'atteindre les critères nécessaires permettant de passer aux stades supérieurs. Ainsi, par souci d'homogénéité, nous avons décidé de nous limiter au stade 7, atteint par l'ensemble des animaux. De plus, une durée finale de 1 s pour le stimulus lumineux avait déjà été utilisé dans la littérature lorsque cette tâche était effectuée par des Sprague-Dawley (Auclair et al., 2009; Turner et al., 2015).

Phase 3 : Test avec intervalle inter-essai long. Les performances des animaux doivent être stables au stade 7 – avec un intervalle inter-essais de 5 s – pendant 3 sessions consécutives. Puis ils sont soumis 3 fois à une session de test où l'intervalle inter-essai est allongé à 7 s. Chacune de ces sessions est espacée de la suivante par 2 jours de sessions avec un intervalle inter-essai classique (5 s). Lors de ces tests, l'allongement de l'attente induit une augmentation du nombre de réponses prématurées qui est très variable d'un animal à un autre. La moyenne des réponses prématurées faites sur la seconde et la troisième session test (voir pour exemple **Figure 35-B**) et leur classement par ordre croissant de nombre de réponses prématurées permet de différencier les groupes bassement et hautement impulsifs, correspondant respectivement aux animaux compris dans le premier et dernier quartile de la population.

La ségrégation des rats en fonction de leur niveau basal d'impulsivité d'action a permis de les répartir équitablement en différents groupes avant le traitement par le pramipexole ou le véhicule. Ce traitement a été fait pendant 12 jours, pendant lesquels les rats ont poursuivi la tâche avec un intervalle inter-essais de 5 s puis, le 13^{ème} jour de traitement, une nouvelle session test avec un intervalle inter-essai long (7 s) a été réalisée.

C. Lésion DAergique bilatérale et partielle de la voie nigrostriée

Cette procédure, développée par l'équipe avant mon arrivée au laboratoire (Carnicella et al., 2014; Drui et al., 2014; Favier et al., 2017; Favier et al., 2014), a été réalisée suite à un premier passage des rats dans les tâches d'intolérance au délai, afin de mesurer leur niveau basal d'impulsivité cognitive (voir ci-dessus). La restriction alimentaire est arrêtée 2 jours avant le début de la chirurgie stéréotaxique. Les rats reçoivent une injection sous cutanée de désipramine hydrochloride (15 mg.kg^{-1} , Sigma-Aldrich, France), diluée dans de l'eau osmosée, 30 minutes avant l'injection intracérébrale de 6-OHDA ou de solution saline, afin de protéger les neurones noradrénergiques. Les animaux sont ensuite anesthésiés à l'aide d'un mélange de xylazine (15 mg.kg^{-1}) et de kétamine (100 mg.kg^{-1}), administré en intrapéritonéale. Une analgésie préopératoire locale a été réalisée par une injection de lidocaïne (Lurocaine, 8 mg/kg , Laboratoire Vetoquinol S.A., France). La peau du crâne est alors rasée, puis désinfectée par des applications successives de bétadine[®] moussante, d'éthanol à 70 % et enfin de bétadine[®] en solution dermique. Les rats sont alors placés dans un cadre stéréotaxique (David Kopf instrument, USA), avec une barre d'incisive fixée à $- 3,2 \text{ mm}$ par rapport au plan interaural, et la surface crânienne est exposée par une incision de la peau. Une canule d'injection (26 gauge, Plastic One, Roanoke, USA) est ensuite descendue au niveau de la SNc, aux coordonnées suivantes à partir du bregma: AP, $- 5.4 \text{ mm}$; ML, $\pm 1.8 \text{ mm}$; DV, $- 8.1 \text{ mm}$ (Paxinos and Watson, 1998). Puis l'injection de $6 \mu\text{g}$ de 6-OHDA (Sigma-Aldrich, France) dissoute dans $2,3 \mu\text{L}$ de NaCl 0,9 % stérile contenant 0,2 % d'acide ascorbique, a été effectuée bilatéralement à un débit de $0,5 \mu\text{L.min}^{-1}$. La condition contrôle, dite « sham », a été obtenue en suivant la même procédure, mais en remplaçant la 6-OHDA par du NaCl 0.9 % stérile seul. Après l'injection, la canule est laissée *in situ* pendant 5 minutes, afin de permettre une diffusion optimale de la neurotoxine au sein du site d'intérêt, puis elle est retirée délicatement afin d'éviter les phénomènes d'aspiration. Après réveil et récupération de l'anesthésie sous une lampe chauffante pour prévenir une hypothermie, les animaux sont replacés dans leurs cages de stabulation avec de la nourriture et de l'eau accessible *ad libitum* pendant 4 semaines afin de permettre à la lésion DAergique de se développer et de se stabiliser ((Schwartz and Huston, 1996)) avant qu'ils ne soient remis en restriction lors de la reprise des tests comportementaux.

Au cours de cette période, les animaux sont pesés quotidiennement, car la lésion DAergique bilatérale de la SNc peut causer une aphagie et une adipsie importante ((Druet et al., 2014; Ungerstedt, 1971a)). Les rats présentant une perte de poids significative (plus de 30 grammes par rapport à leur poids préopératoire) ont été nourris avec de la blédine® (Nestlé, France), des crackers (Belin, France) et de la nourriture enrichie en lipides et protéines a été ajoutée dans leur cage.

D. Agents pharmacologiques

Deux traitements pharmacologiques ont été utilisés au cours de ce travail de thèse.

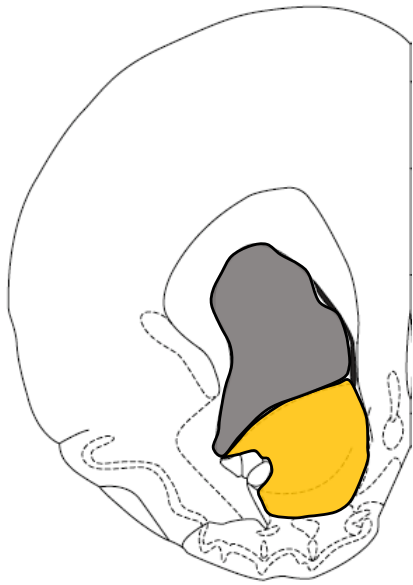
Une dose de 0,2 mg.kg⁻¹ de pramipexole (Sigma-Aldrich, France) diluée dans une solution stérile de NaCl 0,9 % a été injectée quotidiennement en intrapéritonéale, 30 min avant de débiter les tests comportementaux. Ces paramètres ont été choisis car ils permettent de limiter les effets hypo- ou hyper-locomoteurs du pramipexole (Chang et al., 2011) qui pourraient affecter les réponses comportementales des animaux. D'autre part, nous avons pu montrer précédemment que cette dose était efficace pour corriger le déficit motivationnel induit par la lésion DAergique bilatérale de la SNc (Favier et al., 2014).

Le profil d'affinité pharmacologique (K_i, exprimée en nM) du pramipexole pour les RD est présenté dans le tableau ci-dessous et est issu d'une compétition avec les ligands *[³H]SCH23390, **[¹²⁵I]iodosulpiride, ***[³H]spiperone, ****[³H]NMSP. Aucune donnée n'est disponible pour le RD₄ chez le rongeur. Ces informations sont extraites de la base de données NIMH Psychoactive drug screening program (PDSP) database.

	D1-like		D2-like		
	RD ₁	RD ₅	RD ₂	RD ₃	RD ₄
Humain	>1000*	>1000*	616-790**	3,1-10**	128***
Rat			6400***	0,9****	

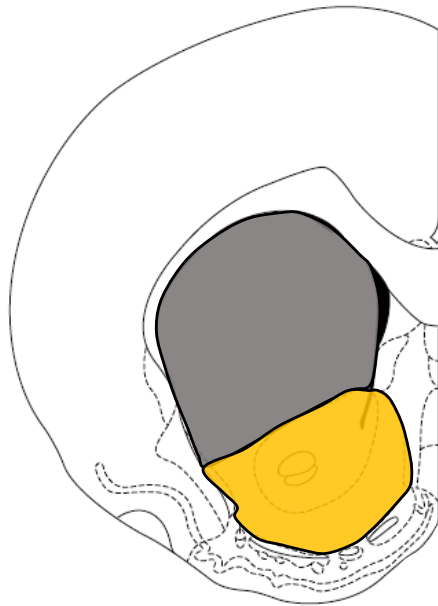
Une dose de 2,5 mg.kg⁻¹ de rapamycine (LC Laboratories, MA, USA), dissoute dans du DMSO (diméthylsulfoxyde, Sigma-Aldrich, France), concentration finale : 5 %, puis diluée dans

Niveau 1



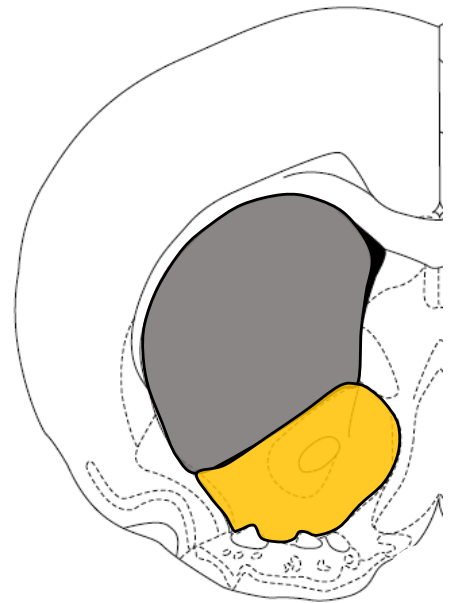
Bregma : + 2,2

Niveau 2



Bregma : + 1,6

Niveau 3



Bregma : + 0,7

Figure 36 : Représentations schématiques de coupes coronales de cerveau de rat, nécessaires pour l'évaluation de la lésion DAergique, de même que l'hybridation *in situ*, et les western blots.

Délimitations des zones de quantification de l'immunomarquage TH utilisées au niveau du striatum dorsal (gris) et du N.Acc (jaune). Ces mêmes structures ont été disséquées et le niveau de phosphorylation de la voie mTORC1 a été analysé en western blot. Les niveaux antéro-postérieurs sont exprimés en mm par rapport au bregma. Adapté de l'Atlas de Paxinos et Watson, 1998.

du NaCl 0,9 %, a été injectée en intrapéritonéale 1 h avant des tests comportementaux, soit 30 min avant l'injection de pramipexole, afin de bloquer les effets potentiels de ce dernier sur la voie mTORC1.

E. Euthanasie des animaux et préparation histologique

I. Prélèvement des tissus avec fixation

Les rats sont profondément anesthésiés par une injection intrapéritonéale de chloral hydrate 10 % (Sigma-Aldrich, France). Ils sont ensuite euthanasiés par perfusion intracardiaque de 150 mL d'une solution de NaCl 0,9 % suivie de 300 mL d'une solution de paraformaldéhyde (PFA, Sigma-Aldrich, France) 4 % pH 7,5 à un débit de 45 mL/min en utilisant une pompe péristaltique (Masterflex type L/S, Masterflex Pump Systems, II, Etats-Unis). Les cerveaux sont prélevés, puis conservés une nuit à 4°C dans une solution de PFA pour assurer une post-fixation optimale des tissus. Ils sont ensuite placés 24 h dans une solution de tampon Tris contenant 20 % de saccharose (Sigma-Aldrich, France) pour permettre la cryoprotection des tissus, avant d'être congelés dans une solution d'isopentane (VWR, France) refroidie à -50°C, puis stockés à -20°C. Les cerveaux sont ensuite coupés au cryostat (HM 525, Microm Microtech, France) en sections coronales de 30 µm, conservées dans une solution de cryoprotection (30 % éthylène glycol, 30 % glycérol, 25 % tampon Tris 4X, 15 % eau distillée) à -20°C pour les marquages immunohistochimiques de la TH.

II. Prélèvement des tissus frais

Dans cette procédure, les rats sont anesthésiés par inhalation d'isoflurane (Axience, France) dans une chambre à induction. Leur cerveau est ensuite prélevé rapidement et congelé dans de l'azote liquide, afin de figer instantanément les processus cellulaires, et sont stockés à -80°C. Ils sont ensuite coupés au cryostat (HM 525, Microm Microtech, France) en sections coronales de 14 µm, prélevées sur lames Superfrost® Plus, afin d'effectuer des expériences d'hybridation *in situ* et de RNA scope®, et de pouvoir également évaluer l'étendue de la lésion DAergique par immunohistochimie. L'ensemble des coupes prélevées sur lames a été fait aux coordonnées AP : + 1,6 ; + 1,2 et + 0,7 par rapport au bregma, en se basant sur les

études précédentes réalisées au laboratoire (Drui et al., 2014; Favier et al., 2017). Des microdissections du N.Acc et du striatum dorsal (**Figure 36**) sont également réalisées afin d'analyser l'activité de la voie mTORC1 en western blot dans ces structures (voir section *H. Western blot*). L'ensemble des coupes et tissus prélevés est stockés à -80°C.

F. Evaluation de la lésion DAergique

I. Marquage immunohistochimique de la tyrosine hydroxylase

L'immunomarquage de la TH, l'enzyme de synthèse limitante de la DA, a été utilisée afin d'évaluer la localisation et l'étendue des lésions induites par la 6-OHDA dans les structures striatales (**Figure 36**).

Deux techniques différentes pour le marquage immunohistochimique de la TH ont été utilisées dans cette étude, soit sur coupes flottantes, soit sur coupes déposées sur lames. Toutes les étapes sont identiques, mais, dans le premier cas, elles sont réalisées dans une plaque multipuits, alors que dans le second, elles sont faites sur lames.

Les coupes flottantes sont d'abord sélectionnées et rincées deux fois 10 min dans du tampon Tris HCl salin 0,1 M (TBS) afin d'éliminer toute trace de la solution de cryoprotection. Les coupes récupérées sur lames, issues du groupe de rats non perfusés à la PFA, sont dans un premier temps post-fixées par incubation pendant 10 minutes dans la PFA, puis rincées 2 fois 10 min dans du TBS.

Toutes les coupes (flottantes/sur lames) sont ensuite mises à incuber pour 1 h dans un tampon TBS supplémenté par du Triton X100 (TBST) à 0,3 % et du sérum de chèvre (NGS) 3 %, afin de permettre respectivement de perméabiliser les membranes et de saturer les sites non spécifiques. Les coupes sont mises à incuber une nuit à 4°C, dans une solution de TBST à 1 % NGS contenant l'anticorps primaire monoclonal anti-TH produit chez la souris (Merck Millipore, CA, Etats-Unis) dilué au 1/2500. Le lendemain, après deux rinçages de 10 min dans du TBST, les coupes sont mises à incuber pour 1 h 30 dans une solution de TBST à 1 % NGS, contenant l'anticorps secondaire anti-IgG de souris, biotinylé et produit chez la chèvre (Vector Laboratories, CA, Etats-Unis), dilué au 1/500. Deux nouveaux rinçages de 10 min au TBST sont effectués, puis les coupes sont incubées 1 h 30 dans le complexe streptavidine-peroxydase

biotinylé, préparé 30 minutes auparavant et conservé à 4°C et à l'obscurité (8 µL streptavidine + 8 µL biotine pour 1 mL de TBST, Kit ABC, Vector Laboratories, CA, Etats-Unis). Les coupes sont rincées deux fois 10 min, dans du TBS puis du tampon Tris HCl 0,1M. Finalement, la révélation est obtenue grâce à une réaction enzymatique entre la diaminobenzidine (Kit DAB, Vector Laboratories, CA, Etats unis) et la peroxydase en présence de peroxyde d'hydrogène, qui conduit à la formation d'un précipité noir en présence de nickel. Le temps de révélation est d'environ 30 s, et identique pour toutes les coupes utilisées. La réaction est bloquée par 2 rinçages successifs avec du tampon Tris HCl 0,1 M froid. Les coupes flottantes ainsi marquées sont déposées sur des lames silanées, avant d'être séchées à température ambiante.

Les coupes sont ensuite déshydratées par des bains successifs d'éthanol de concentration croissante (50 %, 75 %, 95 %, 100 %, 2 min dans chaque bain) puis plongées 2 fois 5 min dans des bains de xylène (VWR, France). Elles sont ensuite montées sur des lames en utilisant un milieu de montage (DPX, Sigma-Aldrich, France).

II. Evaluation de l'étendue de la lésion DAergique

L'immunomarquage de la TH dans le striatum a pu être évalué grâce au système d'analyse ICS Framework (TRIBVN, Châtillon, France). Il se compose d'un microscope (Nikon, Eclipse 80i) couplé à une platine motorisée (Märzhäuser Wetzlar GmbH and Co. KG, type MDF 80i, Allemagne) et d'une caméra vidéo numérique (Pike F-241C, Allied Vision Technologies, Allemagne), le tout étant relié à un ordinateur.

La quantification de la densité optique (DO) sur les images ainsi numérisées est réalisée sur le logiciel d'analyse (Calopix, 2.9.2 version, TRIBVN, Châtillon, France). Des masques représentant le striatum dorsal et le N.Acc ont été réalisés à partir de l'Atlas de Paxinos et Watson (Paxinos and Watson, 1998), et ajustés sur chaque coupe. Ils nous ont permis de dessiner les régions d'analyse sur les images numérisées, correspondant aux surfaces totales (**Figure 36**). Une mesure de fond est effectuée pour chaque coupe, afin de déterminer le seuil du marquage à analyser pour distinguer une zone lésée d'une zone intacte. Les résultats obtenus sont convertis en pourcentage de diminution de marquage TH par rapport à la DO moyenne obtenue pour les animaux contrôles (sham). Seuls les rats ayant une perte bilatérale d'immunomarquage TH comprise entre 50 et 85 % dans le striatum dorsal et de moins de 30 % dans le N.Acc ont été inclus dans les analyses subséquentes.

G. Hybridation *in situ* des ARNm codant pour les RD

I. Hybridation *in situ* classique

L'hybridation et l'acquisition des films a été réalisée par nos collaborateurs (Dr. Maxime Fouyssac appartenant à l'équipe du Dr. David Belin, Dpt de psychologie, Université de Cambridge). La quantification quant à elle a été effectuée au laboratoire. Le principe de base de cette technique repose sur le marquage des ARNm cibles par une séquence complémentaire radio-marquée (³⁵S-dATP).

Pré-traitement. Immédiatement après leur sortie du congélateur, les coupes de cerveaux sur lames sont séchées à température ambiante pendant une heure, puis subissent différents traitements résumés dans le tableau ci-dessous :

Solutions	Temps d'incubation
PFA 4 %	15 min
Rinçage CSS 4%	10 min
Rinçage CSS 4%	10 min
1 % de Denhardt 100 X dilué dans du CSS 4 %	30 min
1 % de Denhardt 100 X dilué dans du CSS 4 %	30 min
Rinçage CSS 4%	15 min
Rinçage CSS 4%	15 min
1,33 % de Triethanolamine dilué dans du CSS 4 %	5 min
1,33 % de Triethanolamine + acide acétique, dilué dans du CSS 4 %	5 min

La PFA permet de post-fixer les coupes, et le citrate de sodium salin (CSS) est utilisé afin de rincer les tissus. La saturation des sites non-spécifiques est assurée par les bains de Denhardt, et de triethanolamine. La dernière étape de la phase de pré-traitement est la déshydratation des tissus par bains successifs dans de l'éthanol à concentration croissante (75 %, 80 %, 95 %, 100 %) de 20 s chacun. Les coupes sont ensuite séchées 1 h à température ambiante.

Hybridation. Les sondes marquant l'ARNm codant pour le RD₁ ou le RD₂, stockées à -20°C, sont diluées dans du tampon d'hybridation à une concentration finale de 0,5 ng/ 40 µL. La totalité de cette solution est ensuite déposée sur chaque lame, elle-même recouverte par une lamelle afin d'éviter le dessèchement des coupes. Ces lames sont ensuite incubées à 42°C sur la nuit, dans un environnement où l'hygrométrie est contrôlée.

Traitement post-hybridation. La lamelle de chaque lame est ensuite ôtée et les lames sont rincées par un bain de tampon CSS 1X. D'autres rinçages (voir tableau suivant) sont effectués pour limiter les liaisons non spécifiques des sondes sur les tissus.

Solutions	Temps d'incubation	Température d'incubation
CSS 1X	15 min	RT
CSS 1X	45 min	RT
CSS 1X	15 min	45 °C
CSS 1X	45 min	45 °C
CSS 0,1X	15 min	45 °C
CSS 0,1X	45 min	45 °C

La dernière étape de la phase de post-traitement est la déshydratation des tissus par bains successifs dans de l'éthanol à concentration croissante (75 %, 80 %, 95 %, 100 %) de 20 s chacun. Les coupes sont ensuite séchées 1 h à température ambiante.

Révélation et quantification. Les coupes sont placées dans des cassettes à rayons X au contact d'un film photographique (Kodak biomax MR). Les films sont exposés pendant 7 jours puis révélés en chambre noire. Des images de chaque coupe sont ensuite prises sur table de lumière. A l'institut des Neurosciences de Grenoble, nous avons ensuite analysé les données par le système ICS Framework décrit précédemment. La DO d'une région sans marquage spécifique (corps calleux) a été soustraite à la DO « brute » des régions d'intérêt afin d'éliminer le bruit de fond résiduel sur chaque coupe et ainsi d'obtenir le marquage spécifique de chaque sonde.

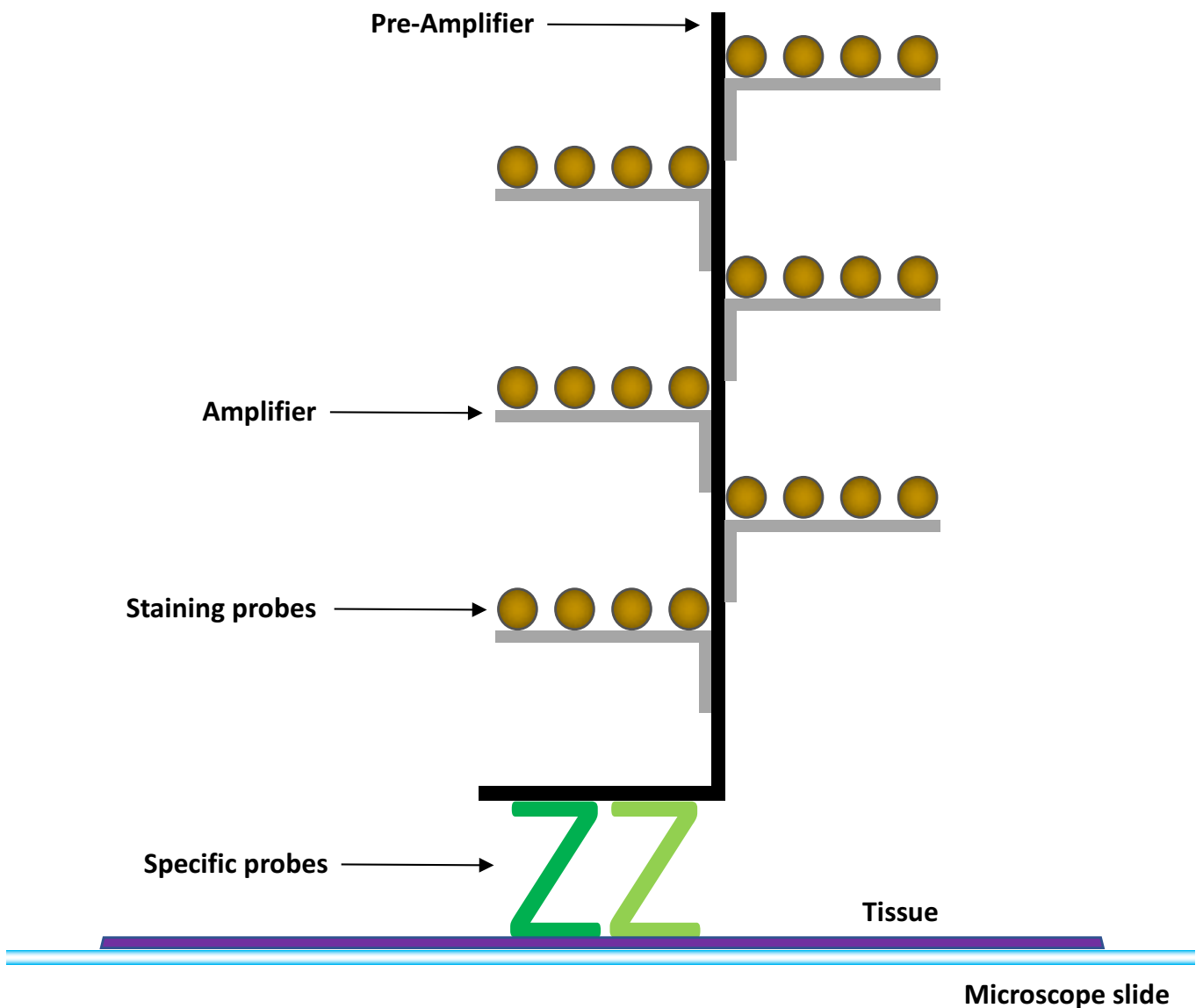


Figure 37 : Représentation schématique de l'hybridation *in situ* RNA scope.

La sonde spécifique des ARNm à marquer est un mélange de plusieurs oligonucléotides qui reconnaît plusieurs séquences spécifiques de cet ARNm. La proximité de ces sondes lors du marquage permet de former une plateforme moléculaire nécessaire à la formation de l'échafaudage moléculaire formé par les amplificateurs (Amp). Cet échafaudage permet d'amplifier le signal lors de la révélation avec la Diaminobenzidine (DAB).

II. Hybridation *in situ* RNAscope

Cette technique reprend les principes de l'hybridation *in situ* et se déroule en plusieurs étapes décrites ci-dessous. L'ensemble des réactifs provient de la société ACDbio.

Prétraitement. Immédiatement après leur sortie du congélateur, les coupes sur lames sont post-fixées dans un bain de PFA 4 % pendant 30 min à 4°C. Elles sont ensuite déshydratées à température ambiante dans des bains successifs d'éthanol de 5 min chacun et de concentration croissante (50 %, 70 % suivi de deux bains à 100 %). Elles sont séchées à l'air libre pendant 5 minutes pour permettre à l'éthanol de s'évaporer et de délimiter les coupes avec un marqueur hydrophobe dakopen (Immedge pen, Vector Laboratories, CA, Etats-Unis), puis remises à sécher 5 min. Elles sont ensuite prétraitées par du peroxyde d'hydrogène pendant 10 min, rincées rapidement dans de l'eau distillée et recouverte de protéase IV pendant 10 min et de nouveau rincées dans un tampon phosphate salin (PBS) 1X à température ambiante.

Hybridation. Suite à ce traitement, les coupes sont recouvertes avec les sondes s'hybridant sur l'ARNm du RD₂ (Rn-Drd2, #315641, ACDbio), et du RD₃ (Rn-Drd3, #449961, ACDbio), préalablement chauffées au bain marie 10 min à 40°C, et incubées 2 h à 40°C dans un four (Hybez oven, ACDbio). Après l'incubation, les coupes sont rincées pendant 2 min à deux reprises dans du tampon de rinçage (« wash buffer » ou WB).

Amplification. Cette étape permet de construire l'échafaudage moléculaire nécessaire à l'amplification du signal (**Figure 37**). Elle s'effectue par ajout successif d'amplificateurs (Amp), chaque période d'incubation étant séparée par deux rinçages dans du WB. L'enchaînement des différentes étapes d'amplification s'effectue dans l'ordre défini dans le tableau suivant :

Amplificateurs	Temps d'incubation	Températures d'incubation
Amp 1	30 min	40 °C
Amp 2	15 min	40 °C
Amp 3	30 min	40 °C
Amp 4	15 min	40 °C
Amp 5	1 h	Température ambiante
Amp 6	15 min	Température ambiante

Révélation et contre marquage. La révélation s'effectue par un marquage à la diaminobenzidine (DAB), en mélangeant deux réactifs DAB A et B (Kit d'amplification et de révélation 2.5 HD Detection reagent-BROWN, ACDBio) en proportion équivalente, avant de déposer le mélange sur les coupes pendant 20 min à température ambiante. Les lames sont ensuite rapidement rincées en les plongeant dans différents bains d'eau distillée, puis contre-marquées par un bain de 2 min d'hématoxyline 50 %. Elles sont ensuite rapidement plongées dans un bain d'eau distillée, puis dans un bain d'hydroxyde d'ammonium 0,02 %. Après un nouveau rinçage, les lames sont déshydratées et montées comme décrit dans la section *F.I. Marquage immunohistochimique de la tyrosine hydroxylase.*

Observation et quantification. Les lames ont été acquises par le système d'analyse ICS Framework décrit précédemment.

L'analyse de la DO sur le logiciel Fiji (version 1.52, CA, États-Unis) a ensuite été réalisée en délimitant le N.Acc et le striatum dorsal à l'aide des mêmes masques que ceux utilisés pour l'évaluation des lésions 6-OHDA. L'utilisation d'un algorithme sur Fiji, développé par le Dr. Jacques Brocard (Plateforme d'imagerie PIC, Institut des Neurosciences de Grenoble), a permis d'isoler le marquage spécifique des ARNm du bruit de fond et du contre-marquage violet dû à l'hématoxyline, et de quantifier la surface marquée sur la surface totale de la structure d'intérêt.

H. Western blot

Les tissus collectés au moment des microdissections sont mis en solution par ajout de 200 μ L de dodecyl sulfate de sodium, SDS (Sigma-Aldrich, France) et lysés par ultrasons, (3 répétitions de 5 s à 0,1 W), puis chauffés 10 min à 100°C dans un bain à sec.

La solution protéique obtenue est ensuite dosée par BCA (Pierce BCA Protein Assay kit) dans une plaque 96 puits, et les résultats mesurés grâce à un lecteur de plaque (PHERAstar FS, BMG LABTECH, France). Les échantillons (15 μ g), mélangés à une solution de Laemmli 4X, sont ensuite séparés sur gel d'acrylamide 13 % (BioRad, France) à 100 V, puis transférés sur membrane PVDF (Immobilon PVDF-pore size 0,45 μ m) à 4°C et 40 V pendant 12 h.

Les membranes sont saturées par une solution d'albumine provenant de sérum de bœuf (BSA, Sigma-Aldrich, France) 4 % pendant 30 min à température ambiante. Puis, les membranes sont incubées pendant 5 h à température ambiante avec les anticorps primaires provenant tous de Cell signaling technology (Etats-Unis) et fabriqués chez le lapin : P-rpS6 Ser235/236 (#2217), et sa forme totale rpS6 (#2211), ainsi que les P-4E-BP Thr37/46 (#2855P) et sa forme totale 4E-BP2 (#2845P). Après trois étapes de lavage avec du TBS-T sous agitation, les membranes sont incubées pendant 45 min à température ambiante avec l'anticorps secondaire anti lapin HRP-linked antibody (#7074).

La révélation est ensuite effectuée par chimiluminescence (Amersham ECL Prime Western Blotting Detection Reagent) et la détection par le system BioRad universal Hood II, équipé du logiciel de traitement BioRad Image Lab. La quantification des niveaux de phosphorylation est effectuée grâce au rapport de la DO des formes phosphorylées sur la DO des formes totales.

I. Microscopie électronique à transmission

I. Préparation des tissus et observation

Les rats sont perfusés avec un fixateur contenant du glutaraldéhyde 0,25 %, et de la PFA 2 % dans du tampon phosphate 0,1 M, pH 7,3. Les cerveaux sont prélevés et des tranches coronales de 1 à 2 mm sont prélevées au niveau des zones d'intérêt (striatum dorsal et N.Acc, + 1,2 mm par rapport au bregma) en utilisant une lame de rasoir et une matrice. Ces tranches sont post-fixées dans un mélange de glutaraldéhyde 2,5 %, et de PFA 2 % pendant 5 h à 4°C

avant d'être rincées dans 3 bains de PBS, puis stockées dans un 4^{ème} bain jusqu'au lendemain. Elles sont ensuite colorées au tétroxyde d'osmium 1 %, dans du tampon phosphate 0,1 M pendant 1 h, puis les échantillons du striatum dorsolatéral et du N.Acc sont punchés dans chaque hémisphère. Les blocs ainsi réalisés sont déshydratés progressivement dans des bains d'éthanol à des concentrations croissantes (30 %, 60 %, 90 % et 100 %, 2 min dans chaque bain) et inclus dans de l'Epon.

Des coupes ultrafines sont préparées, prélevées sur des grilles, contrastées à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb avant observation au microscope électronique à transmission (Jeol JEM 1200EX). Les coupes sont scannées à un grossissement de 30 000 X et 30 à 50 images par rat et par hémisphère ont été prises systématiquement dans le neuropil.

II. Analyse d'image

Les analyses ont porté sur les synapses asymétriques majoritairement glutamatergiques. Ont été quantifiés

- le nombre total de densités postsynaptiques (PSD)/photo (environ 27 μm^2)

- les nombres et pourcentages des différents profils synaptiques. Les synapses ont été classées comme :

- Synapses simples si les sections ne présentaient qu'un élément pré-synaptique (bouton ayant au moins 3 vésicules synaptiques) et un élément post-synaptique.

- Synapses complexes, si la PSD était discontinue

- Profil divergent, si un seul élément pré-synaptique présentait des contacts avec 2 éléments post-synaptiques

- Profil convergent, si un même élément post-synaptique était contacté par deux boutons

- les longueurs des PSD des synapses simples, sur les épines ou sur des troncs dendritiques « shafts » (sont considérés comme tel les profils présentant des microtubules ou des mitochondries). Seules les PSD des synapses montrant une fente synaptique clairement visible sont considérées pour éviter des distorsions dues au plan de la coupe.

- les surfaces des têtes des épines recevant des synapses asymétriques simples

Les longueurs et surfaces ont été mesurées en utilisant Fiji (version 1.52, CA, États-Unis).

J. Analyses statistiques

L'ensemble des données est présenté en moyenne \pm SEM ou points individuels. Les analyses statistiques ont été effectuées avec les logiciels SigmaStat (version 4.0 2016, Systat software Inc., CA, États-Unis) ou Statview (version 5.0 1998, CA, États-Unis).

L'analyse de deux groupes a été faite par un test de Student (t test) après avoir vérifié la distribution gaussienne et l'homogénéité des variances.

L'analyse de données de plus de deux groupes ou conditions a été faite par des analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées à 2 ou 3 facteurs.

Les analyses post-hoc ont été réalisées à l'aide du test paramétrique de Student Newman-Keuls après avoir vérifié la distribution gaussienne et l'homogénéité des variances afin de permettre une comparaison des différents groupes expérimentaux.

Les corrélations ont été analysées par le test de Pearson et par comparaison des coefficients de régression linéaire.

L'analyse des quantifications des RD₂ et RD₃ obtenues en RNA scope a été effectuée à l'aide du logiciel R, en particulier le package de modèles mixtes "lmer". Les grandes étapes suivies ont été : transformation des données en racine carrée pour normaliser la distribution ; recherche et exclusion de points extrêmes (test de Grubbs) ; application du modèle mixte pour chercher l'effet de la lésion 6-OHDA et de l'injection de pramipexole – ainsi que leur éventuelle interaction – en considérant l'animal, le niveau de la coupe et le jour de chaque expérience de marquage RNA scope comme des facteurs aléatoires.

RESULTATS

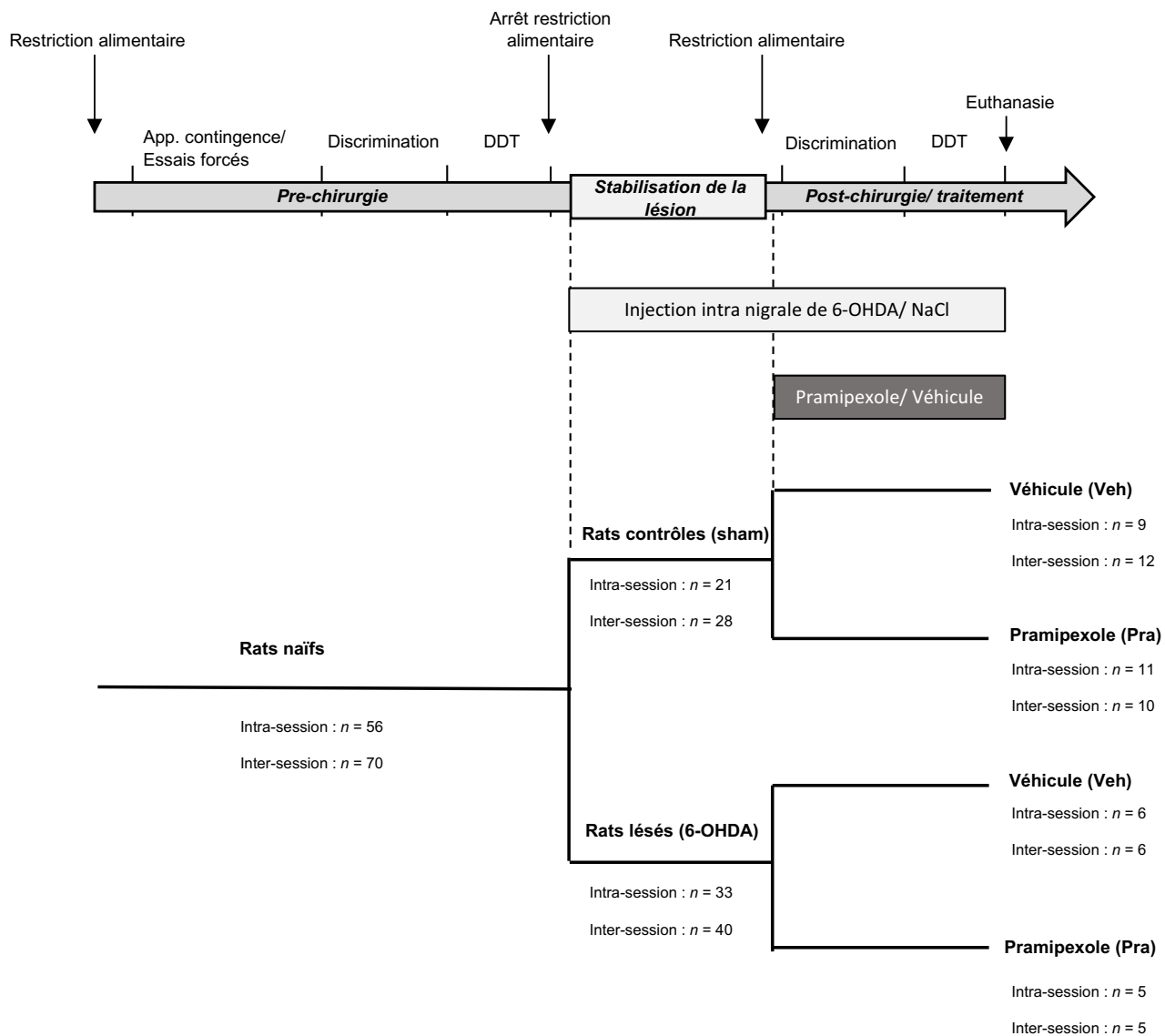


Figure 38 : Chronologie expérimentale des tâches d'intolérance au délai intra- et inter-session.

Les deux procédures suivent le même schéma, dans lequel l'impulsivité est évaluée avant et après lésion 6-OHDA et traitement par du pramipexole. Le nombre d'animaux à chaque étape est indiqué pour les deux paradigmes.

L'objectif de la première partie de ce travail doctoral a été de déterminer quels mécanismes étaient responsables de la présence de la forte impulsivité cognitive observée chez les patients parkinsoniens. Pour ce faire, nous avons utilisé le modèle lésionnel rongeur précédemment développé dans l'équipe pour étudier certains troubles neuropsychiatriques de la MP, et qui présente une bonne prédictivité vis-à-vis de la réponse aux traitements DAergiques (Carnicella et al., 2014; Drui et al., 2014; Favier et al., 2014). Dans deux tâches comportementales d'intolérance au délai, décrites dans les prochains paragraphes (voir également Matériel & Méthodes), nous avons étudié à l'aide de ce modèle, l'influence de la perte de neurones DAergiques de la SNc et du traitement, ainsi que leur potentielle interaction, sur l'impulsivité cognitive et ce, en fonction du trait impulsif initial de l'animal.

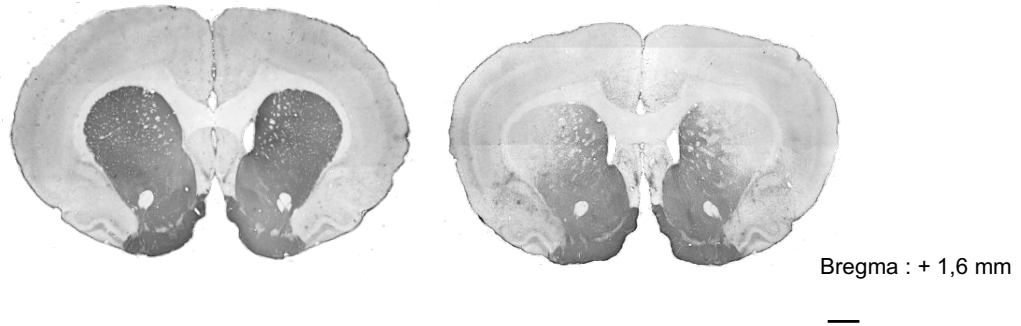
De plus, comme une forte impulsivité d'attente prédit le développement de comportements compulsifs (Ansquer et al., 2014; Belin et al., 2008), et parce qu'aucune étude ne s'est encore attachée à l'effet du pramipexole sur cette forme impulsivité, nous nous sommes intéressés à l'effet de ce traitement sur celle-ci dans une tâche de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT).

A. Evaluation de l'impulsivité cognitive dans deux paradigmes d'intolérance au délai

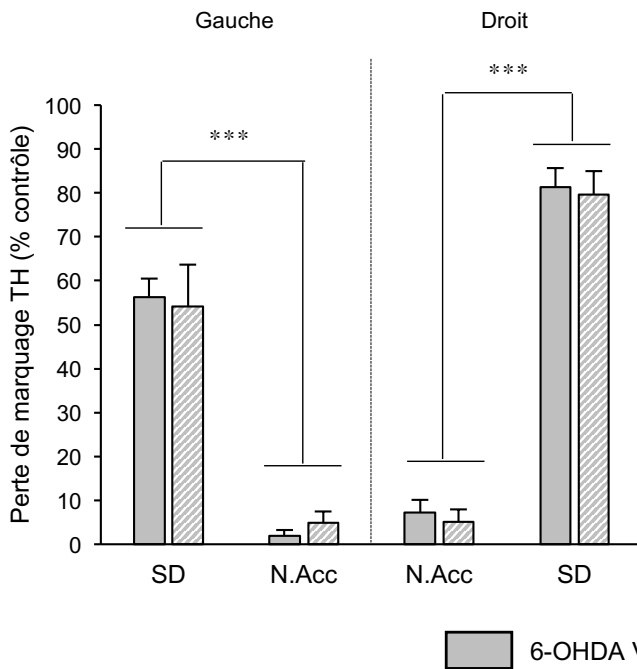
I. Décours temporel des deux procédures

Les deux expériences d'intolérance au délai réalisées sont identiques dans leur déroulement (voir Matériel et Méthodes et **Figure 38**). Effectuées sur différents groupes de rats, elles ne diffèrent qu'au niveau de l'augmentation du délai associé à la grosse récompense. En effet, dans la première tâche d'intolérance au délai, l'augmentation du délai a été effectuée au sein d'une même session (intra-session), alors que dans la seconde tâche cette augmentation a été faite entre les sessions (inter-sessions).

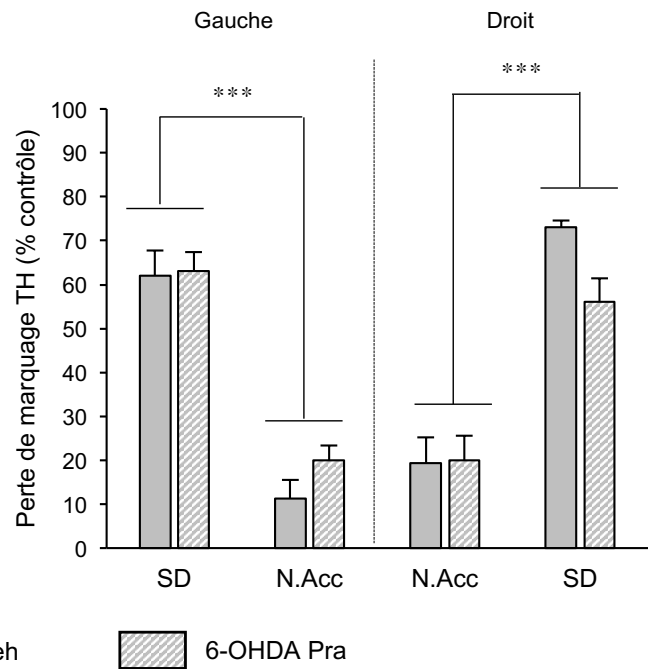
Après acquisition de la tâche et évaluation de l'intolérance au délai pour chaque rat (cf Matériel & Méthodes), les animaux sont répartis en deux groupes aux performances similaires pour recevoir une injection bilatérale de 6-OHDA ou de solution saline (Sham) dans la SNc. Après une période d'un mois, nécessaire à l'établissement de la lésion et au rétablissement

A**B**

Tâche d'intolérance au délai intra-session

**C**

Tâche d'intolérance au délai inter-sessions

**Figure 39 : Etendue de la dénervation DAergique striatale provoquée par injection de 6-OHDA dans la SNc.**

(A) Photographies de coupes coronales de cerveaux de rat lésé (image de droite) et contrôlé (image de gauche), après immunomarquage de la tyrosine hydroxylase (TH) dans le striatum. Barre d'échelle : 1 mm. (B-C) Quantification de la perte de marquage de la TH dans le striatum gauche et droit dans l'expérience d'intolérance au délai intra-session (B) et inter-sessions (C). Les données sont normalisées par rapport à la densité optique moyenne obtenue chez les animaux contrôles sur les niveaux antéro-postérieurs + 2,2; + 1,6 et + 0,7 mm par rapport au bregma d'après l'Atlas de Paxinos et Watson, 1998. SD : striatum dorsal; N.Acc : noyau accumbens.

Les données sont exprimées en moyenne par groupe expérimental \pm SEM.

*** $p < 0.001$: comparaison entre le SD et N.Acc de chaque hémisphère.

DDT-intra session : $n = 11$ (6-OHDA Veh : $n = 6$ et 6-OHDA pra : $n = 5$). DDT-inter session $n = 11$ (6-OHDA Veh : $n = 6$ et 6-OHDA pra : $n = 5$).

des animaux, ces deux groupes sont eux-mêmes séparés en deux, pour former au total 4 groupes aux performances pré-lésions similaires. La tâche d'intolérance au délai est reprise à l'étape de discrimination et les rats sont injectés quotidiennement, 30 min avant le début de chaque session, avec du pramipexole ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) ou une solution saline (véhicule) (**Figure 38**).

II. Quantification de la dénervation DAergique striatale obtenue dans les deux procédures

L'injection de 6-OHDA dans la SNc provoque la perte de neurones DAergiques, reflétée au niveau striatal par une diminution du marquage TH dans le striatum dorsal mais qui épargne relativement le N.Acc, avec des profils similaires entre les deux expériences et des niveaux de dénervation équivalents entre les conditions véhicule et pramipexole.

Ainsi, dans la procédure intra-session d'intolérance au délai (**Figure 39-B**), la perte moyenne de marquage TH dans le striatum dorsal et le N.Acc sur les deux hémisphères est respectivement de $68,8 \pm 2,4 \%$ et $3,9 \pm 1,2 \%$ chez les rats 6-OHDA Veh, et de $66,9 \pm 1,8 \%$ et $5 \pm 1,8 \%$ chez les rats 6-OHDA Pra. Une ANOVA à 2 facteurs confirme que la lésion est fortement dépendante de la structure visée [$F_{1,21} = 437,86$, $p < 0,001$], mais pas du traitement [$F_{1,21} = 0,059$, $p = 0,811$], ni de leur interaction [$F_{1,21} = 0,139$, $p = 0,714$].

De façon similaire, dans la procédure d'intolérance au délai inter-sessions (**Figure 39-C**), la perte moyenne du marquage TH dans le striatum dorsal et le N.Acc sur les deux hémisphères est respectivement de $67,5 \pm 2,8 \%$ et $15,3 \pm 4,3 \%$ pour les rats 6-OHDA Veh, et $59,6 \pm 3,7 \%$ et $19,9 \pm 3,6 \%$ pour les rats 6-OHDA Pra. Une ANOVA à 2 facteurs confirme là encore que la lésion est fortement dépendante de la structure évaluée [$F_{1,21} = 152,163$, $p < 0,001$], mais pas du traitement [$F_{1,21} = 0,2$, $p = 0,660$], ni de leur interaction [$F_{1,21} = 2,832$, $p = 0,110$].

Il nous faut préciser ici que les leviers donnant accès à la petite ou à la grosse récompense étant contrebalancés entre les animaux (voir matériel et méthodes), les légères asymétries lésionnelles entre les hémisphères gauches et droites observées dans ces deux expériences ne peuvent pas avoir favorisé une récompense spécifiquement.

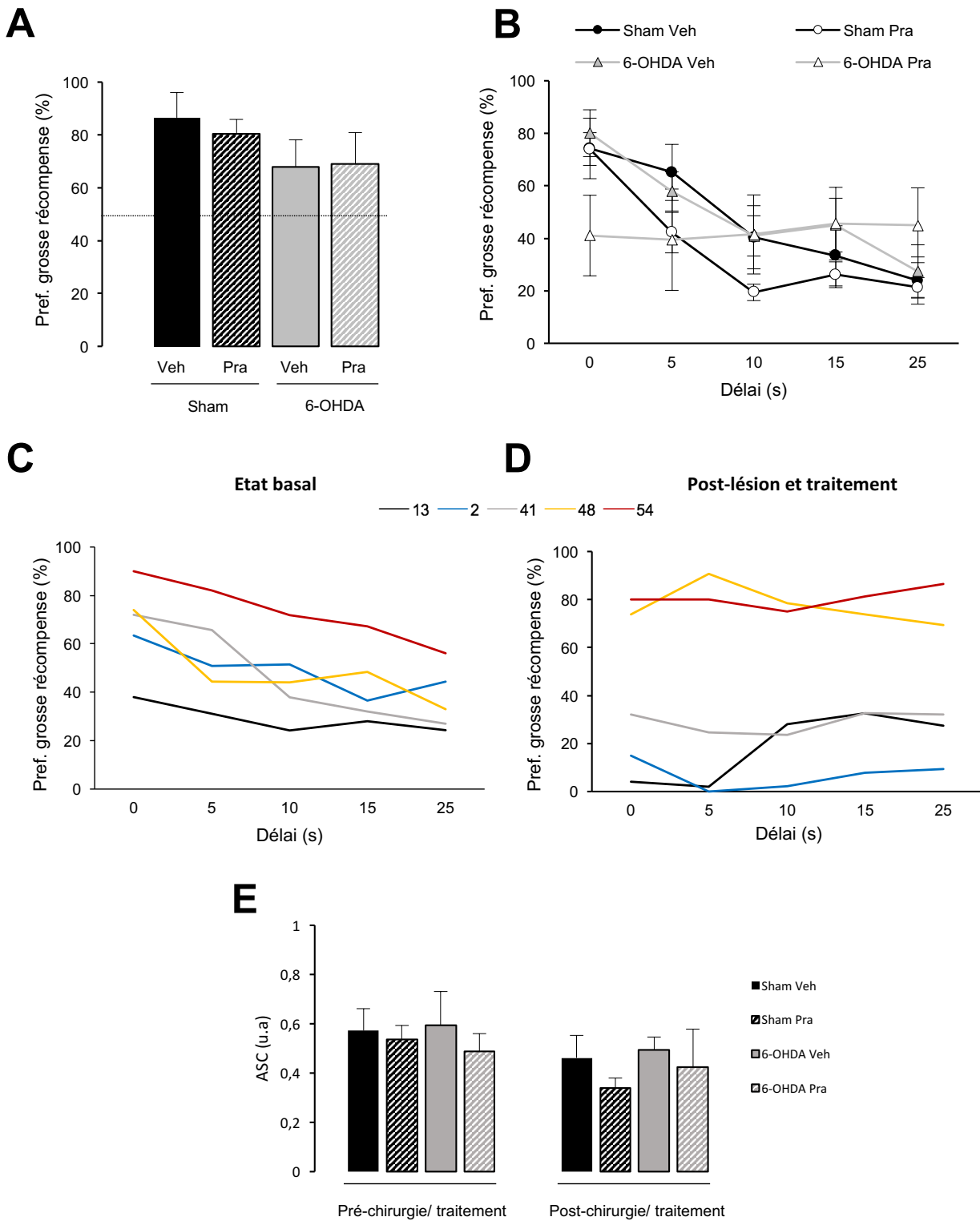


Figure 40 : Effet d'une lésion bilatérale partielle de la voie DAergique nigrostriée et/ou d'un traitement chronique au pramipexole dans une tâche d'intolérance au délai (intra-session).

(A) Evaluation de la préférence des rats pour la grosse récompense (saccharose 10 %) au cours des 3 derniers jours de l'étape de discrimination. La préférence est calculée par le rapport du nombre d'appuis effectués sur le levier donnant accès à la grosse récompense sur le nombre d'appuis total et exprimée en pourcentage. (B) Tâche d'intolérance au délai. Dans cette procédure l'obtention de la grosse récompense est progressivement différée, avec un délai qui augmente au fur et à mesure de la session. (C-D) Représentation des performances individuelles moyennes des 5 dernières sessions effectuées par le groupe d'animaux 6-OHDA Pra avant (C) et après lésion/traitement (D). Les numéros de la légende correspondent au numéro d'identification de chaque rat. (E) Représentation des aires sous les courbes d'intolérance au délai (ASC) des différents groupes pré- et post-lésion/traitement.

L'ensemble de ces données est exprimé en moyenne par groupe expérimental \pm SEM.

Sham Veh $n = 9$; Sham Pra $n = 10$; 6-OHDA Veh $n = 6$; 6-OHDA Pra $n = 5$. u.a : unité arbitraire

III. Paradigme d'intolérance au délai intra-sessions

La **Figure 40** représente les performances obtenues pendant la tâche d'intolérance au délai, lorsque le délai augmente en intra-session.

Dans un premier temps nous nous sommes assurés, afin d'éviter un biais expérimental, que les différents groupes de rats étaient toujours capables en post-chirurgie de discriminer la petite de la grosse récompense. La **Figure 40-A** montre en effet une préférence marquée pour cette dernière lorsqu'aucun délai ne lui est associé, et ce, quelle que soit la condition expérimentale, suggérant que ni la dénervation DAergique, ni le traitement chronique au pramipexole n'altère significativement les propriétés renforçantes d'une solution de saccharose [ANOVA à 2 facteurs : pas d'effet lésion $F_{1,29} = 2,00$, $p = 0,17$, ni d'effet du traitement $F_{1,29} = 0,19$, $p = 0,668$, ni d'interaction lésion x traitement $F_{1,29} = 0,076$, $p = 0,785$], comme précédemment démontré (Drui et al., 2014) (Vachez et al., soumis).

Afin de clarifier la lecture de la **Figure 40-B**, il semble important de préciser que les performances des animaux au délai 0 s représentent leur préférence moyenne pour la grosse récompense sur les 5 dernières sessions au cours desquelles ils expérimentent quotidiennement l'ensemble des délais (0 s, 5 s, 10 s, 15 s, et 25 s). Ainsi le délai 0 s de la figure 40-B ne peut pas être comparé aux performances observables sur la **Figure 40-A**.

Ainsi, la **Figure 40-B** représente la diminution progressive de la préférence subjective des animaux pour la grosse récompense lorsque le délai qui lui est associé augmente [ANOVA à 3 facteurs répétés : effet du délai $F_{4,104} = 22,21$, $p < 0,0001$]. Cet effet semble être exacerbé par le traitement mais non par la perte de l'innervation DAergique striatale [pas d'effet du traitement $F_{1,26} = 1,22$, $p = 0,2795$, pas d'effet de la lésion $F_{1,26} = 0,27$, $p = 0,6053$; mais une triple interaction délai x traitement x lésion $F_{4,104} = 3,63$, $p = 0,0083$]. Cette interaction serait également en partie due aux performances surprenantes du groupe 6-OHDA qui, sous pramipexole, se révèle indifférent au délai, avec une préférence moyenne proche de 50 % quel que soit le délai, y compris le délai 0 s.

Afin de mieux comprendre ce profil, nous avons regardé les performances individuelles

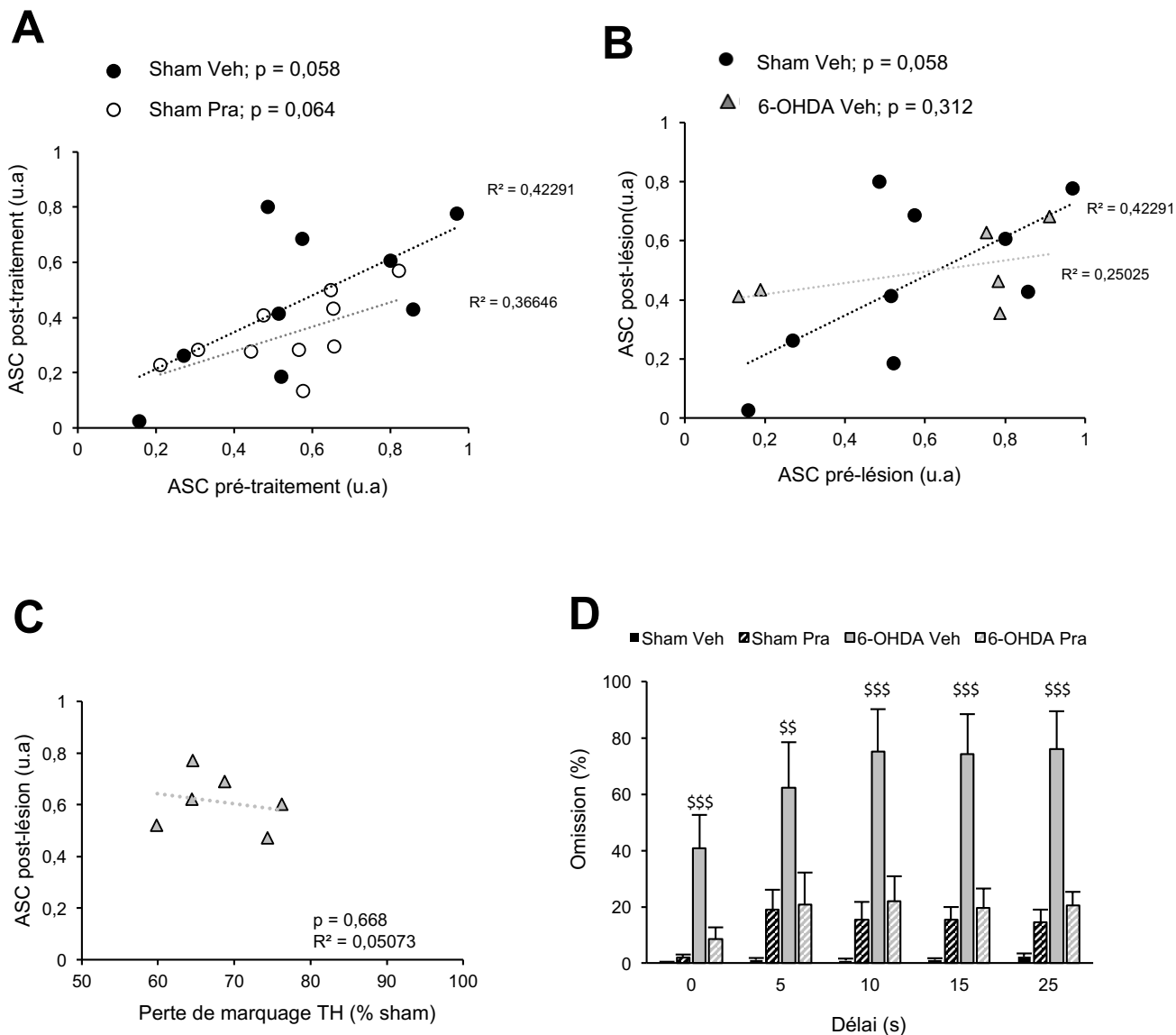


Figure 41 : Effet de la perte de neurones DAergiques de la voie nigrostriée ou d'un traitement chronique au pramipexole sur la modification du trait impulsif et des omissions dans une tâche d'intolérance au délai intrasession.

(A) Corrélations entre les ASC pré- et post-traitement chronique au pramipexole chez les rats Sham. (B) Corrélations entre les ASC pré- et post-chirurgie lésionnelle. (C) Corrélation entre l'ASC et le pourcentage de perte d'immunomarquage TH dans le striatum dorsal de rat 6-OHDA Veh. Les données sont normalisées et exprimées en pourcentage de perte de marquage par rapport à la densité optique moyenne obtenue chez les animaux Sham. (D) Pourcentage moyen d'omissions effectués par chaque groupe en fonction du délai d'obtention de la grosse récompense.

Les données corrélatives sont représentées en point individuel de l'ASC de chaque rat. Les omissions sont obtenues d'après la moyenne de différents groupes sur les 5 dernières sessions, et représentées en moyenne par groupe expérimental \pm SEM.

\$\$ $p < 0,01$ et \$\$\$ $p < 0,001$: comparaison entre les groupes 6-OHDA Veh et 6-OHDA Pra.

Sham Veh $n = 9$; Sham Pra $n = 10$; 6-OHDA Veh $n = 6$; 6-OHDA Pra $n = 5$. u.a : unité arbitraire.

des rats 6-OHDA-Pra (**Figure 40-C et D**). Cette indifférence au délai est bien retrouvée au niveau individuel, mais avec une dichotomie, les animaux pouvant être répartis en deux groupes : l'un avec une préférence pour la grosse récompense et l'autre pour la petite, quel que soit le délai (**Figure 40-D**). Bien que l'échantillon soit réduit et qu'il n'y ait pas de corrélation claire entre le niveau d'impulsivité basale déterminée par l'aire sous la courbe de chaque individu (ASC, voir Matériel et Méthodes) pré- et post-traitement [$R^2 = 0,397$, $p = 0,255$], il semble que les rats ayant une impulsivité basale moyenne (**Figure 40-C**) basculent soit vers la grande, soit vers la petite récompense, alors que les rats ayant un fort trait impulsif restent fixés sur la petite récompense et les rats avec une faible impulsivité basale persistent à l'inverse à choisir la grande récompense. Ces résultats suggèrent que les animaux lésés et traités au pramipexole sont incapables de prendre en compte le délai et adoptent une stratégie comportementale totalement différente des autres groupes, choisissant soit en fonction de leur préférence initiale, soit de façon aléatoire, une des deux récompenses.

Cette indifférence au délai de la part des animaux 6-OHDA traités au pramipexole se retrouve au niveau de leur ASC qui n'est pas réduite en post-chirurgie/traitement (**Figure 40-E**) et ce, malgré la chute de préférence pour la grande récompense au délai 0 s. Il semble cependant que l'ASC du groupe Sham traité au pramipexole diminue en post-traitement par rapport à l'ensemble des autres conditions, confirmant ainsi l'accentuation de l'intolérance au délai observé pour ce groupe **Figure 40-B**. Mais si une ANOVA à 3 facteurs répétés révèle bien un effet de la période [$F_{1,26} = 7,51$, $p = 0,011$], elle ne montre ni d'effet traitement [$F_{1,26} = 1,15$, $p = 0,293$], ni d'interaction période x traitement [$F_{1,26} = 0,94$, $p = 0,761$] ou période x lésion x traitement [$F_{1,26} = 0,50$, $p = 0,487$].

De la même manière, bien que l'on observe, en corrélant les données d'ASC obtenues avant et après traitement, un affaissement des valeurs d'ASC du groupe Sham Pra par rapport au groupe Sham Veh (**Figure 41-A**) qui pourrait refléter une exacerbation du trait impulsif de chaque animal sous pramipexole, les pentes de régression de ces deux groupes ne sont pas différentes [$t(18) = 0,14$, $p > 0,05$].

De façon intéressante, cette relation entre les valeurs d'ASC pré- et post-chirurgie observée chez les Sham est perdue chez les animaux lésés [$t(11) = 3,35$, $p < 0,05$] (**Figure 41-B**). Elle ne semble cependant pas être liée au niveau de dénervation DAergique, car aucune

corrélation entre la perte de marquage TH dans le striatum dorsal et le trait impulsif n'est observée (**Figure 41-C**), laissant ainsi supposer l'implication d'un autre facteur pour expliquer cette perte de corrélation.

L'analyse des performances des groupes expérimentaux effectuées au cours de la tâche d'intolérance au délai intra-session nous permet de constater un nombre important d'omissions chez les animaux 6-OHDA Veh, mais également, bien qu'en plus faible proportion, chez les rats Sham traités au pramipexole [ANOVA à 3 facteurs répétés, effet de la lésion $F_{1,26} = 27,85$, $p < 0,0001$; effet du traitement $F_{1,26} = 7,18$, $p = 0,0126$]. Il est également intéressant de noter que cet effet semble s'accroître avec le délai [effet du délai : $F_{4,104} = 14,09$, $p < 0,0001$ et triple interaction délai x lésion x traitement $F_{4,104} = 4,37$, $p = 0,0026$]. Cette augmentation du nombre d'omissions pourrait potentiellement refléter une surcharge cognitive et/ou motivationnelle, et un désengagement progressif de la tâche chez les animaux lésés. En effet, il a précédemment été montré qu'une lésion de la voie nigrostriée pouvait induire de sévères déficits dans les comportements préparatoires (Drui et al., 2014; Magnard et al., 2016), ainsi que des déficits cognitifs et/ou attentionnels (Aarts et al., 2011; Nieoullon and Coquerel, 2003) (et rappels bibliographiques, *Chapitre 1. D. Les rôles fonctionnels du système DAergique*). Ce nombre important d'omissions pourrait biaiser l'évaluation de la préférence en fonction du délai, ainsi que la perte de relation entre les mesures pré- et post-chirurgie de l'impulsivité chez les animaux lésés observée dans la **Figure 41-B**.

L'ensemble de ces données suggère que le traitement chronique au pramipexole chez des rats contrôles (sham) pourrait induire une exacerbation du trait impulsif, mais ce résultat nécessite d'être confirmé. De plus, la forte demande cognitive et motivationnelle que ce paradigme implique, de par l'augmentation du délai en intra-session, ne nous permet pas de conclure quant à l'implication d'une dénervation de la voie nigrostriée, combinée ou non à un traitement chronique au pramipexole, sur l'impulsivité cognitive. Cela nous a donc conduit à développer une seconde tâche d'intolérance au délai, plus adaptée à nos conditions expérimentales.

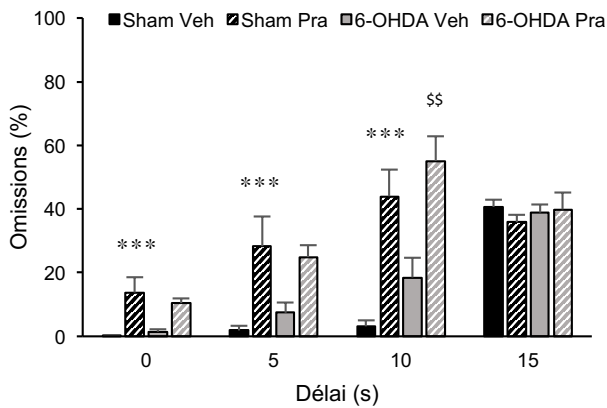
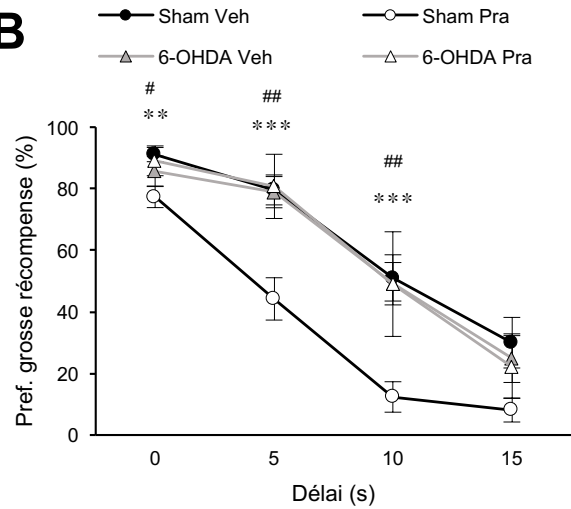
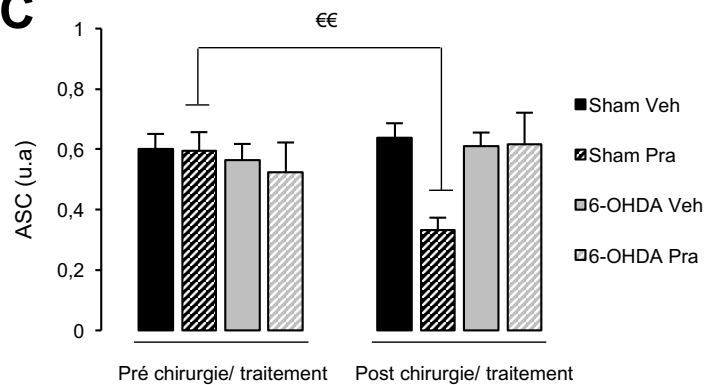
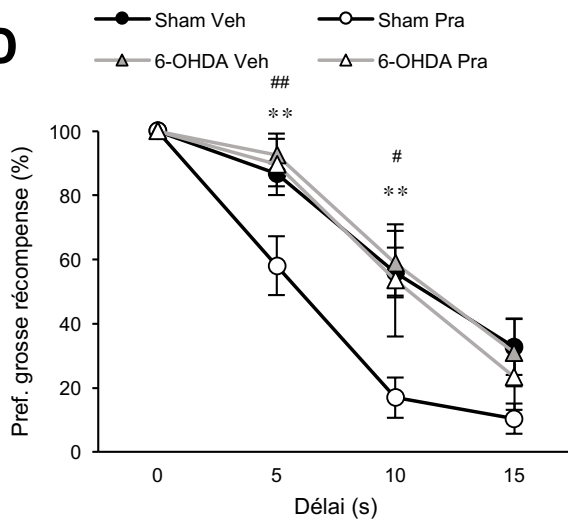
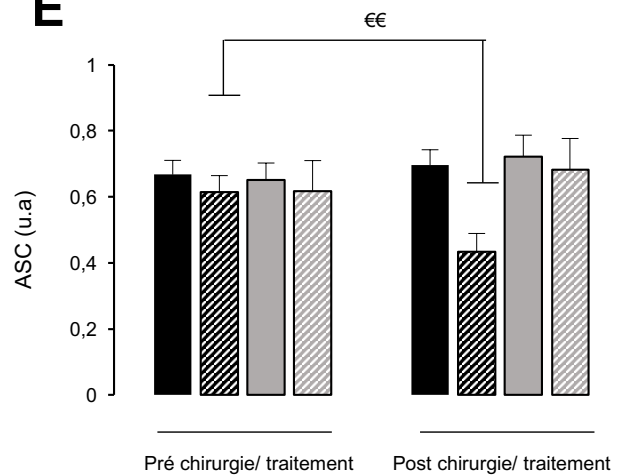
A**B****C****D****E**

Figure 42 : Effet d'une lésion bilatérale partielle de la voie DAergique nigrostriée et/ou d'un traitement chronique au pramipexole dans une tâche d'intolérance au délai (inter-sessions).

(A) Pourcentage d'omissions effectuées en fonction du délai d'obtention de la grosse récompense. (B) Tâche d'intolérance au délai. Dans cette procédure l'obtention de la grosse récompense est progressivement différée, avec un délai qui augmente toutes les 5 sessions. La préférence est calculée par le rapport du nombre d'appuis effectués sur le levier donnant accès à la grosse récompense sur le nombre d'appui total et exprimé en pourcentage. (C) Représentation des aires sous les courbes d'intolérance au délai (ASC) des différents groupes pré- et post-lésion/traitement. (D) Tâche d'intolérance au délai inter-sessions. Dans cette procédure la préférence des rats pour la grosse récompense aux différents délais est normalisée à 100 % au délai 0 s. (E) Représentation ASC en normalisant les performances à 100 % pour les délais 0 s.

L'ensemble de ces données représente la moyenne des trois dernières sessions de chaque délai par groupe expérimental \pm SEM.

***p < 0,001 comparaison entre les groupes Sham Veh et Sham Pra; #p < 0,05 et ##p < 0,01 : comparaison entre les groupes Sham Pra et 6-OHDA Pra; \$\$p < 0,01 : comparaison entre les groupes 6-OHDA Veh et 6-OHDA Pra; €€p < 0,01 : comparaison entre les groupes Sham Pra pré- et post-traitement

Sham Veh n = 12; Sham Pra n = 10; 6-OHDA Veh n = 6; 6-OHDA Pra n = 5. u.a : unité arbitraire.

IV. Paradigme d'intolérance au délai inter-sessions

Le paradigme d'intolérance au délai utilisé ci-dessus requière de fortes capacités cognitives, puisque l'augmentation du délai en intra-session demande une adaptation comportementale rapide de la part de l'animal, ainsi que de la flexibilité, puisque chaque session recommence au délai 0 s pour finir à un délai de 25 s. La demande attentionnelle et motivationnelle est également forte puisque l'animal est exposé au cours de chaque session à 70 essais et nous voyons clairement le nombre d'omissions augmenter avec le délai, en adéquation avec l'effet délétère d'une lésion DAergique partielle de la SNc sur le maintien des comportements motivés (Drui et al., 2014; Magnard et al., 2016).

Nous avons donc décidé d'étudier l'effet de la lésion et du pramipexole dans une nouvelle tâche d'intolérance au délai au cours de laquelle le délai associé à la grosse récompense augmente entre les sessions, et non plus à l'intérieur d'une même session, et les délais sont restreints à 0, 5, 10 et 15 s. Ce nouveau protocole se veut être plus simple à comprendre pour les animaux et plus court (40 essais), nécessitant de ce fait des capacités attentionnelles et motivationnelles moins importantes.

La **Figure 42-A** représente les omissions effectuées au cours de la tâche d'intolérance au délai inter-sessions. Comme pour le paradigme intra-session, nous pouvons observer une augmentation du nombre d'omissions pour l'ensemble des groupes expérimentaux en fonction du délai [ANOVA à 3 facteurs répétés : effet du délai $F_{3,87} = 52,25$, $p < 0,0001$]. Cependant, cet effet se révèle ici accentué par le traitement au pramipexole [effet du traitement $F_{1,29} = 22,18$, $p < 0,0001$], et interaction délai x traitement [$F_{3,87} = 18,37$, $p < 0,0001$], et non par la lésion [pas d'effet de la lésion $F_{1,29} = 0,94$, $p = 0,341$, ni d'interaction lésion x traitement $F_{1,29} = 0,17$, $p = 0,686$, de triple interaction délai x lésion x traitement $F_{3,87} = 0,61$, $p = 0,612$]. De plus, même chez les groupes traités au pramipexole, le taux d'omission reste limité (taux moyen d'environ 30 %), ce qui nous permet d'évaluer l'intolérance au délai des différents groupes expérimentaux avec une bien meilleure fiabilité que lors du paradigme intra-session.

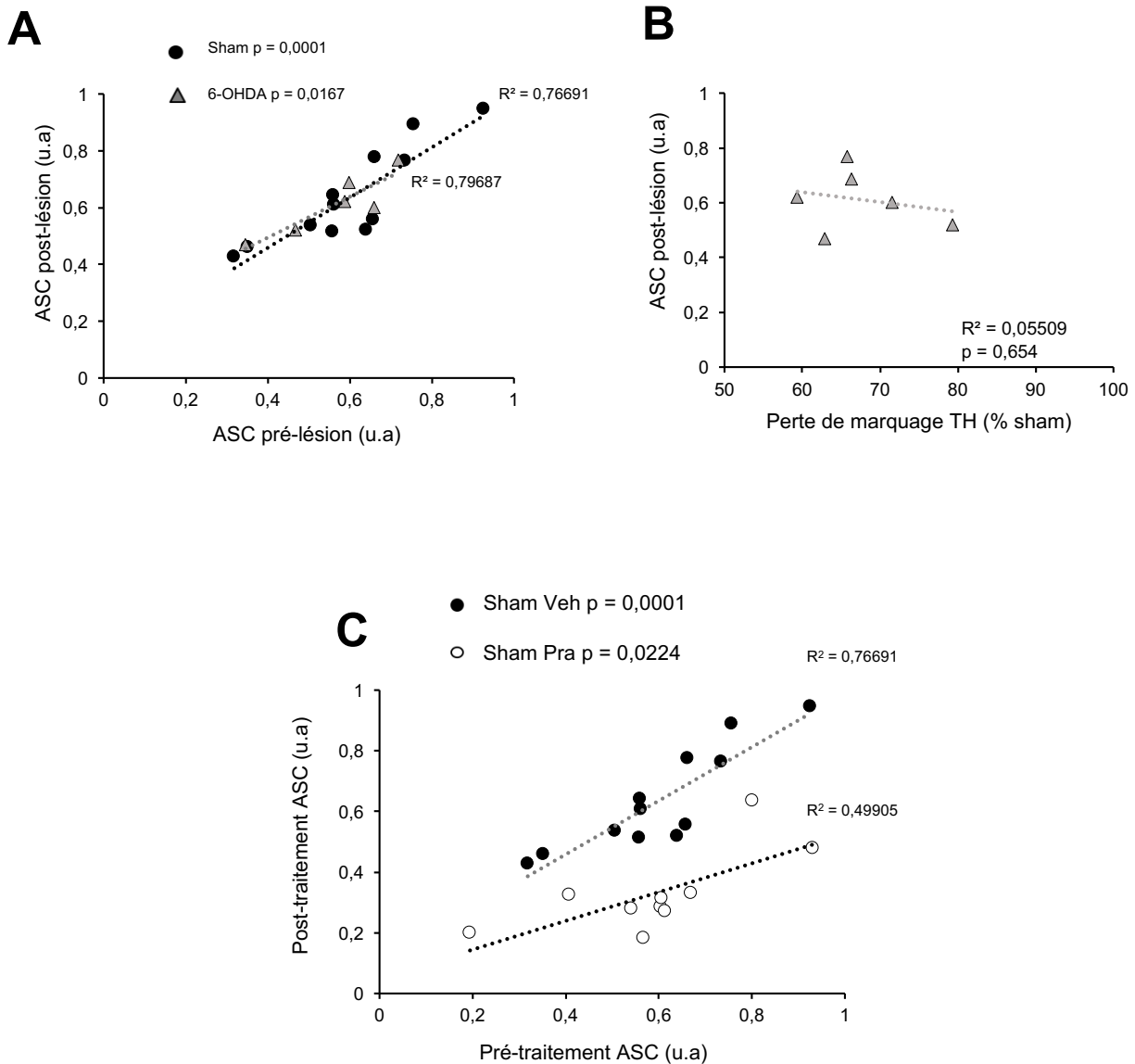


Figure 43 : Effet de la perte de neurones DAergiques de la voie nigrostriée ou d'un traitement chronique au pramipexole sur la modification du trait impulsif dans une tâche d'intolérance au délai inter-sessions.

(A) Corrélations entre les ASC avant et après chirurgie lésionnelle. (B) Corrélation entre l'ASC et le pourcentage de perte d'immunomarquage TH dans le striatum dorsal de rat 6-OHDA Veh. Les données sont normalisées et exprimées en pourcentage de perte de marquage par rapport à la densité optique moyenne obtenue chez les animaux Sham. (C) Corrélations entre les ASC avant et après traitement chronique de pramipexole.

Les corrélations sont représentées en point individuel de l'ASC de chaque rat.

Sham Veh $n = 12$; Sham Pra $n = 10$; 6-OHDA Veh $n = 6$; 6-OHDA Pra $n = 5$. u.a : unité arbitraire

Dans ce paradigme inter-sessions, nous pouvons constater sur la **Figure 42-B** que comme lors de l'expérience précédente, la diminution de la préférence pour la grosse récompense avec l'augmentation du délai est exacerbée par le traitement au pramipexole mais non par la lésion. De façon surprenante, cet effet du pramipexole sur l'intolérance au délai est spécifique à la condition Sham puisque les courbes des groupes 6-OHDA Veh et 6-OHDA Pra sont similaires [ANOVA à 3 facteurs répétées : effet du traitement $F_{1,29} = 5,9$, $p = 0,0215$ et interaction lésion x traitement $F_{1,29} = 6,44$, $p = 0,0168$]. L'analyse de l'ASC (**Figure 42-C**) nous permet de confirmer que seuls les animaux Sham traités au pramipexole présentent une augmentation de l'intolérance au délai, lors de la période post-chirurgie/traitement [ANOVA à 3 facteurs répétées : pas d'effet du traitement $F_{1,29} = 1,41$, $p = 0,245$, mais interaction période x lésion x traitement $F_{1,29} = 11,04$, $p = 0,002$].

Cependant, il faut toutefois noter une diminution de la préférence pour la grosse récompense chez le groupe Sham Pra, même en l'absence de délai (**Figure 42-B**, délai 0 s) et l'absence d'interaction délai x lésion x traitement [$F_{1,87} = 1,12$, $p = 0,346$]. Afin de s'assurer que cette diminution de préférence ne pouvait pas expliquer la forte intolérance à l'attente montrée par ce même groupe, nous avons normalisé l'ensemble des performances des groupes expérimentaux d'après leurs performances au délai 0 s afin de s'affranchir de ce biais potentiel (**Figure 42-D**). Même en contrôlant pour cet effet, nous observons toujours cette accentuation de l'intolérance au délai induite par le pramipexole dans la condition Sham [ANOVA à 3 facteurs répétées : effet du traitement [$F_{1,29} = 5,22$, $p = 0,030$], ainsi qu'une interaction délai x traitement proche du seuil de significativité [$F_{1,87} = 2,53$, $p = 0,063$], mais pas de triple interaction délai x lésion x traitement [$F_{3,87} = 1,53$, $p = 0,212$]. De façon cohérente, l'ASC, entre les performances pré- et post-lésion/traitement, normalisée pour le délai 0 s (**Figure 42-E**) permet de confirmer ce résultat, puisqu'elle est uniquement réduite pour la condition Sham Pra, avec une interaction période x lésion x traitement proche de la significativité [$F_{1,29} = 3,65$, $p = 0,0659$].

L'étude corrélative entre les valeurs individuelles d'ASC pré- et post-traitement permet de confirmer l'absence d'effet de la lésion sur l'intolérance au délai ainsi que l'effet pro-impulsif du pramipexole. En effet, et contrairement à ce qui a été observé dans la première tâche d'intolérance au délai, la lésion DAergique ne change pas la corrélation entre l'ASC pré- et

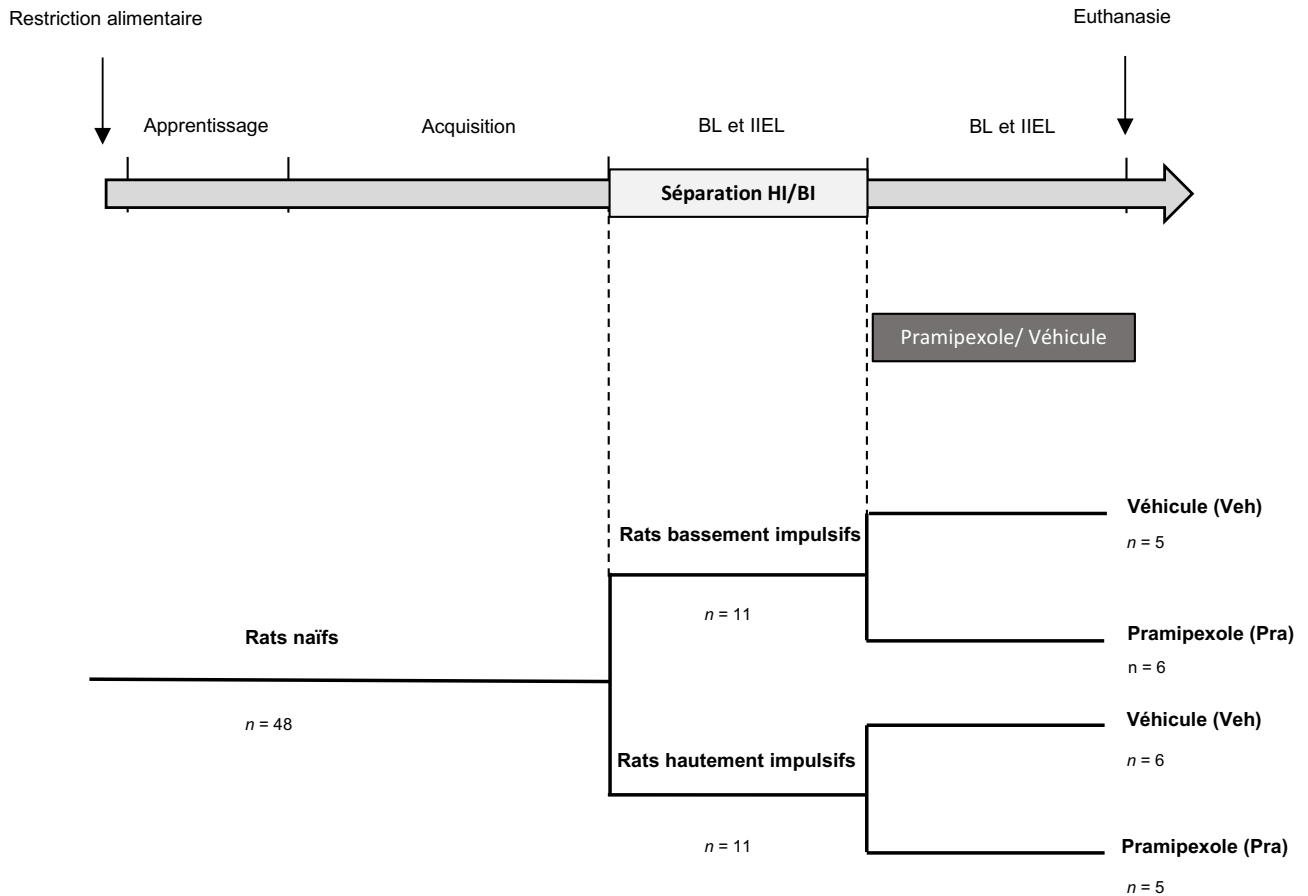


Figure 44 : Chronologie expérimentale de la tâche de réaction en série à 5 choix.

Après apprentissage et évaluation de leur impulsivité au cours des sessions de ligne de base (BL) et d'intervalles inter-essais longs (IIEL), les animaux sont séparés en deux groupes bassement impulsifs (BI) et hautement impulsifs (HI), répartis eux-mêmes équitablement en deux sous-groupes qui seront ensuite traités par du pramipexole ou une solution saline. Leur impulsivité est ensuite de nouveau évaluée au cours de la ligne de base et d'un intervalle inter-essai long (IIEL). La différence du nombre d'animaux entre les phases d'acquisition et d'IIEL s'explique par la non prise en compte des rats moyennement impulsifs, en effet dans ce paradigme seuls les animaux bassement et hautement impulsifs ont été utilisés.

post-lésion [pentes de régression identiques entre la condition Sham Veh et 6-OHDA Veh : $t(14) = 0.78, p > 0.05$] (**Figure 43-A**). Ceci indique que la lésion ne modifie pas le trait impulsif des animaux, conclusion également confortée par l'absence de corrélation entre le niveau de dénervation DAergique du striatum dorsal et l'ASC post-lésion (**Figure 43-B**). A l'inverse, nous observons bien une exacerbation du trait impulsif chez rats Sham traités au pramipexole, en comparaison des rats Sham véhicule, reflétée dans la **Figure 43-C** par un affaissement des valeurs d'ASC obtenues en corrélant les données pré- et post-traitement [pentes de régression différentes entre les condition Sham Veh et Sham Pra : $t(20) = 3.02, p < 0.05$].

L'ensemble de ces données nous indique tout d'abord que la tâche d'intolérance au délai avec un paradigme en inter-sessions est plus adaptée que celle en intra-session pour évaluer l'impulsivité cognitive dans un contexte préclinique parkinsonien (voir aussi (Magnard et al., 2018)). En effet, ce paradigme mobilise a priori moins de ressources motivationnelles, attentionnelles et cognitives, et permet ainsi de réduire le nombre d'omissions effectuées par les animaux. Nous avons ainsi pu observer une absence d'effet de la dénervation DAergique sur l'intolérance au délai avec et sans traitement chronique au pramipexole. En revanche, il semble que ce traitement provoque l'accentuation du trait impulsif chez les animaux sains.

B. Evaluation de l'impulsivité d'attente dans une tâche de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT)

I. Effet d'un traitement chronique au pramipexole sur l'émission de réponses prématurées en fonction du trait impulsif

Afin de caractériser plus avant l'effet pro-impulsif du pramipexole, nous avons ensuite évalué son action dans un paradigme de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT) permettant de révéler un déficit potentiel d'inhibition d'action, autrement appelé impulsivité d'attente. Cette approche est particulièrement pertinente dans notre situation, car l'impulsivité observée dans cette tâche prédit le passage vers des comportements compulsifs et certaines addictions (Belin et al., 2008). Cette tâche est d'abord réalisée en absence de traitement afin d'identifier les animaux hautement (HI) et basement (BI) impulsifs (voir Matériel &

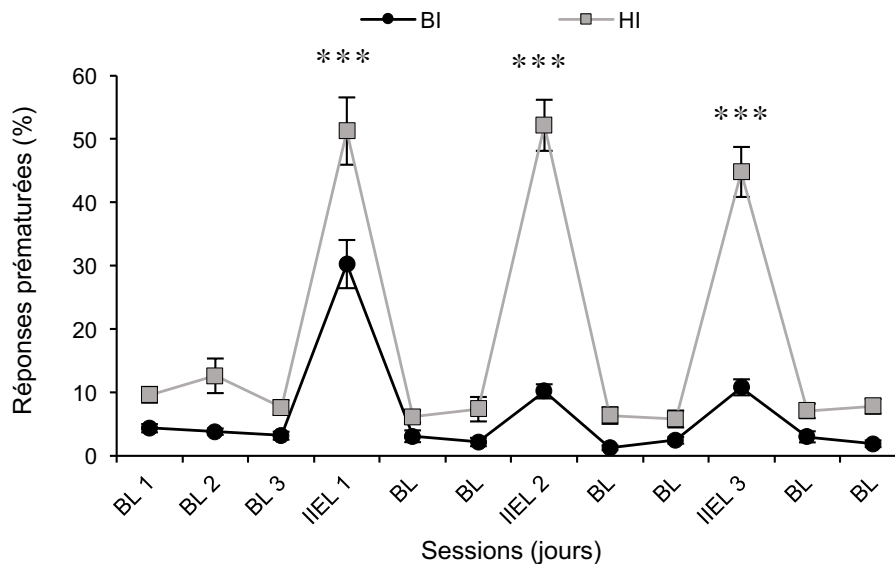


Figure 45 : Ségrégation des animaux hautement et basement impulsifs dans une tâche de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT).

En comparaison des rats basement impulsifs, les hautement impulsifs présentent un nombre plus élevé de réponses prématurées (indicatif d'une forte impulsivité d'attente) lors des intervalles inter-essais longs et de la ligne de base. Cette séparation en deux groupes s'effectue en moyennant les performances des deux derniers tests (IIEL 2 et IIEL 3) puis en séparant les animaux en quartile après avoir classé leur performances par ordre croissant. Le premier quartile représente les rats basement impulsifs, alors que le dernier représente ceux qui sont hautement impulsifs.

Les données représentent la moyenne des performances par groupe au cours de chaque session et sont exprimées en moyenne \pm SEM.

*** p < 0,01 comparaison des groupes HI et BI.

BL : Ligne de base; IIEL : intervalle inter essais long; BI : basement impulsif; HI: hautement impulsif.

HI n = 11; BI n = 11

Méthodes), puis lors d'un traitement subchronique avec du pramipexole ou une solution saline (**Figure 44**).

La **Figure 45** montre bien qu'avant traitement, les rats HI effectuent davantage de réponses prématurées que les rats BI, notamment au cours des sessions tests où l'intervalle inter-essais est rallongé (IIEL), mais également pendant la ligne de base (BL) [ANOVA à 2 facteurs répétés : effet du trait impulsif $F_{1,20} = 55,93$, $p < 0,001$; effet de la session $F_{11,263} = 92,16$, $p < 0,001$ et interaction sessions x trait impulsif $F_{11,263} = 23,817$, $p < 0,001$].

Les animaux HI et BI sont ensuite séparés en deux sous-groupes avec des performances similaires, puis le traitement - par du pramipexole ou une solution saline - commence 24 h avant la première session de la ligne de base (BL 1). La **Figure 46-A** représente la proportion de réponses prématurées émises au cours des jours de ligne de base et du jour du test IIEL en fonction du trait et du traitement. Une ANOVA à 3 facteurs répétés révèle un effet du pramipexole qui s'exprime différemment en fonction de la session et du trait impulsif [interaction session x trait impulsif x traitement $F_{11, 198} = 3,949$, $p < 0,0001$]. Nous avons décidé de représenter et d'analyser séparément les données obtenues lors de la ligne de base (**Figure 46-B**) et du jour de test IIEL (**Figure 46-C**) afin de décrire plus facilement et faire apparaître plus clairement des effets complexes du pramipexole.

En moyennant les performances des différents groupes sur les trois derniers jours de ligne de base (**Figure 46-B**), nous pouvons observer une légère augmentation du nombre de réponses prématurées chez les animaux traités au pramipexole, qu'ils soient HI ou BI [ANOVA à 2 facteurs : effet marginal du trait impulsif $F_{1,21} = 4,174$, $p = 0,056$, effet du traitement $F_{1,21} = 5,214$, $p = 0,035$], mais sans interaction trait x traitement $F_{1,21} = 0,391$, $p = 0,540$].

A l'inverse, il est très intéressant de constater que lors de l'IIEL, le pramipexole diminue fortement la proportion de réponses prématurées chez les animaux HI, un effet qui n'est pas retrouvé chez les animaux BI (**Figure 46-C**) [ANOVA à 2 facteurs : interaction trait impulsif x traitement $F_{1,21} = 5,2$, $p = 0,035$]. Ainsi, même en tenant compte de l'effet du pramipexole sur les réponses prématurées lors de la ligne de base – en effectuant le différentiel entre ce nombre de réponses prématurées et celui obtenu lors de l'IIEL (**Figure 46-D**) –, cet effet du

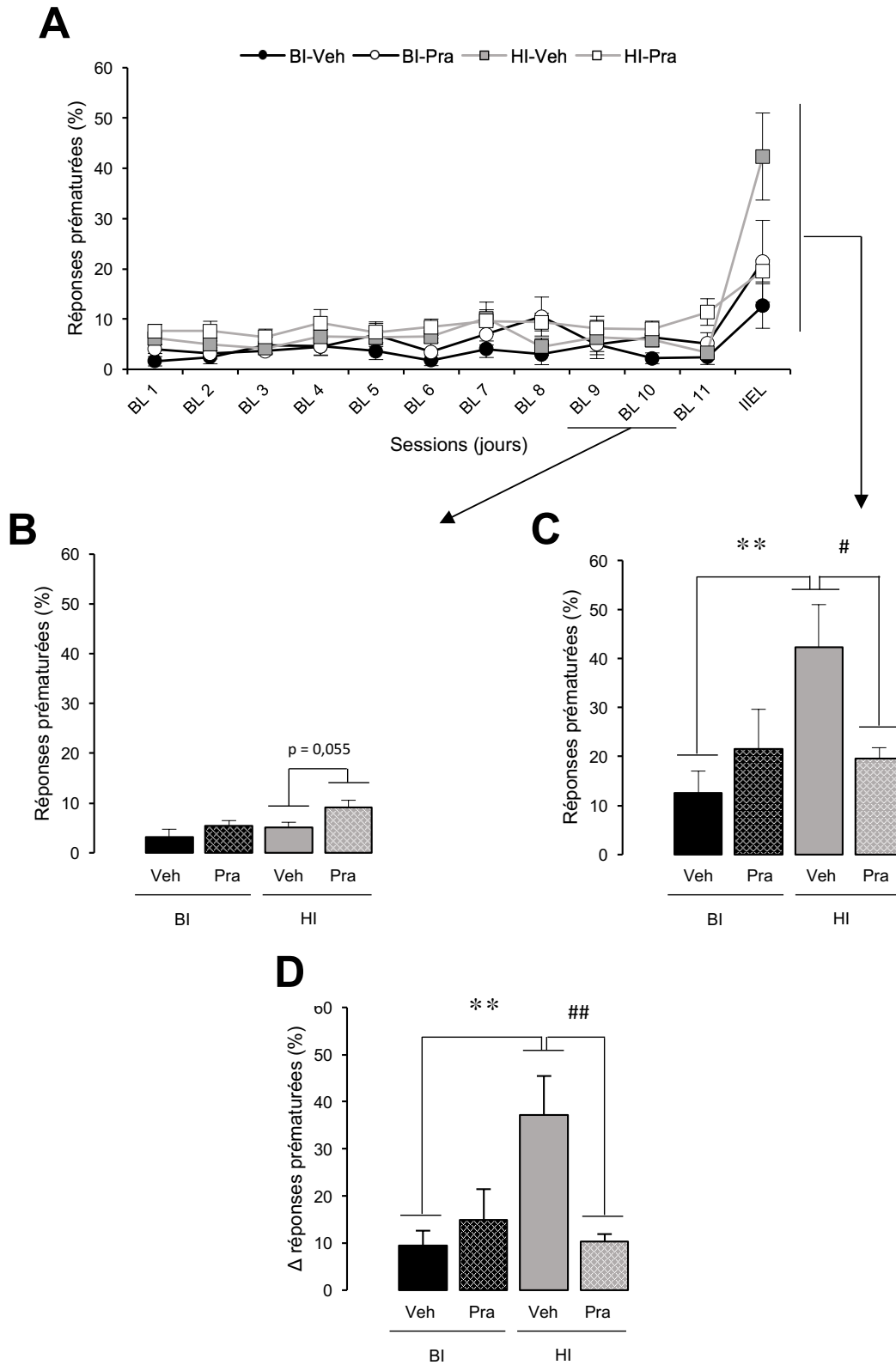


Figure 46 : Effet d'un traitement chronique au pramipexole sur le trait impulsif de rats au cours d'une tâche de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT).

(A) Représentation du pourcentage de réponses prématurées au cours de la ligne de base et de l'intervalle inter essais long en fonction du trait impulsif et du traitement. Ces données représentent la moyenne des performances par groupe au cours de chaque session. (B) Représentation du pourcentage de réponses prématurées moyen des trois derniers jours de ligne de base chez les différents groupes de rats. (C) Représentation du pourcentage de réponses prématurées effectuées au cours de l'IIEL. (D) Différentiel des réponses prématurées faites pendant l'IIEL et au cours des trois derniers jours de ligne de base.

L'ensemble des données est exprimé en moyenne par groupe expérimental \pm SEM.

**p <0,01 : comparaison entre les groupes BI-Veh et HI-Veh. #p <0,05 et ##p <0,01: comparaison entre les groupes HI-Veh et HI-Pra.

BL : Ligne de base; IIEL : intervalle inter essais long; BI : bassement impulsif; HI : hautement impulsif.

BI-Veh $n = 5$; BI-Pra $n = 6$; HI-Veh $n = 6$; HI-Pra $n = 5$

traitement demeure préservé [ANOVA à 2 facteurs : interaction trait impulsif x traitement $F_{1,21} = 7,166$, $p = 0,015$].

Ces résultats suggèrent donc un rôle différentiel du pramipexole en fonction du trait impulsif et du recrutement des processus de contrôles inhibiteurs. En effet, au cours de la ligne de base ce traitement favoriserait globalement l'émission de réponses prématurées, avec une action pro-impulsive quel que soit le trait et cette tendance peut encore s'observer chez les animaux BI lors de l'IIEI. A l'inverse, le pramipexole diminue drastiquement la proportion de réponses prématurées chez les rats HI lors de ce test qui favorise pourtant leur émission (i.e. IIEI), comme s'il normalisait le trait impulsif chez ces animaux.

II. Effet du traitement chronique au pramipexole et du trait impulsif sur l'émission de réponses persévératives, la précision de réponse et les omissions

La **Figure 47-A** montre que, contrairement aux réponses prématurées, le trait impulsif et le traitement par du pramipexole n'ont aucun effet sur les réponses persévératives [ANOVA à 3 facteurs répétés : effet des sessions $F_{11,198} = 2,45$, $p = 0,0069$, mais pas d'effet du trait impulsif $F_{1,18} = 0,07$, $p = 0,791$, ni du traitement $F_{1,18} = 0,70$, $p = 0,4142$, ni d'interaction sessions x trait impulsif x traitement $F_{11,198} = 1,03$, $p = 0,4211$].

En revanche, le pramipexole semble diminuer la précision de la réponse au cours de la tâche (**Figure 47-B**) [ANOVA à 3 facteurs répétés : effet du traitement $F_{1,18} = 5,32$, $p = 0,033$], un effet qui s'accroît au cours des sessions [effet des sessions $F_{11,198} = 3,26$, $p = 0,0004$], notamment chez les rats HI [interaction sessions x trait impulsif $F_{11,198} = 2,02$, $p = 0,028$, mais pas de triple interaction sessions x trait impulsif x traitement $F_{11,198} = 1,35$, $p = 0,201$].

Un effet similaire est observable au niveau des omissions (**Figure 47-C**) [ANOVA à 3 facteurs répétés : effet des sessions $F_{11,198} = 1,89$, $p = 0,0423$, effet du traitement $F_{1,18} = 33,21$, $p < 0,0001$ et interaction impulsivité x traitement $F_{1,18} = 8,23$, $p = 0,010$, mais pas de triple interaction sessions x trait impulsif x traitement = $1,17$, $p = 0,314$].

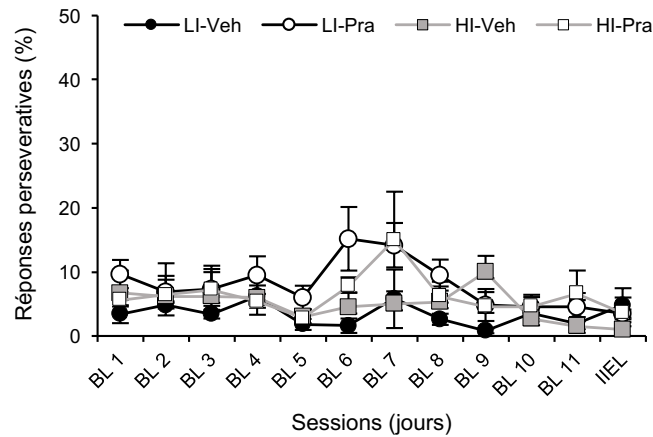
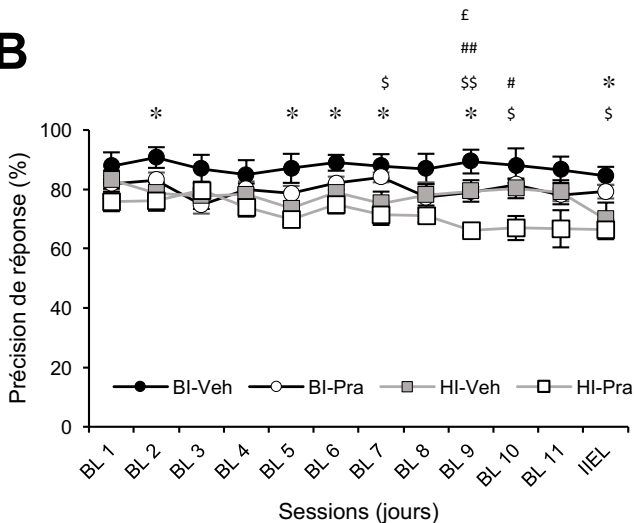
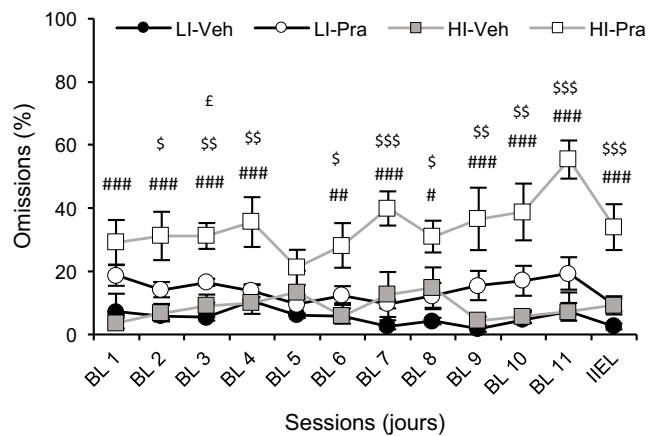
A**B****C**

Figure 47 : Effet d'un traitement chronique au pramipexole et du trait impulsif de rats sur les réponses persévératives, la précision de réponse et les omissions effectuées dans une tâche de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT).

(A) Pourcentage de réponses persévératives correspondant au nombre de fois où l'animal a placé son museau plus de deux fois de suite dans une des cinq ouvertures de la cage après avoir effectué une réponse correcte ou incorrecte.

(B) Pourcentage de précision de réponse. Obtenu en calculant le nombre de réponses correctes sur le nombre de réponses total effectuées par session. (C) Pourcentage d'omissions obtenu d'après le nombre d'essais non complétés.

L'ensemble de ces données est exprimé en moyenne par groupe expérimental \pm SEM.

* $p < 0,05$: comparaison entre les groupes BI-Veh et HI-Veh; \$ $p < 0,05$, \$\$ $p < 0,01$, \$\$\$ $p < 0,001$: comparaison entre les groupes BI-Pra et HI-Pra; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$: comparaison entre les groupe HI-Veh et HI-Pra; £ $p < 0,05$: comparaison entre les groupes BI-Veh et BI-Pra

BL : ligne de base; IIEL : intervalle inter essais long; BI : bassement impulsif; HI : hautement impulsif.

BI-Veh $n = 5$; BI-Pra $n = 6$; HI-Veh $n = 6$; HI-Pra $n = 5$

Ces résultats indiquent donc qu'un traitement chronique au pramipexole pourrait altérer les capacités attentionnelles des animaux et favoriser ainsi une diminution de la précision de réponse associée à une augmentation des omissions. Il est intéressant de noter que cet effet est plus important chez les rats HI, comme si la sensibilité pharmacologique aux agonistes des récepteurs D_2/D_3 était augmentée chez ces animaux. Au vu de l'effet opposé du pramipexole sur les réponses prématurées obtenues chez les rats HI en fonction du type de session (basal vs. IEL), il est cependant peu probable que cette augmentation d'erreurs et du nombre d'omissions rende compte de ce résultat. L'ensemble de ces données suggèrent donc un endophénotype de vulnérabilité (associé à une forte impulsivité d'attente endogène) au traitement par du pramipexole.

C. Etude de l'expression des ARNm codant pour les RD

La troisième partie de ce travail a consisté à étudier les modifications potentielles d'expression des ARNm codant pour les récepteurs DAergiques D_1 , D_2 et D_3 au niveau striatal et D_2 au niveau mésencéphalique induites par le pramipexole et/ou une lésion DAergique de la voie nigrostriée. Ces récepteurs étant impliqués dans les mécanismes d'impulsivité, il semblait pertinent d'évaluer leur niveau d'expression chez des animaux dont le phénotype d'impulsivité cognitive et d'attente a respectivement été évalué dans la tâche d'intolérance au délai inter-sessions et dans la tâche de réaction en série à 5 choix présentées précédemment, afin de mieux appréhender les résultats comportementaux décrits ci-dessus.

Cette caractérisation semblait d'autant plus intéressante qu'aucune étude ne s'était encore intéressée à l'effet du pramipexole sur l'expression de ces récepteurs en fonction de leur trait impulsif.

I. Etude de l'expression d'ARNm codant pour les RD_2 et RD_3 chez des animaux sains ou lésés et traités par du pramipexole en fonction de leur impulsivité cognitive

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à l'expression des ARNm codant pour les RD_2/RD_3 dans le striatum de rats lésés puis traités avec du pramipexole, qui ont

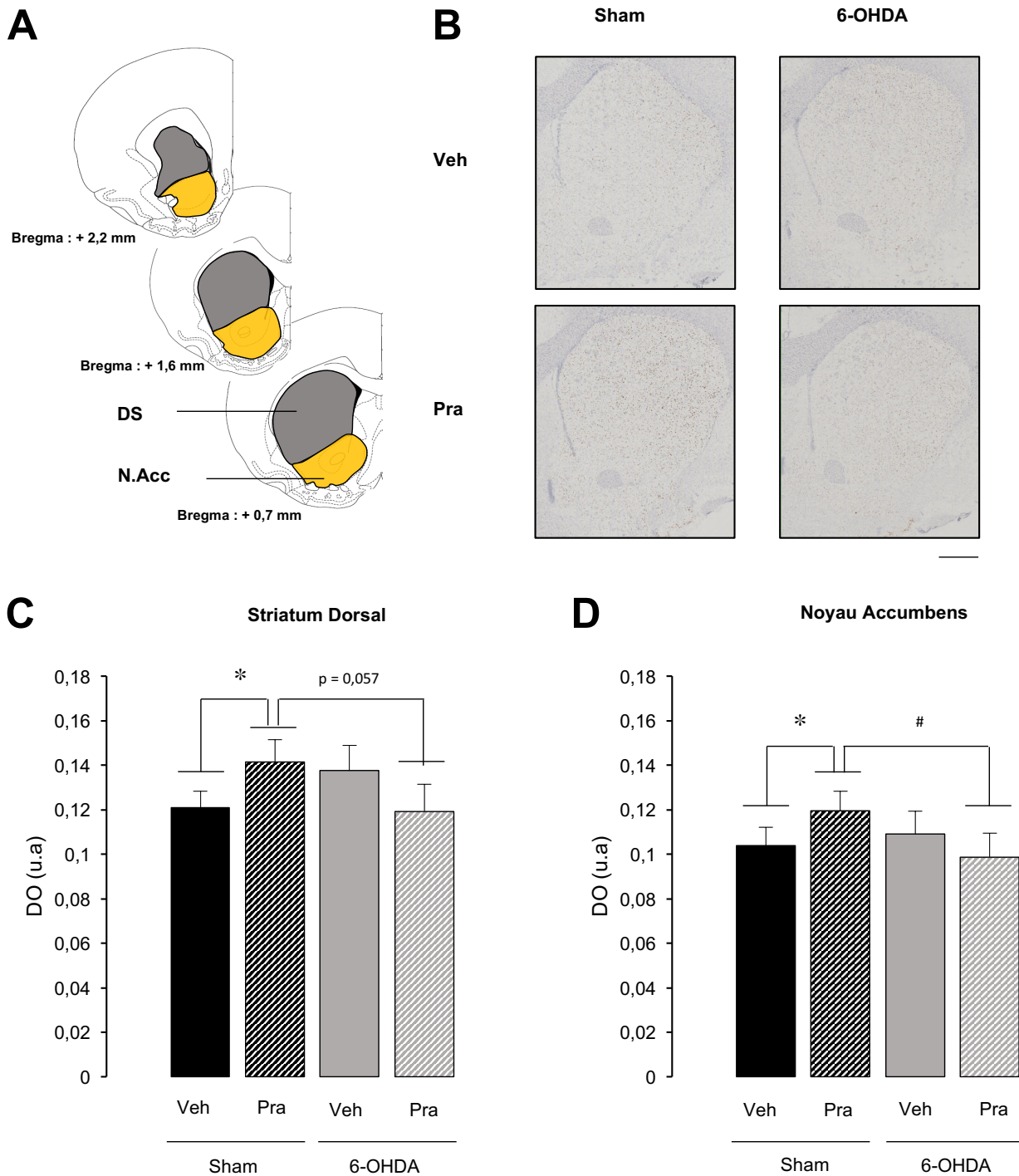


Figure 48 : Hybridation *in situ* RNAscope des ARNm codant pour les RD₂ dans le striatum de rats lésés et/ou traités au pramipexole.

(A) Représentations schématiques des niveaux de coupe utilisés pour quantifier l'expression des ARNm codant pour le RD₂ d'après l'atlas de Watson et Paxinos (1998). (B) Photographies illustrant les coupes coronales de cerveau de rats des 4 conditions évaluées au niveau antéro-postérieur + 1,6 mm par rapport au bregma, (C) Quantification des densités optiques (DO) du striatum dorsal. (D) Quantification des densités optiques (DO) du N.Acc.

L'ensemble de ces données est exprimé en moyenne par groupe expérimental \pm SEM et correspond à la surface de marquage rapportée à la surface de la zone analysée, moyennée sur les deux hémisphères.

*p < 0,05 : comparaison entre les groupes Sham-Veh et Sham-Pra; #p < 0,05 : comparaison entre les groupes Sham-Pra et 6-OHDA-Pra

Sham Veh n = 12; Sham Pra n = 10; 6-OHDA Veh n = 6; 6-OHDA Pra n = 5. u.a : unité arbitraire

Barre d'échelle : 1 mm.

effectué la tâche d'intolérance au délai inter-sessions. Cette étude a été réalisée avec une nouvelle technique d'hybridation *in situ*, RNAscope, qui a nécessité de nombreuses mises au point pour s'adapter à nos conditions expérimentales.

L'expression des ARNm RD₂ a été quantifiée dans le DMS et le DLS, ainsi que dans le N.Acc core et shell, prélevés 24 h après la dernière injection de pramipexole. Les profils étant similaires entre ces différentes sous-structures, nous avons au final représentés les résultats du striatum dorsal et du N.Acc dans leur ensemble.

1. Modifications d'expression striatale de l'ARNm des RD₂ induites par une lésion DAergique et un traitement chronique au pramipexole

Au niveau du striatum dorsal (**Figure 48-B et C**), la dénervation DAergique semble augmenter l'expression des ARNm RD₂, mais sans qu'une corrélation ne soit observée entre la perte de marquage TH et l'expression de cet ARN (données non montrées). De plus, une surexpression équivalente est également observée chez les animaux Sham traités chroniquement par du pramipexole. A l'inverse, ce traitement tend à normaliser les niveaux de ce récepteur chez les rats lésés en réduisant son expression. Cet effet différentiel du pramipexole au sein du striatum dorsal et en fonction de l'état de dénervation est confirmé par une interaction lésion x traitement [ANOVA à 2 facteurs répétés $F_{1,86} = 6,86$, $p = 0,010$].

Un profil similaire, bien que moins marqué, est observé dans le N.Acc (**Figure 48-B et D**), conduisant à une interaction lésion x traitement marginale [$F_{1,86} = 3,79$, $p = 0,054$].

2. Modifications d'expression striatale de l'ARNm des RD₃ induites par une lésion DAergique et un traitement chronique au pramipexole

Compte tenu du signal très faible, obtenu pour le marquage de l'ARNm du RD₃ dans le mésencéphale et le striatum dorsal, et de façon cohérente avec son expression différentielle dans les territoires limbiques (voir rappels bibliographiques, *Chapitre 1.B.III. Les récepteurs DAergiques*), nous nous sommes exclusivement concentrés sur l'analyse de son expression au sein du N.Acc (**Figure 49-A et B**). La **Figure 49-C** montre une diminution légère (comprise entre 15 et 20 %) mais statistiquement significative de l'expression de l'ARNm codant pour le RD₃

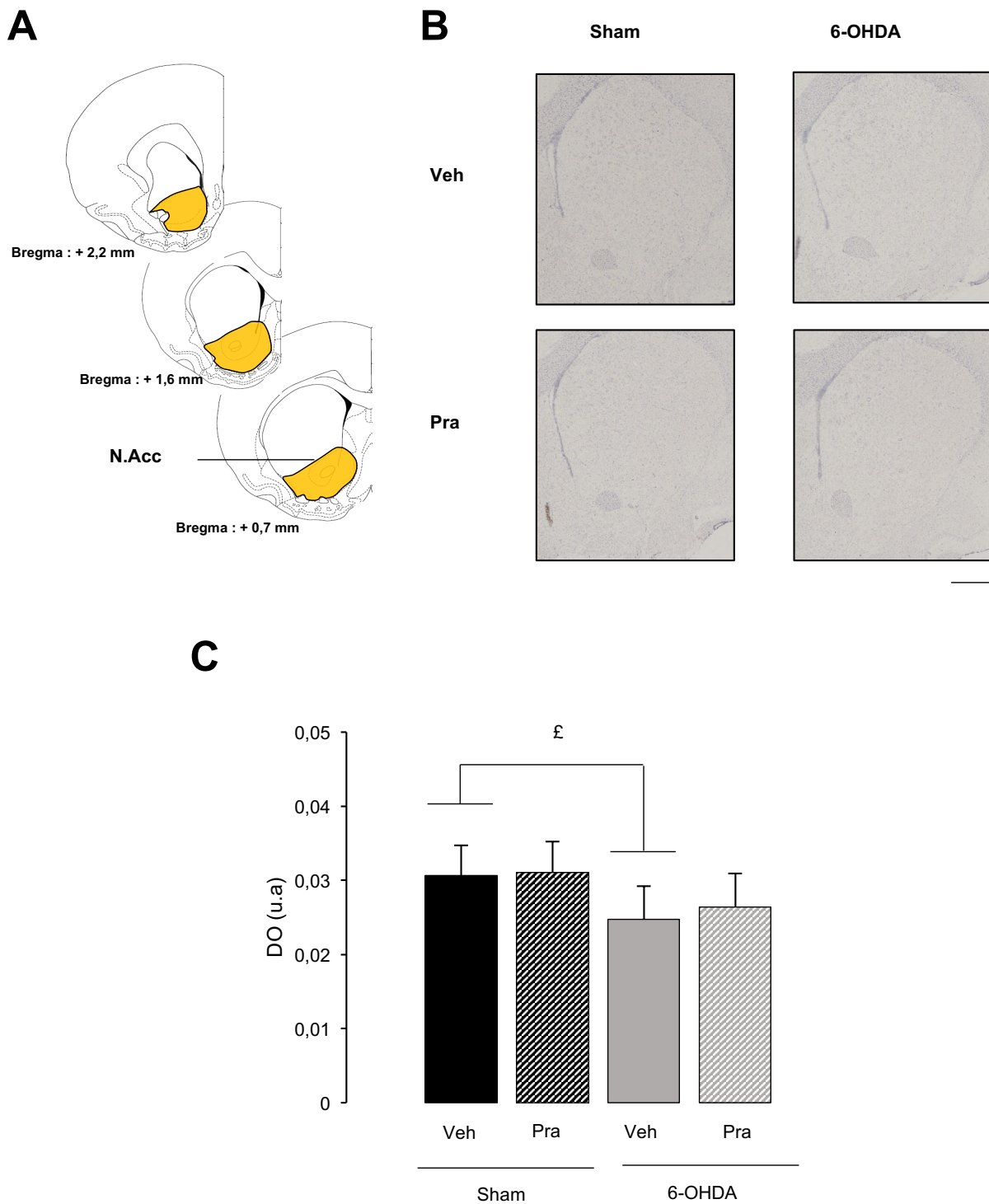


Figure 49 : Hybridation *in situ* RNAscope des ARNm codant pour les RD₃ dans le N.Acc de rats lésés et/ou traités au pramipexole.

(A) Représentations schématiques des niveaux de coupe utilisés pour quantifier l'expression des ARNm codant pour le RD₃ d'après l'atlas de Paxinos et Watson (1998). (B) Photographies illustrant les coupes coronales de cerveau de rats des 4 conditions évaluées au niveau antéro-postérieur + 1,6 mm par rapport au bregma. (C) Quantification des densités optiques (DO) du N.Acc.

L'ensemble de ces données est exprimé en moyenne par groupe expérimental \pm SEM et correspond à la surface de marquage rapportée à la surface de la zone analysée, moyennée sur les deux hémisphères.

$\epsilon p < 0,05$: comparaison entre les groupes Sham-Veh et 6-OHDA-Veh

Sham Veh $n = 12$; Sham Pra $n = 10$; 6-OHDA Veh $n = 6$; 6-OHDA Pra $n = 5$. u.a : unité arbitraire

Barre d'échelle : 1 mm.

chez les rats lésés [ANOVA à 2 facteurs répétés : effet lésion : $F_{1,86} = 6,74$ $p = 0,010$] et aucun effet du traitement chronique au pramipexole [pas d'effet du traitement $F_{1,86} = 0,26$, $p = 0,608$, ni d'interaction lésion x traitement $F_{1,86} = 0,08$, $p = 0,767$].

3. Corrélation des niveaux d'expression striatale des ARNm codant pour les RD₂ et les RD₃ avec les niveaux d'impulsivité cognitive

La **Figure 50** représente les résultats des corrélations réalisées entre l'expression de l'ARNm codant pour les RD₂ dans le striatum dorsal et dans le N.Acc, et les niveaux d'impulsivité individuels post-lésion et/ou traitement, indexés par l'aire sous les courbes d'intolérance au délai inter-sessions présentées précédemment. Aucune relation n'est observée entre l'expression de l'ARNm codant pour le RD₂ et l'ASC dans le striatum dorsal et dans le N.Acc chez les rats Sham non traités (**Figure 50-A et B**), suggérant que l'impulsivité cognitive en tant que trait n'est pas sous-tendue par ce récepteur. De façon similaire, et bien que le pramipexole modifie en moyenne les niveaux d'expression des RD₂, aucune corrélation n'est observée chez les rats Sham traités au pramipexole (**Figure 50-C et D**). Une corrélation entre l'expression de l'ARNm codant pour le RD₂ et l'ASC semble être observable chez les rats lésés, notamment dans le striatum dorsal (**Figure 50-E et F**), même si celle-ci n'apparaît pas significative (mais le risque d'erreur de type de B avec un faible nombre d'animaux, $n = 6$, dans ce groupe est élevé). Elle suggérerait qu'une forte impulsivité cognitive chez ces animaux (reflétée par une petite valeur d'ASC) serait associée à une expression plus faible de RD₂ au sein du striatum. De manière intéressante, cette relation n'est plus observée lorsque les rats lésés sont traités avec du pramipexole (**Figure 50-G et H**).

Il est intéressant de constater que les corrélations entre l'expression de l'ARNm RD₃ dans le N.Acc et l'ASC semblent suivre les mêmes tendances que celles vues précédemment pour le RD₂. Ainsi, il ne semble pas y avoir de lien entre le niveau d'expression de ces ARNm et l'expression d'un trait impulsif chez les rats Sham Veh (**Figure 51-A**), ni même lorsque ces animaux sont traités chroniquement par du pramipexole (**Figure 51-B**). Ce qui pourrait suggérer que le développement d'un comportement impulsif ne serait pas associé au niveau

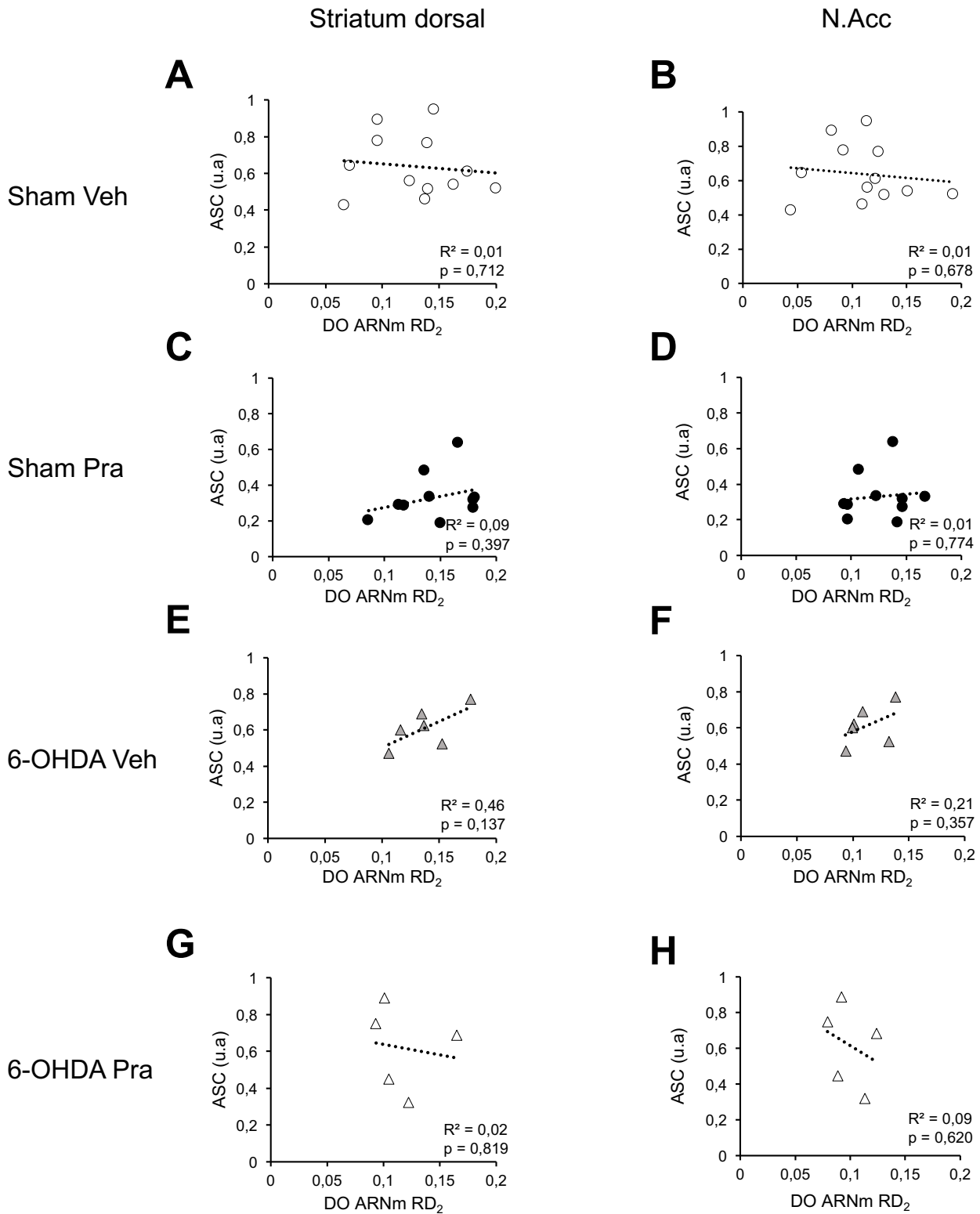


Figure 50 : Corrélation de l'expression des ARNm codant pour le RD₂ dans le striatum dorsal et le N.Acc en fonction du niveau d'impulsivité dans une tâche d'intolérance au délai inter-sessions.

(A-B) Corrélation chez les rats Sham Veh. (C-D) Corrélation chez les rats Sham Pra. (E-F) Corrélation chez les rats 6-OHDA Veh. (G-H) Corrélation chez les rats 6-OHDA Pra.

L'ensemble de ces données est exprimé en point individuel. Chaque point représente l'ASC post-chirurgie /traitement de chaque rat ainsi que sa densité optique moyenne de marquage de l'ARNm RD₂ par structure.

Sham Veh $n = 12$; Sham Pra $n = 10$; 6-OHDA Veh $n = 6$; 6-OHDA Pra $n = 5$. u.a : unité arbitraire

d'expression des RD₃ dans le N.Acc. Cependant, chez les rats lésés, la même corrélation marginale que pour le niveau d'expression de l'ARNm du RD₂ et de l'ASC (i.e., moins de RD₃ chez les animaux les plus impulsifs) semble apparaître (**Figure 51-C**), une relation perdue lorsque ces animaux sont traités par du pramipexole (**Figure 51-D**).

Bien qu'aucune corrélation marquée ne soit observable entre le trait impulsif de l'animal et son niveau d'expression des ARNm codant pour les RD₂ ou les RD₃, cette étude RNAscope met en exergue une interaction forte entre la dénervation DAergique et le pramipexole sur l'expression de ces récepteurs, notamment au sein du striatum dorsal. En effet, les résultats obtenus suggèrent que le pramipexole augmenterait l'expression des RD₂ chez des rats sains et conduirait à l'inverse à la normalisation de son expression chez des rats lésés. Cet effet cellulaire est à mettre en parallèle avec l'effet comportemental du pramipexole qui augmente l'impulsivité cognitive chez les rats sains mais non chez les rats lésés.

II. Etude de l'expression d'ARNm codant pour les RD₁ et RD₂ chez des rats traités par du pramipexole en fonction de leur impulsivité d'attente

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'expression des ARNm codant pour les RD₁ et les RD₂ dans le striatum et ainsi que les RD₂ au sein du mésencéphale chez les rats traités par du pramipexole, qui ont effectué la tâche de 5-CSRTT, à l'aide d'une technique d'hybridation *in situ* classique.

L'expression des ARNm RD₂ a été quantifiée dans le DMS et le DLS, ainsi que dans le core et le shell du N.Acc (**Figure 52-A**), prélevés 15 min après la dernière session de comportement (soit 1h15 après la dernière injection de pramipexole). Ce temps a été choisi à la fois pour se conformer aux études précédentes qui ont étudié l'expression de ces récepteurs en fonction du trait d'impulsivité d'attente ((Belin et al., 2007; Belin-Rauscent et al., 2016; Besson et al., 2013)), ainsi que pour avoir un aperçu de la cinétique de l'effet du pramipexole sur l'expression des RD₂, puisque celui-ci était observé 24 h post-injection lors de l'expérience d'intolérance au délai décrite ci-dessus.

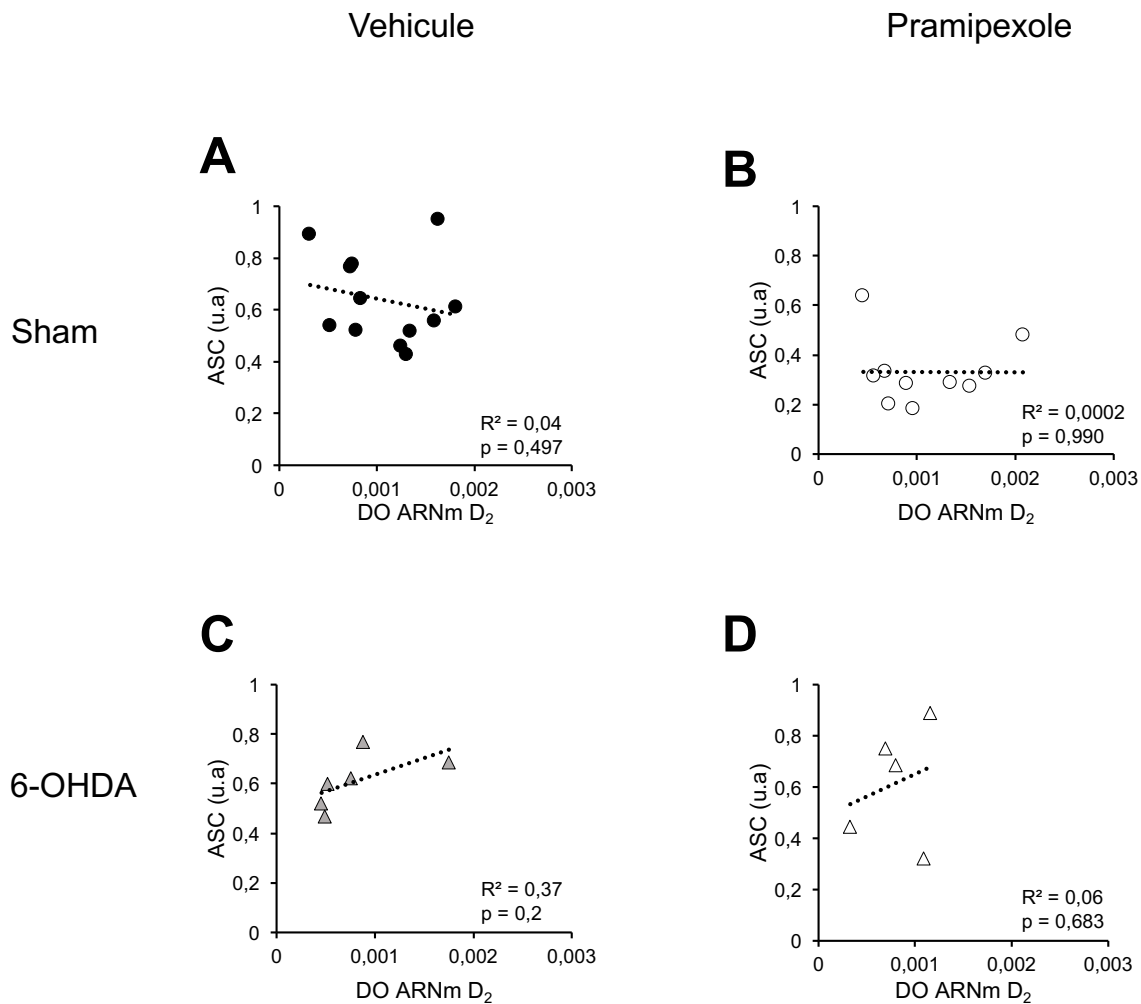


Figure 51 : Corrélation de l'expression des ARNm codant pour le RD₃ dans le N.Acc en fonction du niveau d'impulsivité dans une tâche d'intolérance au délai inter-sessions.

(A) Corrélation chez les rats Sham Veh. (B) Corrélation chez les rats Sham Pra. (C) Corrélation chez les rats 6-OHDA Veh. (D) Corrélation chez les rats 6-OHDA Pra.

L'ensemble de ces données est exprimé en point individuel. Chaque point représente l'ASC post-chirurgie/ traitement de chaque rat ainsi que sa densité optique moyenne de marquage de l'ARNm RD2 par structure.

Sham Veh $n = 12$; Sham Pra $n = 10$; 6-OHDA Veh $n = 6$; 6-OHDA Pra $n = 5$. u.a : unité arbitraire

1. Modification d'expression striatal des ARNm codant pour le RD₁ en fonction du trait impulsif et du traitement chronique au pramipexole

Nous pouvons observer sur la **Figure 52-B et C** une expression différentielle des niveaux d'ARNm codant pour les RD₁ en fonction des sous-régions striatales [ANOVA à 3 facteurs répétés : effet de la structure $F_{3,54} = 47,60$, $p < 0,0001$]. Ainsi l'expression des RD₁ apparaît moins importante dans le core du N.Acc que dans les trois autres régions étudiées. De plus, il semble que les niveaux d'ARNm codant pour le RD₁, notamment dans le DMS et DLS, soient plus bas chez les rats HI que chez les rats LI, un profil qui s'inverse diamétralement sous traitement au pramipexole, provoquant respectivement une augmentation d'expression chez les rats HI et une diminution chez les LI. Néanmoins, l'ANOVA à 3 facteurs répétés ne révèle pas d'effet du trait impulsif [$F_{1,54} = 0,39$, $p = 0,54$], ni d'effet du traitement [$F_{1,54} = 0,001$, $p = 0,990$], ni d'interaction trait impulsif x traitement [$F_{3,54} = 2,43$, $p = 0,1361$] ou structure x trait impulsif x traitement [$F_{3,54} = 1,31$, $p = 0,28$].

En résumé, bien qu'une interaction entre le trait impulsif et le pramipexole ne puisse être totalement exclue, ces deux facteurs ne semblent pas avoir d'influence majeure sur l'expression des RD₁ au sein du striatum.

2. Modification d'expression striatale et mésencéphalique de l'expression de l'ARNm codant pour le RD₂ en fonction du trait impulsif et du traitement chronique au pramipexole

Au niveau mésencéphalique (**Figure 53-B et C**), l'analyse des données nous montre une expression différentielle de l'ARNm codant pour le RD₂ entre la SNc et l'ATV, avec une expression plus prononcée dans la SNc, confirmée par une ANOVA à 3 facteurs répétés : [effet structure $F_{1,18} = 130,810$, $p < 0,0001$]. De plus, les rats HI Veh tendent à exprimer plus fortement cet ARNm que les rats BI, un phénomène qui est normalisé par le traitement au pramipexole. Cependant, l'ANOVA ne révèle aucun effet du trait impulsif [$F_{1,18} = 1,253$, $p = 0,277$], ni du traitement [$F_{1,18} = 2,684$, $p = 0,1187$] ni d'interaction [structure x impulsivité x traitement $F_{1,18} = 1,07$, $p = 0,316$].

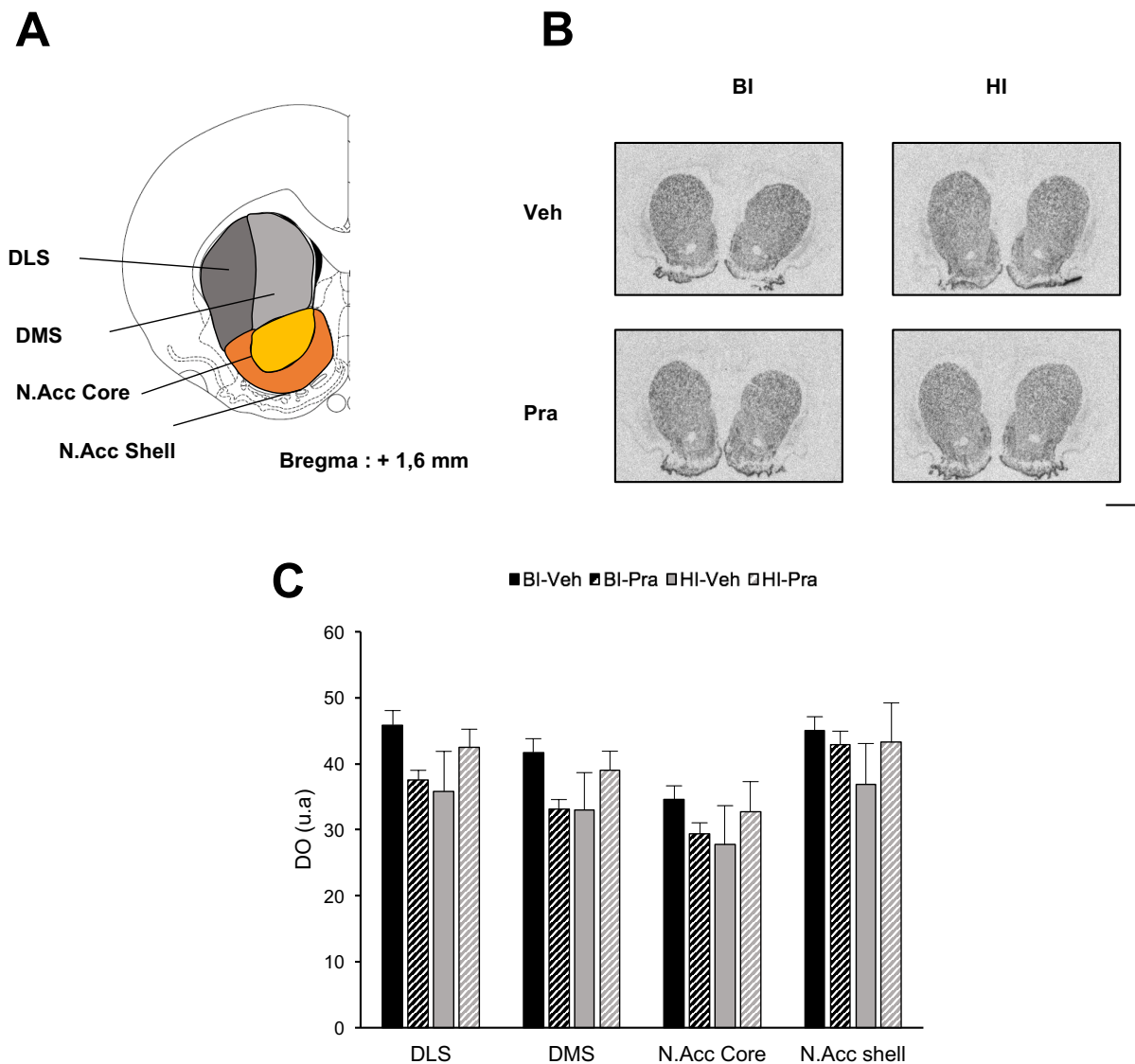


Figure 52 : Hybridation *in situ* des ARNm codant pour les RD_1 dans le striatum de rats en fonction de leur trait impulsif et de leur exposition au pramipexole.

(A) Représentation schématique des sous structures quantifiées dans le striatum au niveau antéro-postérieur + 1,6 mm par rapport au bregma, d'après l'atlas de Paxinos et Watson (1998). (B) Photographie des coupes coronales de cerveau de rats des 4 conditions évaluées au niveau striatal +1,6 mm par rapport au bregma. (C) Quantification de la densité optique (DO) des différentes structures.

Ces données représentent la moyenne des DO des structures dans les deux hémisphères, et sont exprimées en moyenne par groupe expérimental \pm SEM.

BI-Veh $n = 5$; BI-Pra $n = 6$; HI-Veh $n = 6$; HI-Pra $n = 5$; u.a : unité arbitraire

Barre d'échelle : 1 mm.

Au niveau striatal (**Figure 53-D et E**), nous pouvons également observer une expression différentielle de l'ARNm codant pour les RD₂ en fonction de la structure étudiée [ANOVA à 3 facteurs répétés : effet de la structure $F_{3,54} = 73,45$, $p < 0,0001$], suivant un gradient dorsolatéral-ventromédian couramment observé dans la littérature (cf rappels bibliographiques). De plus, nous pouvons observer une augmentation d'expression des ARNm des RD₂ chez les rats HI-Veh en comparaison des rats BI-Veh dans l'ensemble des structures, bien que cet effet ne soit pas confirmé statistiquement [pas d'effet du trait impulsif : $F_{1,18} = 2,49$, $p = 0,1320$, ni d'interaction impulsivité x traitement : $F_{1,18} = 1,34$, $p = 0,262$]. Il faut également remarquer que, comme observé dans l'étude RNAscope, un traitement chronique au pramipexole entraîne, dans l'ensemble des structures, une augmentation d'expression des ARNm codant pour les RD₂ [effet du traitement : $F_{1,18} = 5,55$, $p = 0,030$]. Malgré l'absence d'une interaction entre l'impulsivité et le traitement [$F_{1,18} = 1,34$, $p = 0,262$], et d'interaction structure x impulsivité x traitement [$F_{3,54} = 0,23$, $p = 0,874$], seuls les rats BI semblent sensibles à ce traitement, ramenant ainsi leur niveau d'expression d'ARNm RD₂ à celui quantifié chez les rats HI.

L'ensemble de ces données suggère que les rats HI présentent une faible augmentation d'expression de l'ARNm codant pour le RD₂ dans la SNc, et que cette augmentation semble reversée par un traitement chronique au pramipexole. En revanche, nous observons comme lors de l'étude RNAscope, mais avec en plus une approche expérimentale et une cinétique différente, une augmentation de l'expression des RD₂ induite par le pramipexole dans le striatum – notamment le N.Acc –, confirmant ainsi la robustesse de cet effet. La mise en cluster des animaux en fonction de leur niveau basal d'impulsivité d'attente nous a permis d'identifier de manière intéressante que cette augmentation survenait uniquement chez les rats BI, amenant l'expression du RD₂ au niveau observé chez les rats HI. Ces résultats sont cependant difficiles à appréhender au regard de l'expérience de 5-CSRTT qui a montré que le pramipexole avait peu d'effets comportementaux sur les rats BI alors qu'il diminuait fortement l'impulsivité des rats HI lors d'un test avec un long intervalle inter-essais.

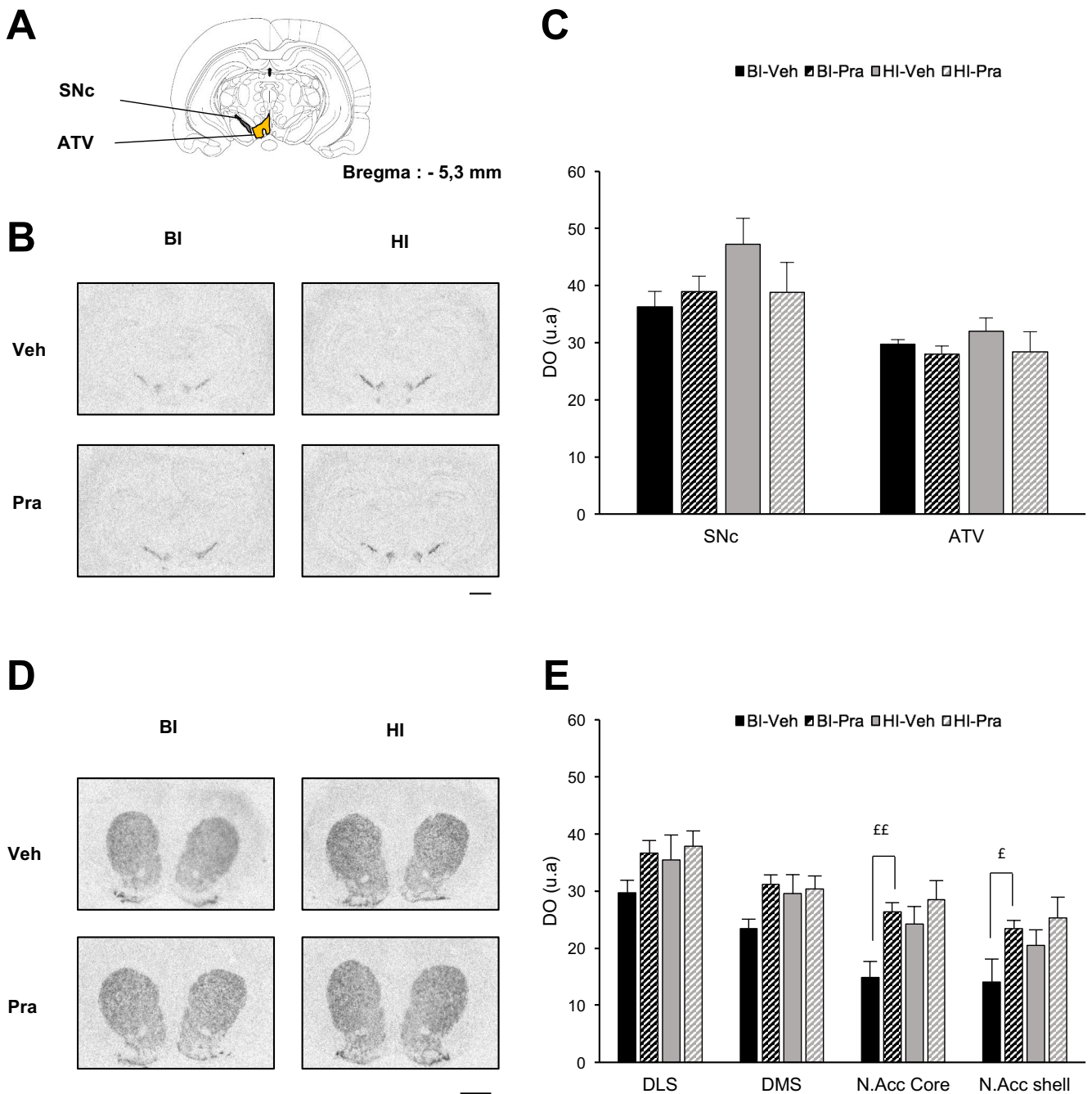


Figure 53 : Hybridation *in situ* des ARNm codant pour les RD₂ dans le striatum et le mésencéphale de rats en fonction de leur trait impulsif et de leur exposition au pramipexole.

(A) Représentation schématique des sous structures quantifiées dans le mésencéphale au niveau antéro-postérieur - 5,3 mm par rapport au bregma, d'après l'atlas de Watson et Paxinos (1998). (B) Photographies représentant les coupes coronales de cerveau de rats au niveau antéro-postérieur + 1,6 mm par rapport au bregma, d'après l'atlas de Paxinos et Watson (1998). (C) Quantification des densités optiques de la SNc et de l'ATV. Les données représentent la moyenne des structures sur les deux hémisphères. (D) Photographies représentant les coupes coronales de cerveau de rats des 4 conditions évaluées, au niveau antéro-postérieur + 1,6 mm par rapport au bregma, d'après l'atlas de Watson et Paxinos (1981). (E) Quantification des densités optiques des différentes structures striatales. Ces données représentent la moyenne des structures sur les deux hémisphères.

L'ensemble de ces données est exprimé en moyenne par groupe expérimental \pm SEM

$^{\#}p < 0,05$, $^{\#\#}p < 0,01$: comparaison entre les groupes BI-Veh et BI-Pra;

BI-Veh $n = 5$; BI-Pra $n = 6$; HI-Veh $n = 6$ (sauf pour le mésencéphale ou HI-Veh $n = 5$); HI-Pra $n = 5$; u.a : unité arbitraire
Barre d'échelle : 1 mm.

D. Caractérisation moléculaire de l'impulsivité cognitive induite par un traitement chronique au pramipexole

L'objectif de cette quatrième partie a été d'identifier certaines modifications neuronales qui pouvaient sous-tendre l'augmentation de l'impulsivité cognitive induite par le traitement chronique au pramipexole.

I. Augmentation d'activité de la voie mTORC1 par un traitement chronique au pramipexole

Nous avons vu précédemment que seuls les animaux Sham traités chroniquement par du pramipexole présentaient une forte intolérance au délai dans le paradigme inter-sessions. Le striatum dorsal ainsi que le N.Acc de ces animaux ont donc été prélevés 24 h après la dernière session de comportement et la dernière injection de pramipexole, comme pour l'étude RNAscope, et l'activité de la voie mTORC1 a été étudiée au sein de ces structures par la technique de western blot. Les résultats obtenus sont représentés sur la **Figure 54**.

Nous pouvons observer une forte augmentation de phosphorylation, sur les sites Thr 37/46 de la protéine 4E-BP (**Figure 54-A**) chez les animaux traités par du pramipexole et uniquement dans le N.Acc [ANOVA à 2 facteurs répétés : interactions traitement x structure $F_{1,43} = 8,58$, $p = 0,008$].

Un profil similaire est observable pour les sites Ser 235/236 de la protéine rpS6 (**Figure 54-B**). Cet effet du pramipexole dans le N.Acc est cependant moins important quantitativement, ce qui se traduit au niveau statistique par une interaction traitement x structure proche du seuil de significativité [ANOVA à 2 facteurs répétés : interactions traitement x structure $F_{1,43} = 3,533$, $p = 0,075$].

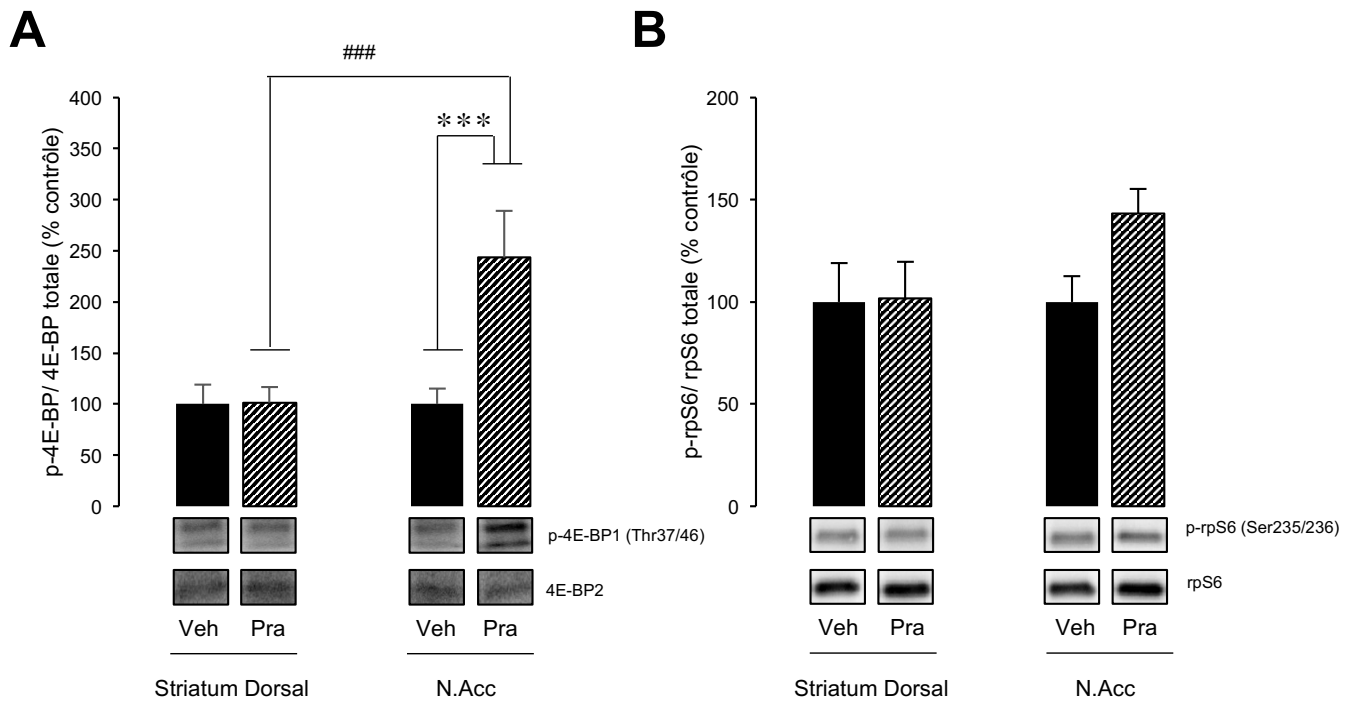


Figure 54 : Effet d'un traitement chronique au pramipexole sur l'augmentation de phosphorylation des protéines rpS6 et 4E-BP dans le striatum de rats ayant effectués une tâche d'intolérance au délai inter-sessions.

(A) Quantification des niveaux de phosphorylation de la protéine 4E-BP sur les sites Thr37/46, normalisés par rapport à la condition Veh dans chaque structure. (B) Quantification des niveaux de phosphorylation de la protéine rpS6 sur les sites Ser235/236, normalisés par rapport à la condition Veh dans chaque structure.

L'ensemble de ces données est exprimé en moyenne par groupe expérimental \pm SEM

***p < 0,001 : comparaison entre les groupes Veh et Pra dans le N.Acc; ###p < 0,001: comparaison entre les groupes Pra dans le striatum dorsal et le N.Acc

Veh n = 12; Pra n = 10.

Ces résultats suggèrent donc que le pramipexole conduirait à une augmentation importante, 24 h après la dernière exposition, de l'activité de la voie mTORC1 dans le N.Acc. De par son implication dans les processus de plasticité synaptique (voir rappels bibliographiques *Chapitre 4.B.III. Rôle des voies mTOR dans la plasticité synaptique – implications physiopathologiques*), cette activation de la voie mTORC1 pourrait conduire à des altérations fonctionnelles au sein de cette structure qui favoriseraient l'expression de comportements impulsifs, bien qu'aucune corrélation n'ait été observée entre ces niveaux de phosphorylation et l'ASC de l'intolérance au délai inter-sessions (données non montrées).

II. Modifications ultrastructurales des synapses asymétriques au niveau striatal induites par un traitement chronique au pramipexole

Afin de déterminer si un traitement chronique au pramipexole conduit à des modifications synaptiques au niveau striatal, nous avons étudié la morphologie des synapses asymétriques, donc majoritairement glutamatergiques, retrouvées dans le striatum dorsal et le N.Acc chez des animaux traités quotidiennement pendant 15 jours par du pramipexole. Ces animaux ont été euthanasiés 24 h après la dernière injection de pramipexole afin de reproduire les conditions expérimentales mises en place lors de l'expérience d'intolérance au délai inter-sessions et d'étude de la voie mTORC1.

L'organisation ultrastructurale au sein du striatum dorsal et du N.Acc montre une forte densité de synapses, avec des éléments post-synaptiques de taille variable réparties sur l'ensemble des deux structures (**Figure 55-A et B**). Une première analyse ne révèle pas de modification majeure des afférences glutamatergiques, bien que le nombre de densités postsynaptiques (PSD) par champ d'observation tend à diminuer – baisse de 14 % – chez les rats traités par du pramipexole (**Figure 55-C**), et ce quel que soit le profil synaptique étudié (synapses simples, complexes, divergentes ou convergentes, données non montrées). Il passe ainsi de $3,44 \pm 0,15$ à $3,04 \pm 0,12$ dans le striatum dorsal et de $3,48 \pm 0,28$ à $3,02 \pm 0,43$ dans le N.Acc, mais sans atteindre le seuil de significativité [ANOVA à 2 facteurs répétés : pas d'effet

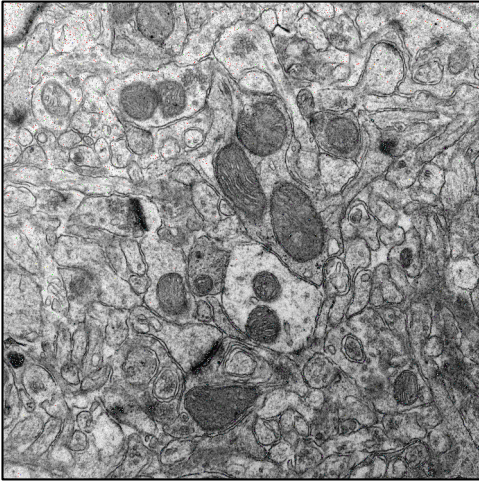
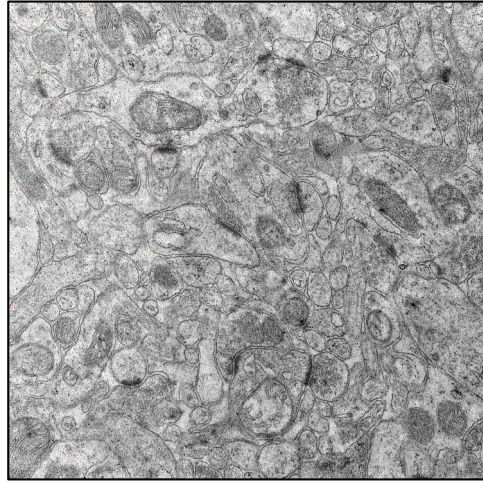
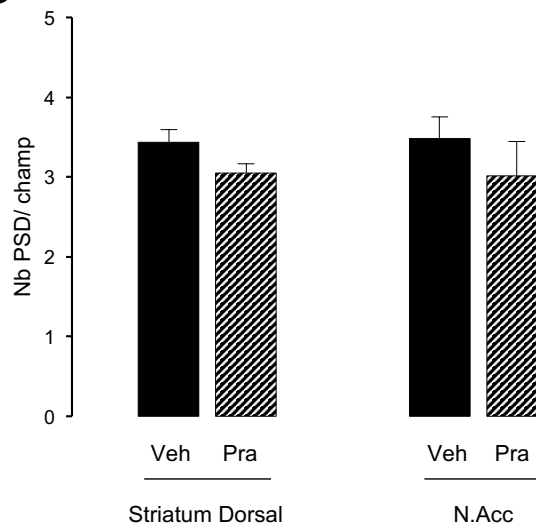
A**B****C**

Figure 55 : Caractérisation par microscopie électronique à transmission des modifications du nombre de PSD dans le neuropil striatale causées par un traitement chronique au pramipexole.

Illustration photographique des différents profils synaptiques retrouvés dans le neuropil du striatum dorsal (A) et du noyau accumbens (B) de rats traités par une solution saline (Véhicules). (C) Quantification du nombre moyen de densités post-synaptiques (PSD) par champ d'observation.

Barre d'échelle : 1 μ m

du traitement $F_{1,23} = 1,83$, $p = 0,206$; ni de la structure $F_{1,23} = 0,002$, $p = 0,970$; ni interactions traitement x structure $F_{1,23} = 0,03$, $p = 0,862$].

Les PSD appartiennent cependant à différents éléments post-synaptiques correspondant soit à des épines dendritiques, soit aux troncs dendritiques (« shafts »), identifiés comme tel par leur forme et/ou la présence de microtubules ou de mitochondries (**Figure 56-A et B**). Des effets survenant donc spécifiquement sur l'un ou l'autre de ces éléments auraient donc pu ne pas être détectés lors de cette première analyse globale. Nous avons ainsi étudié séparément dans un second temps, les synapses formées sur les épines et celles formées sur les troncs dendritiques.

1. Etude des synapses sur les épines dendritiques

A l'instar du nombre total de PSD, le nombre de synapses sur les épines dendritiques tend à diminuer chez les rats traités avec du pramipexole et ce, quel que soit la structure considérée [ANOVA à 2 facteurs répétés : pas d'effet du traitement $F_{1,23} = 2,3$, $p = 0,160$, ni de la structure $F_{1,23} = 0,003$, $p = 0,958$, ni d'interaction structure x traitement $F_{1,23} = 0,01$, $p = 0,914$] (**Figure 56-C**). Ces résultats sont donc cohérents avec les analyses faites précédemment puisque la majorité des synapses se font sur les épines.

Il est intéressant de constater que cette diminution ne s'accompagne pas d'une modification de la morphologie des épines, comme démontré par une longueur moyenne (et une distribution de la longueur, données non montrées) de la PSD similaire entre les animaux traités au pramipexole et leurs contrôles (**Figure 56-D**) [ANOVA à 2 facteurs répétés : pas d'effet du traitement $F_{1,23} = 0,54$, $p = 0,48$, ni de la structure $F_{1,23} = 2,95$, $p = 0,117$, ni d'interaction traitement x structure $F_{1,23} = 0,15$, $p = 0,711$].

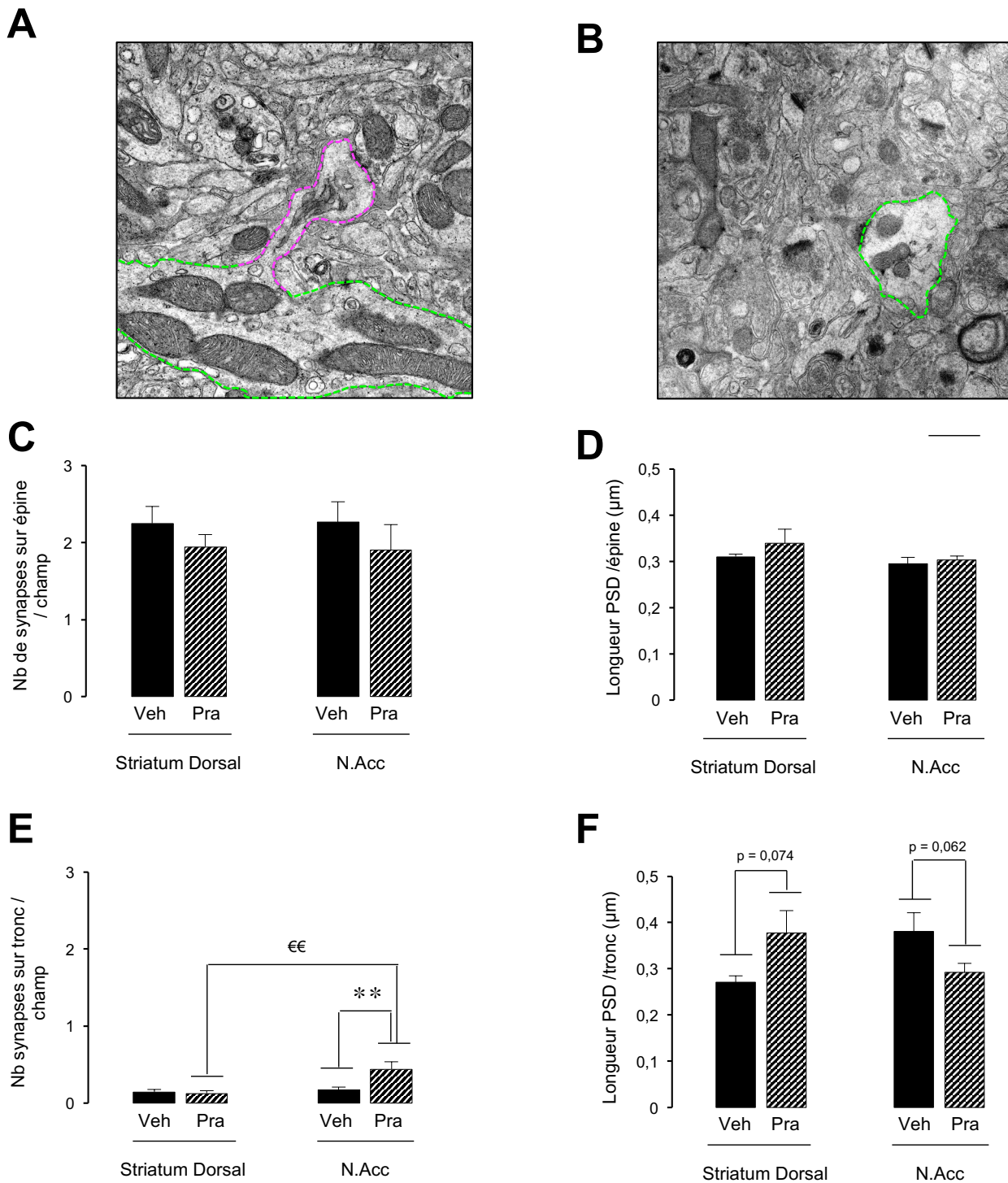


Figure 56 : Caractérisation par microscopie électronique à transmission des modifications de la PSD sur les épines et les troncs dendritiques dans le neuropil striatal, causées par un traitement chronique au pramipexole.

(A) Photographie en coup longitudinale d'une synapse sur une épine dendritique (délimitée en violet). Notez l'absence de mitochondries à l'intérieur de cette épine, et au contraire leur présence dans le tronc dendritique (délimité en vert). (B) Photographie en coup transversale d'une synapse sur un tronc dendritique (délimité en vert). Notez la présence de mitochondries à l'intérieur de l'élément post-synaptique. (C) Quantification du nombre de synapses sur les épines dendritiques par champ d'observation. (D) Longueur moyenne des PSD sur les épines dendritiques (µm). (E) Nombre de synapses sur les troncs dendritiques par champ d'observation. (F) Longueur moyenne de la PSD sur les troncs dendritiques (µm).

L'ensemble de ces données est exprimé en moyenne par groupe expérimental ± SEM

***p < 0,01 : comparaison entre les groupes Veh et Pra dans le N.Acc; €€p < 0,01: comparaison entre les groupes Pra dans le striatum dorsal et le N.Acc.

Veh n = 6; Pra n = 6.

Barre d'échelle : 1 µm

2. Etude des synapses sur les troncs dendritiques

D'après la **Figure 56-E**, nous pouvons tout d'abord constater que le nombre de synapses asymétriques sur les troncs dendritiques est bien moins important que celui des synapses sur les épines dendritiques. Cependant, ce nombre de synapses sur les troncs augmente considérablement chez les rats traités avec du pramipexole [ANOVA à 2 facteurs répétés : effet du traitement $F_{1,23} = 5,88$, $p = 0,036$] et ce, exclusivement au sein du N.Acc, le striatum dorsal n'étant pas impacté par cet effet [effet de la structure $F_{1,23} = 7,82$, $p = 0,019$, et interaction traitement x structure $F_{1,23} = 5,44$, $p = 0,042$].

De plus, si la longueur moyenne de la PSD sur les troncs dendritiques augmente dans le striatum dorsal suite à un traitement au pramipexole, elle diminue au contraire dans le N.Acc (**Figure 56-F**) [ANOVA à 2 facteurs répétés : pas d'effet du traitement $F_{1,23} = 0,03$, $p = 0,869$, ni de la structure $F_{1,23} = 0,1$, $p = 0,760$, mais une interaction traitement x structure $F_{1,23} = 7,16$, $p = 0,028$].

Ces résultats montrent donc que le traitement chronique au pramipexole modifie l'organisation des projections glutamatergiques au sein du striatum et plus particulièrement dans le N.Acc, où la proportion de synapses sur les épines ou les troncs dendritiques est changée. L'augmentation du nombre de synapses sur les troncs dendritiques, avec des PSD moins développées, retrouvée uniquement au niveau de cette structure, pourrait en effet refléter une altération de la transmission glutamatergique induite par le pramipexole.

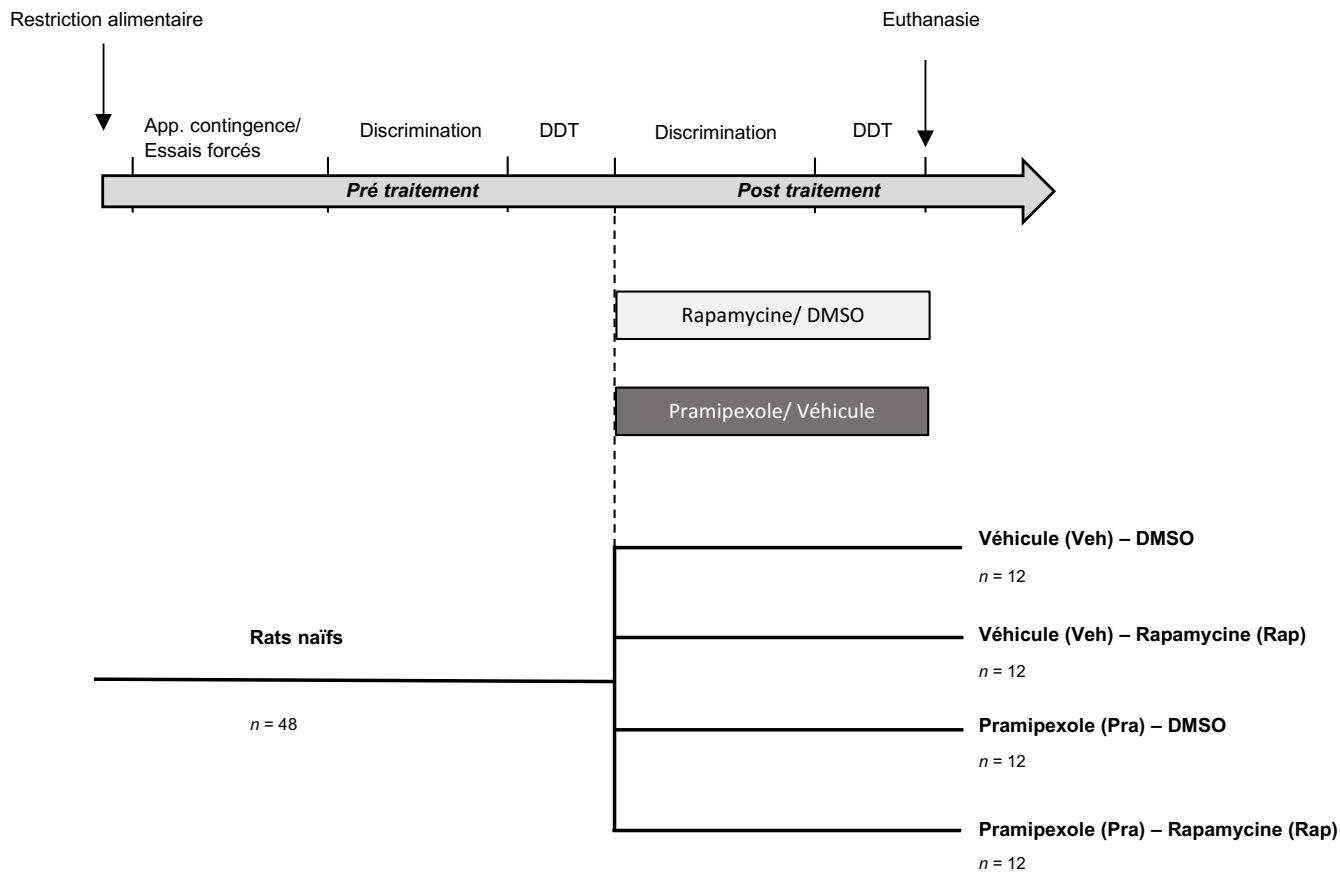


Figure 57 : Chronologie expérimentale de la tâche d'intolérance au délai inter-sessions effectuée chez des animaux traités au pramipexole et à la rapamycine ainsi que leurs contrôles.

Dans cette procédure les performances des rats sont évaluées pré- et post-traitement. Pendant la phase de traitement, la rapamycine est injectée 30 min avant l'injection de pramipexole, elle même effectuée 30 min avant le début du test comportemental.

E. Etude causale de l'implication de la voie mTORC1 dans l'impulsivité cognitive

I. Effet d'un traitement chronique de pramipexole et de l'inhibiteur de la voie mTORC1, rapamycine, sur l'intolérance au délai inter-sessions

L'objectif de cette dernière partie de mon travail doctoral a été d'apporter un lien causal entre l'activité de la voie mTORC1 et l'impulsivité cognitive induite par un traitement chronique au pramipexole, en bloquant l'augmentation d'activité de cette voie par des injections chroniques de rapamycine, un inhibiteur de la voie mTORC1, à une dose de 2,5 mg.kg⁻¹.

La **Figure 57** décrit la procédure expérimentale utilisée dans cette tâche d'intolérance au délai.

Nous avons tout d'abord évalué les omissions effectuées par les différents groupes expérimentaux (**Figure 58-A**), et similairement aux précédentes expériences d'intolérance au délai, ce nombre augmente avec le délai d'attente associé à la grosse récompense [ANOVA à 3 facteurs répétés, effet du délai $F_{3,132} = 20,15$, $p < 0,0001$]. Cependant, et en opposition avec les résultats précédents, le pramipexole seul n'a ici aucun effet sur le nombre d'omissions. La même chose est observée pour le traitement à la rapamycine, mais la combinaison de ces deux traitements provoque une forte augmentation du nombre d'omissions dans le groupe Pra-Rap [ANOVA à 3 facteurs répétés : interaction délai x traitement rapamycine x traitement pramipexole $F_{3,132} = 5,64$, $p = 0,0011$]. La moyenne globale du nombre d'omissions effectué par le groupe Pra-Rap étant d'environ 30 %, cela nous permet tout de même d'évaluer l'intolérance au délai de ce groupe expérimental.

Contrastant encore avec les résultats obtenus précédemment, le pramipexole n'accentue ici que faiblement l'intolérance au délai et ne diffère pas du groupe traité chroniquement avec la rapamycine (**Figure 58-B**, voir notamment pour le délai 5 s). En revanche, la combinaison de ces deux traitements augmente fortement l'intolérance au délai, suggérant un effet

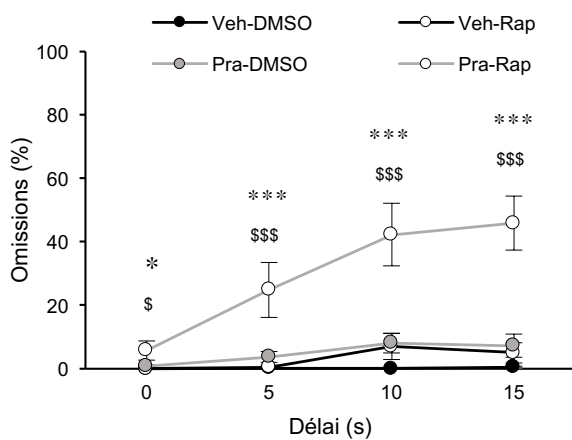
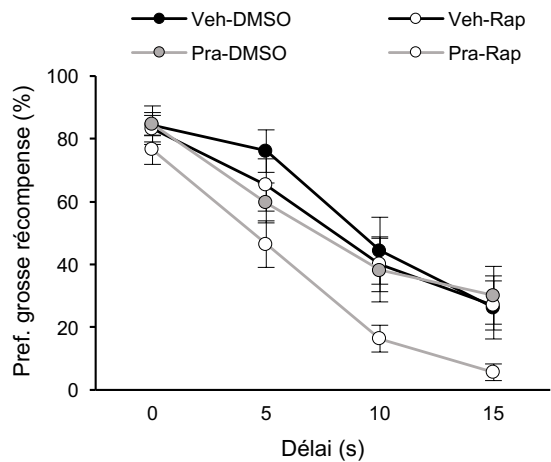
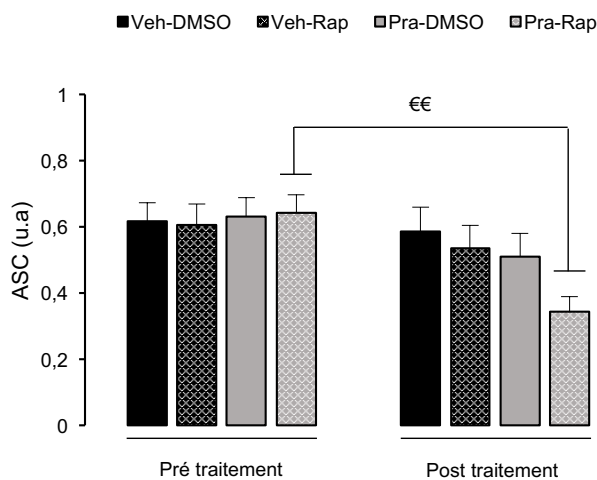
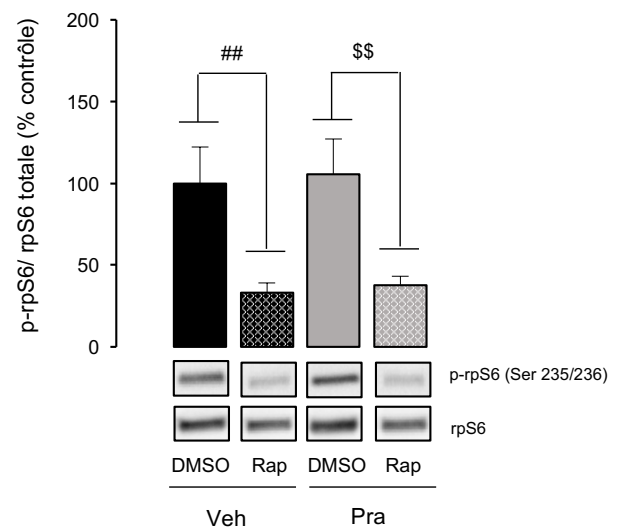
A**B****C****D**

Figure 58 : Effet d'un traitement chronique au pramipexole et à la rapamycine dans une tâche d'intolérance au délai inter-sessions.

(A) Pourcentage d'omissions effectuées en fonction du délai d'obtention de la grosse récompense. (B) Tâche d'intolérance au délai. Représentation de la préférence pour la grosse récompense en fonction de son délai d'obtention chez les différents groupes expérimentaux. Ces données représentent la moyenne obtenue sur les 3 dernières sessions de chaque délai. (C) Représentation de l'ASC pré- et post-traitement. (D) Quantification des niveaux de phosphorylation de la protéine rpS6 (Ser 235/236) dans le N.Acc, normalisés par rapport à la condition Veh-DMSO.

L'ensemble de ces données est exprimé en moyenne par groupe expérimental \pm SEM

€€p < 0,01 : comparaison entre les groupes Pra-Rap pré- et post-traitement; ##p < 0,01 : comparaison entre les groupes Veh-DMSO et Veh-Rap; \$p < 0,05; \$\$p < 0,01; \$\$\$p < 0,001 : comparaison entre les groupes Pra-DMSO et Pra-Rap; *p < 0,05; ***p < 0,001 : comparaison entre les groupes Pra-Rap et Veh-Rap.

Veh-DMSO n = 12; Veh-Rap n = 12; Pra-DMSO n = 12; Pra-Rap n = 12. u.a : unité arbitraire

synergique de la rapamycine et du pramipexole sur ce comportement, même si celui-ci n'est pas confirmé sur le plan statistique [ANOVA à trois facteurs répétés : effet marginal du traitement pramipexole $F_{1,44} = 3,52$, $p = 0,0674$, pas d'effet du traitement rapamycine $F_{1,44} = 2,65$, $p = 0,110$; ni d'interaction traitement pramipexole x traitement rapamycine $F_{1,44} = 1,00$, $p = 0,32$, ou de triple interaction délai x traitement pramipexole x traitement rapamycine $F_{3,132} = 1,01$, $p = 0,388$].

La comparaison des ASC pré- et post-traitement (**Figure 58-C**), nous permet cependant de confirmer ces effets, avec une ASC significativement plus faible en post-traitement pour les animaux traités à la fois avec le pramipexole et la rapamycine [ANOVA à 3 facteurs répétés : effet de la période $F_{1,44} = 21,61$, $p < 0,0001$; interaction marginale période x traitement rapamycine $F_{1,44} = 3,72$, $p = 0,060$; interaction période x traitement pramipexole $F_{1,44} = 8,02$, $p = 0,007$; mais pas de triple interaction période x traitement pramipexole x traitement rapamycine $F_{1,44} = 1,5$, $p = 0,224$].

Afin de comprendre le faible effet observé du pramipexole sur l'intolérance au délai, nous avons étudié les niveaux de phosphorylation de la protéine rpS6 (Ser 235/236) (**Figure 58-D**). Nous pouvons constater que si le traitement à la rapamycine, seul ou en combinaison du pramipexole, provoque une forte diminution de phosphorylation de cette protéine [ANOVA à 2 facteurs : effet du traitement rapamycine $F_{1,44} = 17,93$, $p < 0,001$, mais pas d'interaction du traitement pramipexole x traitement rapamycine $F_{1,44} = 0,0001$, $p = 0,990$], le pramipexole seul n'induit pas l'augmentation de phosphorylation de rpS6 précédemment observée [pas d'effet du traitement pramipexole $F_{1,44} = 0,083$, $p = 0,774$]. Il est donc intéressant de lier cette absence « d'hyper-phosphorylation » au très faible effet pro-impulsif du pramipexole seul observé dans cette expérience (**Figure 58-B**).

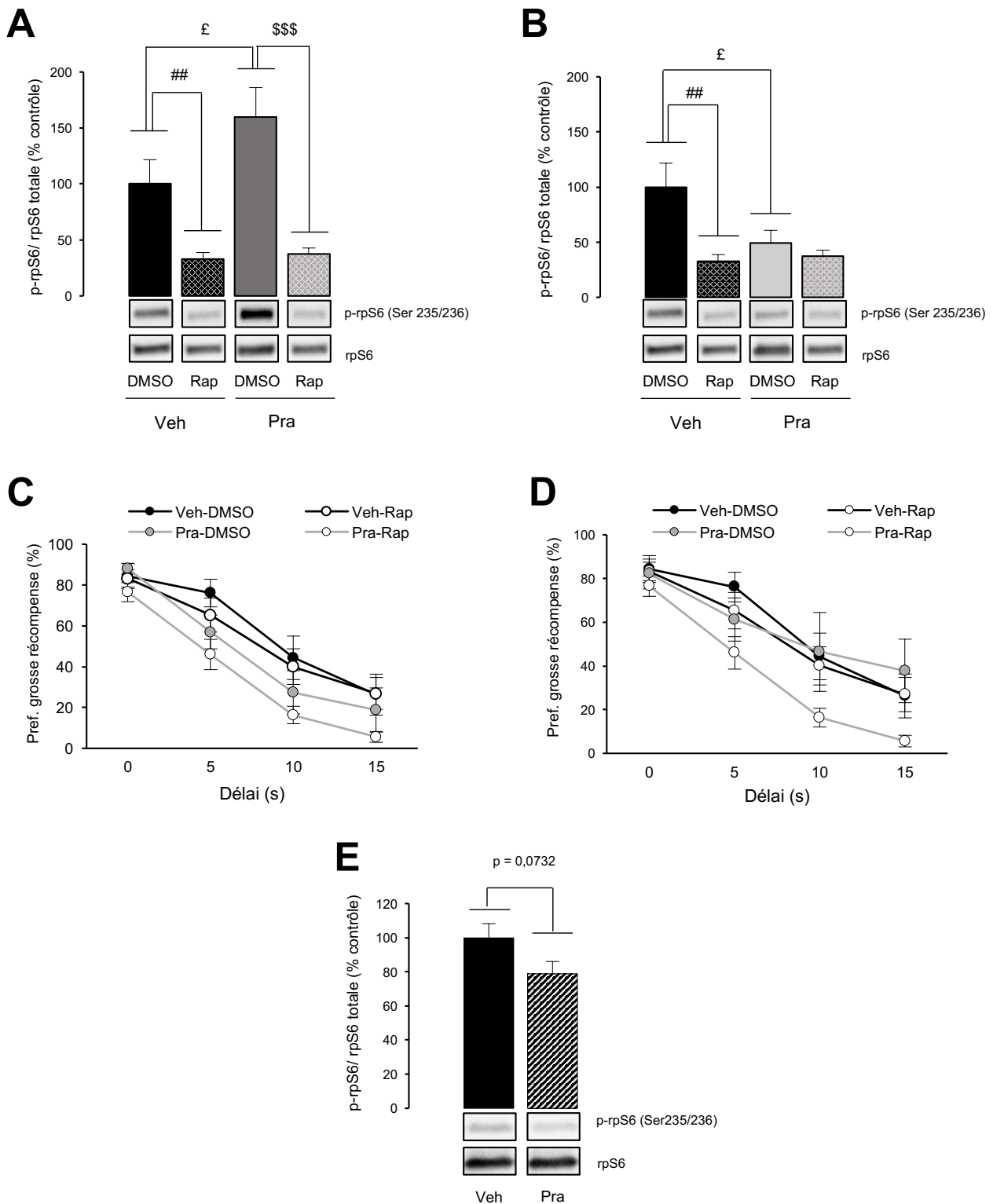


Figure 59 : Effet différentiel d'un traitement au pramipexole sur l'état de phosphorylation de la protéine rpS6 dans une tâche d'intolérance au délai inter-sessions.

(A) Quantification des niveaux de phosphorylation de la protéine rpS6 (Ser 235/236) dans le N.Acc, normalisés par rapport à la condition Veh-DMSO. Ces données représentent la moyenne par groupes expérimentaux complets, à l'exception du groupe Pra-DMSO dont seul les rats présentant une hyper-phosphorylation de la protéine rpS6 ont été représentés. (B) Idem pour les rats présentant une hypo-phosphorylation de la protéine rpS6 dans le groupe Pra-DMSO. (C) Tâche d'intolérance au délai. Pour les rats du groupe Pra-DMSO hyper-phosphorylés sur la protéine rpS6. (D) idem pour les rats du groupe Pra-DMSO hypo-phosphorylés sur la protéine rpS6. (E) Quantification des niveaux de phosphorylation de la protéine rpS6 dans le N.Acc de rats après un traitement subchronique au pramipexole, 1 h 15 après la dernière injection. L'ensemble de ces données est exprimé en moyenne par groupe expérimental \pm SEM.

$p < 0,01$: comparaison entre les groupes Veh-DMSO et Veh-Rap; ξ $p < 0,05$: comparaison entre les groupes Veh-DMSO et Pra-DMSO; \$\$\$ $p < 0,001$: comparaison entre les groupes Pra-DMSO et Pra-Rap.

Veh-DMSO $n = 12$; Veh-Rap $n = 12$; Pra-DMSO hypo $n = 6$; Pra-DMSO hyper $n = 6$; Pra-Rap $n = 12$. Veh $n = 7$; Pra $n = 9$

II. Modulation de l'impulsivité cognitive en fonction de l'état de phosphorylation de la protéine rpS6 : une question de temporalité ?

Ce résultat nous a conduit à nous demander si nous n'avions pas eu un problème d'échantillonnage ou d'effet pharmacologique de notre lot de pramipexole. D'autre part, l'absence d'effet statistique signifié par l'ANOVA lors de l'analyse des courbes d'intolérance au délai (**Figure 58-B**) alors que le groupe Pra-Rap se détachait clairement des autres, pouvait également laisser supposer une grande variabilité ou du moins une certaine inhomogénéité dans la distribution de certains groupes expérimentaux.

Ainsi, en analysant les niveaux de phosphorylation de la protéine rpS6 au sein du groupe Pra-DMSO, nous avons pu constater la présence de deux sous-populations ($n = 6$ par sous-population), présentant respectivement une augmentation (**Figure 59-A**) [ANOVA à 2 facteurs : effet du traitement pramipexole $F_{1,38} = 4,16$, $p = 0,048$ et une interaction marginale traitement rapamycine x traitement pramipexole $F_{1,38} = 3,02$, $p = 0,090$] et une diminution de phosphorylation de rpS6 (**Figure 59-B**) [ANOVA à 2 facteurs : effets marginaux du traitement pramipexole $F_{1,38} = 2,619$, $p = 0,114$ et de l'interaction traitement rapamycine x traitement pramipexole $F_{1,38} = 3,81$, $p = 0,058$], expliquant ainsi l'absence d'effet moyen du pramipexole sur l'état de phosphorylation de cette protéine.

Nous nous sommes ensuite demandé si cet effet différentiel du pramipexole sur l'état de phosphorylation de rpS6 pouvait se retrouver au niveau comportemental, en formulant l'hypothèse que l'intolérance au délai devrait être plus importante dans le sous-groupe présentant une augmentation de la phosphorylation de rpS6. A titre indicatif, nous avons donc décidé de ré-analyser les données d'intolérance au délai présentées dans la **Figure 58-B**, en séparant le groupe Pra-DMSO en fonction du niveau de phosphorylation de rpS6. Même si le nombre d'animaux est réduit ($n = 6$ par sous-groupe), nous pouvons en effet observer une augmentation de l'intolérance au délai dans le groupe Pra-DMSO « hyper-phosphorylé », qui se rapproche de la courbe d'intolérance au délai obtenue pour la condition Pra-Rap (**Figure 59-C**) [ANOVA à 3 facteurs répétés : effet du traitement $F_{1,38} = 4,38$, $p = 0,043$, interaction délais x traitement pramipexole $F_{3,114} = 2,92$, $p = 0,0372$, mais pas d'interaction traitement pramipexole x traitement rapamycine $F_{1,38} = 0,35$, $p = 0,559$ ou d'interaction délais x traitement pramipexole x traitement rapamycine $F_{3,114} = 0,33$, $p = 0,8041$], alors que la courbe

d'intolérance au délai du groupe Pra-DMSO « hypo-phosphorylé » n'est pas accentuée par rapport aux conditions contrôles Veh-DMSO et Veh-Rap (**Figure 59-D**) [ANOVA à 3 facteurs répétés : pas d'effet du traitement $F_{1,38} = 1,736$, $p = 0,1955$, ni d'interaction délais x traitement pramipexole $F_{3,114} = 1,29$, $p = 0,2816$ ou d'interaction traitement pramipexole x traitement rapamycine $F_{1,38} = 1,41$, $p = 0,2412$, et pas de triple interaction délais x traitement pramipexole x traitement rapamycine $F_{3,114} = 1,96$, $p = 0,1243$].

L'ensemble de ces résultats conforte au final la relation identifiée dans l'étude précédente, à savoir que l'effet pro-impulsif d'un traitement chronique au pramipexole est associé à une augmentation du niveau de phosphorylation du site Ser 235/236 de la protéine rpS6. Cependant, et contrairement à notre prédiction initiale, un traitement chronique à la rapamycine, qui réduit fortement le niveau de phosphorylation de rpS6 sur le site Ser 235/236, ne bloque pas l'effet pro-impulsif du pramipexole, ayant même tendance à le potentialiser.

Ce dernier résultat nous a amené à reconsidérer l'effet du pramipexole que nous observons sur la voie mTORC1. En effet, nous avons décidé de regarder l'état de phosphorylation de certaines de ses cibles 24 h après la dernière injection de pramipexole en supposant un effet à long-terme (voir par exemple (Neasta et al., 2010)). Mais nous n'avons pas évalué l'activité de cette voie lorsque les animaux sont encore sous l'effet pharmacologique du pramipexole, comme lors des sessions comportementales et la littérature existante suggère que la régulation de l'activité de la voie mTORC1 au niveau striatal par les récepteurs D_2 et D_3 est complexe, pouvant être soit activatrice, soit inhibitrice (voir intro).

Nous avons donc étudié dans une dernière expérience les niveaux de phosphorylation du site Ser 235/236 de la protéine rpS6 dans le N.Acc des rats de l'étude 5-CSRTT, puisqu'ils avaient été prélevés seulement 1h15 après la dernière injection de pramipexole. Un petit nombre d'individus a été sélectionné au sein des groupes Véhicule ($n = 7$) et Pramipexole ($n = 9$) en faisant attention à ce que le niveau basal d'impulsivité soit similaire entre ces conditions et incluant à la fois des animaux basement et hautement impulsifs, afin d'éviter ainsi tout

biais qui pourrait être induit par un effet potentiel du trait. Bien que ce résultat reste préliminaire et nécessite d'être confirmé, la **Figure 59-E** montre que, à l'inverse de ce qui est observé 24 h post-injection, le pramipexole conduirait 1 h 15 environ après son administration, à une réduction du niveau de phosphorylation de rpS6 sur le site Ser235/236 ($t(14) = 1,98$, $p = 0,0732$).

L'ensemble de ces résultats suggère donc que le pramipexole exercerait une régulation dynamique de l'activité de la voie mTORC1 au sein du N.Acc, en inhibant tout d'abord cette voie puis en induisant un phénomène rebond. Les implications de cette cinétique particulière au regard de l'impulsivité cognitive seront discutées dans la partie suivante.

DISCUSSION

A. Caractérisation comportementale de la dénervation partielle de la voie nigrostriée, avec et sans adjonction de pramipexole, sur les impulsivités cognitive et motrice

I. Effet de la lésion bilatérale et partielle de la voie nigrostriée combinée à un traitement chronique au pramipexole sur l'impulsivité cognitive

Au cours de ce travail doctoral, nous avons montré à l'aide d'un modèle rongeur spécialement développé pour étudier la physiopathologie des symptômes neuropsychiatriques de la MP (Cenci et al., 2015; Magnard et al., 2016), qu'une lésion DAergique bilatérale et partielle de la voie nigrostriée n'induisait pas d'impulsivité cognitive, telle qu'évaluée dans deux paradigmes différents d'intolérance au délai. Par ailleurs, nous avons montré qu'un traitement chronique au pramipexole augmentait cette impulsivité et que cet effet pro-impulsif du traitement DAergique était réduit, voire bloqué, suite à une dénervation DAergique de la voie nigrostriée.

1. Considérations méthodologiques

L'impulsivité cognitive des rats a tout d'abord été évaluée dans une tâche d'intolérance au délai dans laquelle le délai associé à la grosse récompense augmente progressivement en intra-session (Evenden and Ryan, 1996; Mar and Robbins, 2007). Nous avons pu voir qu'au cours de cette tâche, le nombre d'omissions émis par les rats lésés était très élevé et que leur traitement au pramipexole induisait une forme d'insensibilité à l'attente, puisque la préférence de chaque rat restait inchangée quel que soit le délai.

Comme évoqué dans la partie Résultat, et bien que les rats aient été placés sous restriction alimentaire permettant ainsi d'augmenter le « drive » motivationnel, l'augmentation progressive du taux d'omission chez les animaux lésés pourrait refléter un désengagement progressif de la tâche, potentiellement causé par un dysfonctionnement des processus motivationnels anticipatoires (Druil et al., 2014; Favier et al., 2014), mais également cognitif et/ou attentionnel (Aarts et al., 2011; Nieoullon, 2002; Nieoullon and Coquerel, 2003). Le profil très particulier des animaux lésés et traités au pramipexole peut, quant à lui, refléter un déficit sévère de flexibilité comportementale où l'animal, ne pouvant ajuster et réorienter rapidement son comportement, adopte une stratégie indépendante du délai qui lui permet

de continuer à obtenir la solution sucrée de façon relativement efficace. Bien que les mécanismes psychobiologiques sous-jacents à ce comportement demeurent difficiles à comprendre, il faut noter qu'une autre étude avait déjà mis en évidence un phénomène similaire avec une inactivation pharmacologique de l'habenula latérale (Stopper and Floresco, 2014).

Ces résultats suggèrent que le paradigme d'intolérance au délai intra-session n'est pas adapté pour évaluer l'impulsivité de choix dans un contexte parkinsonien. C'est pourquoi nous avons développé un second paradigme plus court (40 essais contre 70 pour le précédent), nécessitant de ce fait des capacités motivationnelles et attentionnelles moins importantes. De plus, comme le délai augmente ici entre les sessions (inter-sessions), la flexibilité comportementale et les processus cognitifs dont les animaux doivent faire preuve pour s'adapter à l'augmentation du délai sont également réduits. Ce nouveau paradigme permet ainsi de réduire le nombre d'omissions induit par la lésion et d'éviter de reproduire l'indifférence au délai observée chez les rats lésés et traités au pramipexole dans le paradigme intra-session. Ainsi, cette tâche aux séquences plus simples, serait particulièrement adaptée pour étudier l'impulsivité cognitive des animaux lésés et l'impact d'un traitement DAergique sur cet état. L'intérêt de cette approche pour l'évaluation de l'impulsivité de choix dans des modèles précliniques de la MP a récemment fait l'objet d'une publication en premier auteur dans le journal *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Magnard et al., 2018).

2. Absence d'effet de la lésion DAergique bilatérale et partielle de la voie nigrostriée sur l'impulsivité cognitive avec et sans traitement au pramipexole

a. Absence d'effet de la lésion DAergique seule dans un paradigme d'intolérance au délai

Bien que certaines études cliniques suggèrent que la perte de neurones DAergiques *per se* favorise le développement de comportements impulsifs dans la MP (Al-Khaled et al., 2015; Milenkova et al., 2011), les résultats issus des études lésionnelles précliniques restent plus contrastés et semblent dépendre de la forme d'impulsivité évaluée ainsi que du modèle lésionnel utilisé (Carvalho et al., 2017; Engeln et al., 2016; Rokosik and Napier, 2012; Tedford et al., 2015). Par exemple, une augmentation de l'impulsivité d'attente a pu être observée

dans une tâche de renforcement différentiel (DRL) dans un modèle lésionnel rongeur α -synucléine - obtenu par infusion d' α -synucléine dans la SNc - (Engeln et al., 2016), mais non dans une tâche à délai variable (VDS) suite à une lésion 6-OHDA bilatérale, partielle de la SNc et de l'ATV (Carvalho et al., 2017). Il a également été montré qu'une lésion 6-OHDA du DLS pouvait augmenter l'impulsivité de choix dans une procédure d'intolérance au délai (Tedford et al., 2015), mais restait sans effet sur la prise de risque (Rokosik and Napier, 2012). Ces divergences pourraient émerger de la difficulté à séparer un effet propre d'une dénervation DAergique nigrostriée sur l'impulsivité, de ses autres effets comportementaux, et notamment des déficits moteurs importants très souvent induits par ce type de lésions (Cenci et al., 2015). C'est afin de s'affranchir de cette contrainte motrice, que nous avons utilisé une approche de dénervation bilatérale et partielle de la voie nigrostriée. C'est la première fois qu'une étude s'intéressait à l'impulsivité à l'aide d'un modèle rongeur développé spécifiquement pour étudier les symptômes non-moteurs de la MP.

Les résultats de notre étude apparaissent notamment en contradiction avec ceux de Tedford et ses collaborateurs qui observent un effet pro-impulsif d'une lésion DAergique bilatérale du DLS par la 6-OHDA dans une tâche d'intolérance réalisée également avec une augmentation du délai en inter-sessions (Tedford et al., 2015). La lésion rétrograde utilisée dans cette étude pourrait induire un pattern de dénervation DAergique de la voie nigrostriée et des mécanismes compensatoires différents de ceux que nous obtenons avec une lésion antérograde, provoquant *in fine* un effet différentiel sur l'intolérance au délai. De plus, l'approche lésionnelle utilisée dans l'étude de Tedford et al. induit des dysfonctionnements moteurs qui pourraient impacter la coordination des séquences d'actions comportementales nécessaires à l'obtention de la récompense telles que les comportements préparatoires, l'étape de choix, ainsi que l'action opérante et l'activité consommatoire. Le délai pouvant favoriser l'interruption de cette séquence comportementale (Nicola, 2007), la petite récompense serait alors privilégiée pour éviter cette difficulté. Pour finir, la stimulation intracrânienne est utilisée comme renforçateur dans cette étude afin d'éviter les phénomènes potentiels de satiété survenant avec la nourriture (Tedford et al., 2015). Or, il a récemment été montré que cette stimulation électrique chronique de l'hypothalamus latéral pouvait induire des neuroadaptations telles que la surexpression des RD_1 dans le N.Acc (Simon et al., 2016), une structure où, la modulation DAergique joue un rôle clé dans la formation de choix

impulsifs. Au vu de ces résultats, il serait donc possible que l'augmentation de l'intolérance au délai observée dans cette étude résulte d'une interaction directe entre les effets neurobiologiques de la stimulation intracrânienne et de la lésion DAergique.

b. Absence d'effet de la lésion DAergique combinée au traitement chronique de pramipexole dans une tâche d'intolérance au délai

Contrairement à nos hypothèses initiales, la présente étude nous indique que la lésion DAergique bilatérale et partielle de la voie nigrostriée combinée à un traitement chronique de pramipexole n'exacerbe pas l'impulsivité cognitive dans une tâche d'intolérance au délai inter-sessions. Il semblerait même que l'effet pro-impulsif induit par le pramipexole (voir section suivante) soit bloqué par la lésion DAergique partielle. Cet effet apparaît contre-intuitif au regard des observations cliniques qui montrent une accentuation des comportements impulsifs lorsque les patients parkinsoniens sont placés sous agonistes DAergiques (Antonelli et al., 2014; Weintraub et al., 2010), mais il pourrait s'expliquer par une normalisation de la transmission DAergique (voir plus bas section II.2.). A notre connaissance, aucune étude préclinique n'avait jusqu'alors étudié l'interaction entre une lésion et le traitement DAergique sur l'impulsivité de choix. Il a cependant été montré qu'un traitement chronique de pramipexole pouvait augmenter l'impulsivité cognitive dans une tâche de prise de risque chez des animaux ayant une lésion bilatérale du DLS (Rokosik and Napier, 2012). Il faut noter qu'une très forte dose de pramipexole a été administrée aux rats dans cette étude – 2 mg.kg⁻¹ injecté en intrapéritonéal et ce deux fois par jour, – soit au total 20 fois plus par jour que la dose utilisée ici (dose quotidienne de 0,2 mg.kg⁻¹), ce qui pourrait expliquer la différence d'effet du pramipexole. Il est néanmoins peu probable que l'absence d'effet observé dans notre étude soit due à l'utilisation d'une dose pharmacologiquement trop faible. En effet, la dose choisie ici correspond davantage au dosage utilisé dans les études précliniques des troubles neuropsychiatriques de la MP effectuées chez le rongeur (Engeln et al., 2016) (pour revue voir (Magnard et al., 2016)), et elle est suffisamment forte pour augmenter l'impulsivité de choix chez les rats Sham. Ainsi, si notre hypothèse s'était avérée juste, nous aurions dû observer une potentialisation de l'effet du pramipexole sur l'intolérance au délai.

A ce titre, si l'effet pro-impulsif d'une forte dose de pramipexole n'est pas bloqué par la lésion dans l'étude de Rokosik et collaborateurs, il n'est pas non plus aggravé par celle-ci (Rokosik and Napier, 2012). Engeln et ses collaborateurs ont également observé une augmentation d'impulsivité d'attente induite par le pramipexole similaire entre la condition contrôle (Sham) et lésée et ce, indépendamment du niveau basal d'impulsivité des rats (Engeln et al., 2016). L'ensemble de ces études précliniques suggère donc que la perte des neurones DAergiques de la SNc ne rendrait pas les patients parkinsoniens plus vulnérables aux effets des traitements DAergiques sur l'impulsivité et ce, quel que soit le trait impulsif initial (voir également (Corvol, 2014)).

3. Effet pro-impulsif du pramipexole dans une tâche d'intolérance au délai

Un des résultats majeurs de ce travail doctoral a été d'observer une forte augmentation de l'intolérance au délai chez des animaux sains (Sham) traités quotidiennement par un agoniste des RD_2/RD_3 (préférentiel des RD_3), le pramipexole. Ce résultat vient conforter les précédentes études précliniques qui montrent une exacerbation des choix impulsifs sous pramipexole effectués dans une tâche d'intolérance au délai (Koffarnus et al., 2011; Madden et al., 2010), ainsi que dans des tâches de prise de risques (Holtz et al., 2016; Johnson et al., 2011; Pes et al., 2017; Rokosik and Napier, 2012). Cet effet pro-impulsif du pramipexole a également pu être observé chez des sujets sains, où une dose unique de ce composé suffit à induire de l'impulsivité de choix (Hamidovic et al., 2008; Riba et al., 2008). L'ensemble de ces études souligne donc un puissant effet iatrogène du pramipexole sur l'impulsivité cognitive et suggère que finalement, indépendamment du processus lésionnel, le traitement DAergique serait l'élément majeur déclencheur des TCI dans la MP. En effet, et comme énoncé dans les rappels bibliographiques, les TCI sont plus fréquents chez les patients parkinsoniens les plus fortement traités. A titre d'exemple, la dose thérapeutique quotidienne d'agonistes DAergiques – exprimée en équivalence thérapeutique de L-DOPA – utilisée par les patients parkinsoniens sans TCI est d'environ 165 mg, alors que l'équivalent pour les patients avec TCI est d'environ 215 mg (Joutsa et al., 2012; Siri et al., 2015), allant même jusqu'à 300 mg (Bastiaens et al., 2013). De façon similaire, un dosage plus important de ces mêmes agonistes a été associé au développement des TCI dans le syndrome des jambes sans repos (Lipford and Silber, 2012; Voon et al., 2011b). En outre, la réduction du dosage des agonistes DAergiques

permet souvent de réduire, voire de traiter le problème des TCI dans la MP (Bastiaens et al., 2013; Mamikonyan et al., 2008; Sohtaoglu et al., 2010) (voir pour revue (Samuel et al., 2015)).

Notre approche corrélative avec le calcul d'aire sous les courbes d'intolérance au délai avant et après traitement, permet également de montrer une aggravation de l'intolérance au délai par le pramipexole chez des rats présentant déjà une forte impulsivité de choix à l'état basal, comme précédemment observé dans une tâche de prise de risque (Holtz et al., 2016), et dans une tâche d'impulsivité d'attente (Engeln et al., 2016). Ce résultat est particulièrement intéressant car il suggère que l'effet du pramipexole serait renforcé chez les rats ayant un fort endophénotype impulsif. Ceci fait écho au domaine clinique où l'association forte entre les TCI chez les patients parkinsoniens et une forte impulsivité de choix (Voon et al., 2010) a conduit à suggérer qu'un fort trait impulsif serait un facteur de vulnérabilité essentiel au développement des TCI sous traitement DAergique (Houeto et al., 2016).

Ce travail suggère donc une implication forte d'une action iatrogénique du pramipexole dans les TCI, accentuée chez les individus présentant de forts traits impulsifs. Un endophénotype impulsif représenterait donc un facteur de risque important au développement des TCI sous traitement DAergique. A l'inverse, il suggère un rôle mineur de la neurodégénérescence DAergique dans le développement de ces troubles non-moteurs dans la MP.

II. Effet d'un traitement au pramipexole dépendant de l'endophénotype initial, dans une tâche d'impulsivité d'attente

L'impulsivité est un construit multidimensionnel dont la forme cognitive, avec notamment l'intolérance au délai, a été largement étudiée dans le cadre parkinsonien, contrairement à l'impulsivité d'attente. Cette dernière présente pourtant la particularité de prédire le développement de comportements compulsifs et de certaines addictions (Ansquer et al., 2014; Belin et al., 2008). Après avoir caractérisé l'effet pro-impulsif du pramipexole dans l'intolérance au délai, il nous semblait donc important de chercher à connaître son effet sur l'impulsivité d'attente dans la tâche de 5-CSRTT en fonction du phénotype impulsif de l'animal.

1. Considérations méthodologiques

Au cours de la tâche de 5-CSRTT, la durée du stimulus lumineux désignant l'ouverture renforçante parmi les 5 présentes dans la cage diminue progressivement jusqu'à atteindre 0,5 s à la fin du processus d'apprentissage (Bari et al., 2008; Besson et al., 2013). Cependant, dans nos conditions, les capacités attentionnelles et/ou réactionnelles de la souche de rats utilisée (Sprague-Dawley) n'ont pas permis chez la majorité d'entre eux, d'obtenir les critères nécessaires permettant d'atteindre ce stade. Ainsi, par souci d'homogénéité, nous avons décidé de nous limiter à une durée finale de 1 s, puisque ce stade était atteint par l'ensemble des animaux, avec un taux élevé de précision de réponse et au contraire un faible niveau d'omissions. De plus, cette durée avait déjà été utilisée dans la littérature pour cette même souche (Auclair et al., 2009; Turner et al., 2015). Malgré ce changement de paramètre, nous avons été capable de séparer avec un haut degré de confiance, les rats hautement et basement impulsifs, comme précédemment réalisé dans cette tâche (Ansquer et al., 2014).

2. Effet pro- et anti-impulsif du pramipexole dépendant du trait impulsif, dans une tâche d'impulsivité d'attente

Le nombre de réponses prématurées, c'est-à-dire effectuées avant l'apparition du stimulus lumineux, et qui reflète une forme d'impulsivité d'attente, révèle ici un rôle différentiel du pramipexole en fonction du trait impulsif de l'animal, HI ou BI. En effet, lors de l'intervalle inter-essais standard (5 s), nous avons observé une augmentation du nombre de réponses prématurées faites par les groupes traités au pramipexole, indépendamment de leur trait impulsif. Cependant, lors de l'intervalle inter-essais long à 7 s, qui conduit à une forte augmentation des réponses prématurées chez les rats HI, le pramipexole réduit fortement ce type de réponse dans ce groupe, le ramenant même au niveau observé chez les rats BI. À l'inverse, chez les rats BI, le pramipexole semble augmenter légèrement les réponses faites prématurément, comme lors des intervalles inter-essais standards.

L'augmentation du nombre de réponses prématurées lors de l'intervalle inter-essais standard est cohérent avec l'augmentation de l'impulsivité d'attente qui a pu être observée sous pramipexole dans d'autres types de tâches comportementales (Engeln et al., 2016) et à l'inverse, un effet anti-impulsif d'un agoniste des RD_2/RD_3 – le quinpirole, injecté en

systemique – avait déjà été observé dans une tâche similaire, mais sans que cela soit dépendant du trait impulsif (Fernando et al., 2012). Nous pouvons formuler l’hypothèse que cet effet duel du pramipexole pourrait s’expliquer par un recrutement de structures cérébrales différentes en fonction de la tâche ou de la session considérée. En effet, il serait possible que l’effet pro-impulsif de ce traitement observé au cours des sessions répétitives de la ligne de base, avec un intervalle inter-essais constant, soit un phénomène striatum-dépendant, centré sur la réitération d’un même comportement afin d’obtenir une récompense. La stimulation de ce circuit pourrait donc conduire à une augmentation de l’impulsion et ainsi au déclenchement d’une réponse opérante de façon prématurée. En revanche, lorsque l’intervalle inter-essais est rallongé, nous pouvons supposer un recrutement important des processus de contrôle inhibiteurs corticaux, avec notamment le mPFC, nécessaires pour empêcher l’émission d’une réponse prépotente avant l’apparition du stimulus lumineux (Luchicchi et al., 2016). Ce recrutement serait efficace chez les rats BI, permettant ainsi de limiter le nombre de réponses prématurées lors de l’augmentation de l’intervalle inter-essais, mais non chez les rats HI, révélant ainsi un défaut dans le recrutement des processus inhibiteurs. Dans ce contexte, le pramipexole, en agissant sur les récepteurs DAergiques du mPFC, pourrait restaurer un fonctionnement normal de cette structure et donc permettre son recrutement chez les rats HI lors de l’allongement de l’intervalle inter-essais. Cette hypothèse pourrait être testée en utilisant les niveaux d’expression de facteurs de transcription tels que *c-fos* et *Zif 268* comme marqueurs d’activité : les rats HI devraient présenter une diminution d’expression de ces facteurs de transcription au sein du mPFC comparés aux BI, qui serait corrigée par l’administration de pramipexole.

Cette action différentielle du pramipexole en fonction du trait se retrouve également sur d’autres paramètres comportementaux évalués lors de cette tâche, puisque ce traitement augmente uniquement le nombre d’omissions chez les rats HI. Cette augmentation du niveau d’omission s’accompagnant d’une diminution de la précision de réponse, elle pourrait refléter une altération des capacités attentionnelles des rats HI traités au pramipexole. Ces résultats renforcent donc l’hypothèse d’un endophénotype de vulnérabilité au pramipexole, suggérant même de manière intéressante, que les animaux hautement impulsifs seraient globalement plus sensibles aux effets pharmacologiques de ce composé.

Ces résultats soulignent donc un rôle important de l'endophénotype impulsif dans l'effet dichotomique du pramipexole sur l'impulsivité d'attente. La dualité pro- et anti-impulsive de ce traitement serait possiblement sous-tendue par un recrutement différentiel - et un fonctionnement altéré chez les individus les plus impulsifs - des processus de contrôle inhibiteurs.

III. Limitations de l'étude et perspectives

Bien que notre étude suggère que le processus neurodégénératif de la MP ne participe pas au développement des TCI (voir également (Corvol, 2014)), certaines limitations liées à notre approche lésionnelle pourraient expliquer l'absence d'effet de la dénervation DAergique sur l'impulsivité cognitive. Le modèle utilisé ne présente en effet qu'une dénervation bilatérale et partielle de la voie nigrostriée, reflétant un état de dénervation pré-moteur et non équivalent à celui des patients parkinsoniens lorsqu'ils reçoivent les traitements DAergiques. Ainsi, l'absence d'effet de la lésion DAergique sur l'intolérance au délai et/ou d'interaction avec le traitement pourrait être liée à sa dimension partielle. Malgré les difficultés expérimentales engendrées par les problèmes moteurs, il serait donc intéressant d'effectuer ces mêmes expériences d'intolérance au délai avec une lésion plus importante de la voie nigrostriée. De manière similaire, nous avons exclu de l'étude les rats présentant une dénervation importante (supérieure à 30 %) du N.Acc afin d'étudier l'implication de la voie DAergique nigrostriée. Cependant, bien qu'arrivant tardivement dans le processus neurodégénératif, cette voie mésolimbique est également touchée dans la MP (Kish et al., 1988). De par l'implication de cette structure dans les processus d'impulsivité (voir rappels bibliographiques *Chapitre 3, Section B.II.1. Circuits neuronaux de l'impulsivité cognitive*), la dénervation DAergique du N.Acc pourrait contribuer au développement de comportements impulsifs dans la MP. A ce titre, une petite étude a montré qu'une lésion 6-OHDA de la SNc affectant également l'ATV induit une forte résistance à l'extinction (dans une tâche opérante, quand l'action n'amène plus à la récompense) qui pourrait être interprétée comme un comportement persévératif, lorsque ces animaux sont traités avec du pramipexole (Dardou et al., 2017). Il s'avèrerait donc pertinent d'analyser *a posteriori* les résultats obtenus sur les animaux que nous avons exclus à cause d'un pattern lésionnel qui ne correspondait pas aux critères initialement établis (Drui et al., 2014). Ceci nous permettrait de voir si une

lésion plus forte de la voie nigrostriée, avec également une atteinte de la voie mésolimbique, permettrait de mettre en évidence un phénotype impulsif dans ce type de tâche comportementale.

Il faut également noter que notre approche lésionnelle permet de détruire sélectivement les neurones DAergiques sans affecter a priori les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques (Drui et al., 2014). Or, ces systèmes de neurotransmission sont également touchés par le processus neurodégénératif de la MP, parfois même très précocement (Delaville et al., 2011; Maillet et al., 2016) et sont connus pour jouer un rôle important dans le contrôle des comportements impulsifs (voir rappels bibliographiques *Chapitre 3, section III. Rôle de la noradrénaline et de la sérotonine dans l'impulsivité*). Ainsi, il serait intéressant d'étudier l'impact d'une lésion partielle sérotoninergique du noyau du raphé dorsalis ou noradrénergique du locus coeruleus sur l'impulsivité de choix, seules, ou en interaction avec la lésion DAergique.

Nous avons également étudié plus avant l'effet du pramipexole sur les comportements impulsifs en poursuivant notre étude comportementale avec l'impulsivité d'attente. Ceci nous a permis de mettre en évidence des effets complexes, voire opposés, du pramipexole en fonction de la forme d'impulsivité considérée, ainsi que de l'endophénotype impulsif des animaux. Cependant, il serait pertinent de poursuivre ce parallèle avec l'impulsivité cognitive en évaluant l'effet d'une lésion DAergique de la voie nigrostriée dans ce type d'impulsivité avec et sans adjonction de pramipexole.

Pour finir, et comme nous l'avons vu au cours des rappels bibliographiques, le système DAergique a un rôle régulateur majeur dans la perception temporelle et une altération dans la perception de la durée du délai dans les tâches que nous avons utilisées pourrait modifier le comportement des animaux. On observe par exemple un ralentissement de la perception du temps chez les patients parkinsoniens (voir rappels bibliographiques *Chapitre 1, section D.4. Dopamine et perception temporelle*) ou chez les rats suite à une lésion bilatérale de la voie nigrostriée (Meck, 2006). Cependant, si la lésion DAergique induit une altération de la perception temporelle dans notre étude, celle-ci ne semble pas perturber le processus d'intolérance délai, démontré par l'adaptation des animaux lésés au délai qui leur est progressivement imposé, sans différence avec le groupe contrôle.

A l'inverse, une stimulation du système DAergique, comme il a été montré après une injection aiguë de quinpirole (agoniste des RD_2/RD_3), peut accélérer la perception temporelle chez des rats (Frederick and Allen, 1996). Cependant, si cet effet devait perturber la représentation temporelle du délai dans nos tâches comportementales, nous devrions observer un effet anti-impulsif du pramipexole au cours de la tâche d'intolérance au délai et une augmentation du nombre de réponses prématurées dans la tâche de 5-CSRTT, alors que le pramipexole conduit à l'effet inverse. Ces résultats nous indiquent donc que les effets observés dans cette étude ne peuvent pas être attribués à un déficit de perception temporelle.

B. Aspects cellulaires de l'impulsivité induite par un traitement chronique au pramipexole.

Après avoir caractérisé les effets comportementaux du pramipexole, nous avons cherché à déterminer ses effets cellulaires sous-tendant possiblement les phénotypes impulsifs observés. Ceci a été effectué à deux échelles, tout d'abord en évaluant les niveaux d'expression des RD_1 , RD_2 et RD_3 au niveau striatal et/ou mésencéphalique. Ces récepteurs étant impliqués dans les mécanismes d'impulsivité (Dalley and Robbins, 2017), il semblait pertinent d'évaluer les modifications d'expression de leurs ARNm respectifs chez des rats dont le phénotype d'impulsivité cognitive et d'attente a été étudié précédemment. En parallèle, nous avons évalué l'activité de la voie cellulaire mTORC1. Il a été montré que cette voie est dérégulée dans les dyskinésies (Santini et al., 2009) ainsi que dans les processus addictifs (Neasta et al., 2010), faisant d'elle un bon candidat dans notre cadre d'étude pour expliquer les effets du pramipexole sur l'impulsivité.

I. Effet du pramipexole sur l'expression des RD_2 et RD_3 dans le striatum de rats ayant effectués une tâche d'impulsivité cognitive

1. Considérations méthodologiques

Les niveaux d'expression des ARNm codants pour les RD_2 et RD_3 dans le striatum de rats ont été évalués par la nouvelle technique de RNAscope. Celle-ci reprend le principe de base

de l'hybridation *in situ* classique mais sans nécessiter de marquage radioactif et est beaucoup plus rapide, puisqu'une journée suffit à effectuer une expérience de marquage/détection des ARNm avec une très bonne résolution spatiale. En dépit de ces avantages, le marquage des ARNm RD₃ s'est révélé décevant et semble peu exploitable au vu des très faibles niveaux observés dans le N.Acc. Il faut également noter que cette technique ne nous a pas permis de reproduire les observations faites précédemment montrant une plus forte expression des ARNm (Diaz et al., 1995; Le Moine and Bloch, 1996) et des niveaux protéiques (Favier et al., 2017) de ce récepteur dans le shell que dans le core du N.Acc. A l'inverse le marquage des ARNm RD₂ s'est avéré plus satisfaisant. Nous avons notamment retrouvé le gradient anatomique striatal dorsolatéral-ventromédian d'expression de ce récepteur (données non montrées), déjà observé dans des études de marquage autoradiographique (Favier et al., 2017; Joyce et al., 1985). Par conséquent, si les résultats obtenus pour l'ARNm du RD₃ sont difficilement interprétables, ceux du RD₂ peuvent être discutés avec toute la réserve qu'il convient d'avoir, compte tenu du peu de recul que nous avons sur cette technique.

2. Augmentation d'expression des ARNm codants pour les RD₂ dans le striatum de rats lésés ou traités au pramipexole dans une tâche d'intolérance au délai

a. Augmentation d'expression des ARNm codants pour les RD₂ dans le striatum de rats lésés sans traitement au pramipexole

Nos résultats montrent que la lésion bilatérale et partielle de la voie nigrostriée semble augmenter l'expression des ARNm codants pour les RD₂ principalement dans le striatum dorsal. Dans la littérature, il a en effet été montré qu'une dénervation DAergique pouvait conduire à une augmentation d'expression post-synaptique des ARNm RD₂ (Angulo et al., 1991; Lisovoski et al., 1992) et de leur protéine (Savasta et al., 1988) (pour revue voir (Hurley and Jenner, 2006)). Bien que la technique du RNAscope ne nous permette pas d'en être certain, il est très probable que l'augmentation que nous observons se situe également dans le compartiment post-synaptique. En effet, la lésion provoquant une perte importante des fibres DAergiques au sein de ce territoire, ainsi que des autorécepteurs RD₂ pré-synaptiques, il est peu concevable qu'une augmentation d'expression de ces récepteurs puisse survenir chez des animaux lésés dans ce compartiment. Cette surexpression post-synaptique des RD₂

refléterait un mécanisme compensatoire afin de réduire la perte de la neurotransmission DAergique induite par la lésion. Cette hypothèse est d'ailleurs renforcée par l'effet du pramipexole qui tend à normaliser l'expression des ARNm RD₂ chez les rats lésés, un effet qui a déjà été suggéré en clinique (Thobois et al., 2004).

Il faut également souligner qu'à l'aide du même modèle rongeur, Mathieu Favier n'avait pas observé de modification d'expression protéique du RD₂ dans une expérience d'autoradiographie (Favier et al., 2017). Cette différence peut s'expliquer soit par un fort contrôle post-transcriptionnel des ARNm RD₂, soit par le fait que l'absence d'effet apparent dans l'étude de Favier et ses collaborateurs résulte d'une augmentation du nombre de RD₂ en post-synaptique, concomitante à sa diminution en pré-synaptique de par la dénervation ((Favier et al., 2017), voir discussion).

Les modifications d'expression de l'ARNm RD₂ chez les rats lésés, avec ou sans traitement au pramipexole, semblent cependant difficiles à associer au développement de phénotypes impulsifs. En effet, alors qu'une augmentation de cet ARNm est observable chez ces animaux lésés, leur traitement chronique par du pramipexole réduit au contraire son expression, alors qu'aucune différence d'impulsivité cognitive n'est observée entre ces deux groupes dans notre paradigme d'intolérance au délai.

b. Augmentation d'expression des ARNm RD₂ dans le striatum de rats traités au pramipexole

A l'inverse des animaux lésés, le pramipexole chez des rats Sham induit une augmentation d'expression de l'ARNm codant pour le RD₂, au sein du striatum dorsal et du N.Acc. Une autre étude montre également une augmentation de ce même ARNm dans le striatum de rats traités au pramipexole et prélevés, comme nous l'avons fait, 24 h après la dernière injection (Tokunaga et al., 2012). Il faut cependant préciser que dans cette étude, l'évaluation d'expression de l'ARNm RD₂ a été faite par RT-PCR dans du lysat de striatum – dorsal et ventral compris – de rats traités pendant 14 jours avec une dose de 1 mg.kg⁻¹ de pramipexole. De plus, nous observons globalement une augmentation de l'expression des RD₂ striataux chez des rats traités avec du pramipexole par une approche d'hybridation *in situ* classique dans notre étude sur l'impulsivité d'attente, même si cet effet est dépendant du trait impulsif (voir

section suivante). L'ensemble de ces résultats permet donc de clairement mettre en évidence une action positive du pramipexole sur les RD₂.

Le lien avec l'impulsivité de choix reste cependant plus difficile à déterminer. En effet, bien que le pramipexole, pro-impulsif, augmente les niveaux d'expression de l'ARNm RD₂ striatal, nous n'avons pas pu observer de corrélation entre son effet sur l'intolérance au délai et celui sur l'ARNm. De plus, le niveau basal de RD₂ au sein de ces structures ne semble pas corrélé avec l'intensité du trait impulsif, corroborant ainsi les résultats obtenus dans de précédentes études en hybridation *in situ* (Loos et al., 2010; Simon et al., 2013). Des études d'imageries TEP suggèrent à l'inverse que les TCIs chez les patients parkinsoniens seraient associées à une légère diminution d'expression des RD₂ dans le striatum ventral et dorsal (Stark et al., 2018), une diminution de liaison du radioligand corrélant même avec la forte impulsivité cognitive présente chez ces patients (Joutsa et al., 2015). Cependant, ces résultats restent difficiles à interpréter car la diminution de fixation du radioligand sur les récepteurs DAergiques peut correspondre soit à une diminution de leur expression et/ou fonctionnalité, soit à une augmentation du tonus DAergique. De plus, les ligands utilisés dans ces études ne sont pas sélectifs du RD₂, se fixant également sur le RD₃, et nous avons également pu voir que l'impact de la lésion DAergique sur l'expression de ces récepteurs ne facilitait pas leur étude en parallèle du comportement.

Bien que l'on ne puisse exclure le rôle de la surexpression de l'ARNm RD₂ striatal sur l'expression d'impulsivité cognitive, nos résultats ne permettent cependant pas de confirmer cette hypothèse.

II. Effet du pramipexole et du trait impulsif sur l'expression des RD₁ et RD₂ dans le striatum ou le mésencéphale de rats ayant effectués une tâche d'impulsivité d'attente

1. Considérations méthodologiques

Comme nous allons le discuter dans la section suivante, l'analyse des niveaux d'expression striataux des ARNm codant pour le RD₂ en fonction des niveaux d'impulsivité et du traitement au pramipexole révèle des effets opposés à ceux qui sont déjà décrit dans la littérature. C'est

pourquoi il est important de rappeler ici que nous avons choisi d'augmenter la durée du stimulus lumineux de 0,5 s à 1 s dans la tâche de 5-CSRTT afin que l'ensemble des rats puisse le détecter. Cette modification du protocole original (Bari et al., 2008; Besson et al., 2013) pourrait avoir apporté un biais dans la sélection des animaux hautement et basement impulsifs, bien que cela paraisse peu probable au vu des résultats comportementaux obtenus.

2. Légère diminution d'expression des ARNm codants pour les RD₁ dans le striatum de rats BI traités au pramipexole ou de rats HI traités au véhicule

Bien que les effets ne soient pas statistiquement significatifs, les résultats d'hybridation *in situ*, suggèrent une légère diminution d'expression de l'ARNm RD₁, dans le striatum de rats HI-Veh par rapport aux rats BI-Veh, corroborant ainsi des observations faites dans des tâches d'impulsivité d'attente en hybridation *in situ* (Simon et al., 2013) ainsi qu'en autoradiographie (Jupp et al., 2013b). Il est également tentant d'associer l'augmentation d'expression de ce récepteur induite par le pramipexole, spécifiquement observée chez les rats HI, à l'effet anti-impulsif de ce traitement chez ces mêmes animaux lors du long intervalle inter-essais.

Au-delà du striatum ventral, l'implication du RD₁ dans l'impulsivité d'attente a surtout été étudiée au niveau du cortex préfrontal médian (voir par exemple, (Loos et al., 2010; Simon et al., 2013)). Au vu des modifications marginales que nous observons au niveau striatal, il serait donc intéressant d'évaluer l'expression de ce récepteur dans les structures corticales telles que les cortex infralimbique et prélimbique.

3. Augmentation d'expression des ARNm codants pour les RD₂ dans la SNc et le striatum de rats hautement impulsif et/ou traités au pramipexole

Comme déjà mentionné, nous observons une augmentation des niveaux d'expression striataux de l'ARNm codant pour le RD₂ chez des animaux HI dans la tâche de 5-CSRTT en comparaison des BI, ces résultats sont à contre-courant de la littérature. En effet, des études effectuées en hybridation *in situ* (Besson et al., 2013; Simon et al., 2013) ou en TEP (Dalley et al., 2007) montrent l'inverse, à savoir une diminution du niveau d'expression des RD₂ chez des animaux HI, en évaluant pourtant la même impulsivité d'attente. Cette différence s'étend également au mésencéphale où Besson et ses collaborateurs ont observé une diminution

d'expression de l'ARNm RD₂ dans l'ATV de rats HI (Besson et al., 2013), alors que nous observons au contraire une augmentation d'expression de cet ARNm, et au sein de la SNC. Certaines considérations méthodologiques peuvent peut-être rendre compte de ces différences. Comme évoqué précédemment, la durée de notre signal lumineux est plus long (1 s) que celui utilisé dans les études suscitées (0,5 s) mais il est peu probable que cette modification de paramètre ait altéré le trait des rats au point de transformer des HI en BI et *vice versa*. Ces études utilisent également des rats Lister-Hooded (Besson et al., 2013; Dalley et al., 2007) ou Long-Evans (Simon et al., 2013) alors que nous avons utilisé des Sprague-Dawley : une potentielle différence dans l'expression basale des RD₂ et/ou de leur dynamique de régulation entre ces souches pourrait expliquer ces résultats. De plus, il faut préciser que les analyses d'hybridation *in situ* dans notre étude ont été effectuées sur un seul plan striatal, au niveau antéro-postérieur compris entre + 1,2 mm et + 1,6 mm par rapport au Bregma (Paxinos and Watson, 1998), qui a été choisi pour la bonne représentation des différentes structures qu'il contient. Cependant, ce niveau est un peu plus postérieur que celui utilisé dans les études de Dalley et al., 2007 et Besson et al., 2013. A ce titre, nos collaborateurs sur cette étude – équipe du Dr. David Belin, Dpt de Psychologie, Université de Cambridge – en quantifiant en aveugle nos coupes afin d'avoir une deuxième mesure indépendante retrouvent le profil que nous observons au niveau choisi (augmentation du niveau d'ARNm RD₂ chez les rats HI), mais une tendance inverse à un niveau plus antérieur (+ 2,2 mm par rapport au bregma) (soit une diminution du niveau des RD₂ chez les rats HI). Ces résultats, qui méritent d'être complétés et confirmés, pourraient ainsi révéler une expression différentielle des RD₂ en fonction d'un gradient antéro-postérieur jusqu'alors inconnue au sein des différentes sous-régions du striatum, mais qui serait cohérent avec la connectivité neuroanatomofonctionnelle différentielle de ces sous-régions selon cet axe et qui pourrait avoir des répercussions au niveau comportemental (voir pour exemple (Corbit and Janak, 2010)).

En l'état de nos connaissances, il semble difficile de lier le profil d'expression des RD₂ que nous observons et sa modification par le pramipexole (augmentation de son expression chez les rats BI, notamment au sein du N.Acc), à l'effet de ce traitement sur l'impulsivité d'attente.

III. Action intracellulaire du pramipexole sur les comportements impulsifs

Afin de mieux caractériser les mécanismes impliqués dans l'exacerbation de l'impulsivité cognitive par le pramipexole, nous avons cherché à connaître certains substrats moléculaires qui pourraient lui être associés. Il a été montré qu'une augmentation de l'activité de la voie de signalisation mTORC1 était impliquée dans les comportements hyperdopaminergiques moteurs de la MP tels que les dyskinésies induites par la L-Dopa. (Santini et al., 2009). De façon similaire, cette augmentation d'activité a également été observée dans les comportements de consommation excessive de drogues d'abus et de rechute suite à une période d'abstinence dans différents modèles précliniques (Barak et al., 2013; James et al., 2014; James et al., 2016; Neasta et al., 2010). Cette voie étant à la fois dérégulée dans un cadre parkinsonien et dans certains processus addictifs, il semblait pertinent d'évaluer son activité chez des animaux traités avec un composé connu pour favoriser le développement d'addictions comportementales dans la MP.

1. Cinétique d'activation de la voie mTORC1 par le pramipexole et la rapamycine dans une tâche d'intolérance au délai

La plupart des études réalisées dans le domaine des addictions ont, dans une optique d'effets à long-terme, regardé l'activité de la voie mTORC1 24 h après la dernière exposition à la drogue d'abus (James et al., 2014; James et al., 2016; Neasta et al., 2010). Nous avons donc également décidé d'évaluer son activité 24 h après la dernière injection de pramipexole et la dernière session comportementale. Dans ces conditions, nous avons observé une forte augmentation des niveaux de phosphorylation des protéines rpS6 et 4E-BP causée par le traitement et restreinte au N.Acc, comme observée avec les drogues d'abus (James et al., 2014; James et al., 2016; Neasta et al., 2010). Dans les comportements dyskinétiques, cette augmentation de phosphorylation avait été observée au sein du striatum dorsal suite au traitement par de la L-DOPA (Santini et al., 2009), en accord avec les rôles respectifs de ces régions dans les comportements motivés et moteurs.

Ces résultats suggéreraient donc que l'effet pro-impulsif du pramipexole pourrait être sous-tendu par une augmentation d'activité de la voie mTORC1. Afin de confirmer causalement cette hypothèse, nous avons tenté de corriger cet effet en bloquant l'effet du

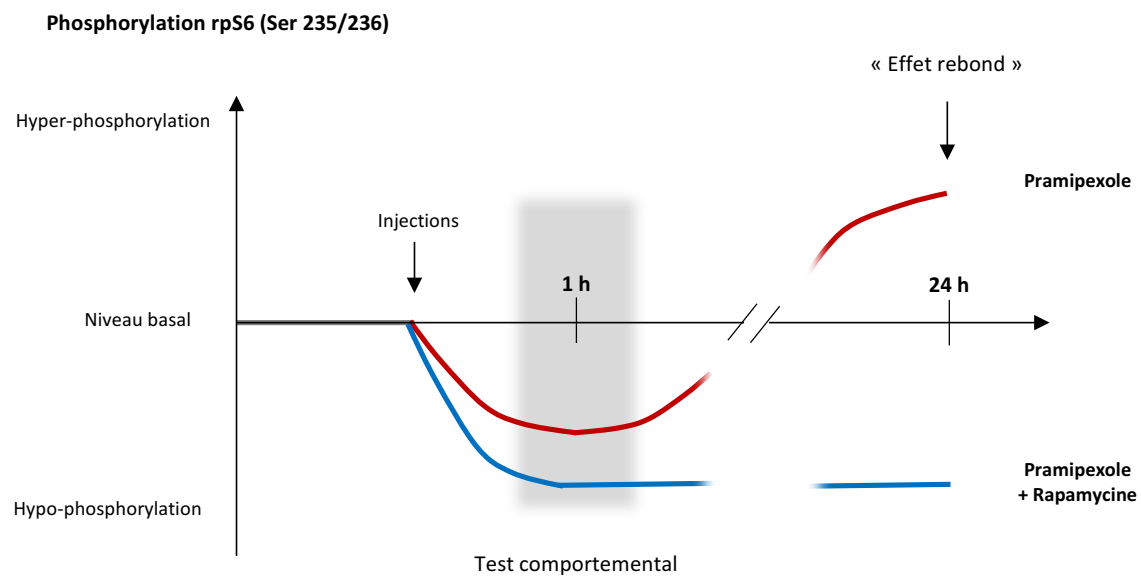


Figure 60 : Hypothèse de la cinétique d'action du pramipexole avec ou sans rapamycine, sur l'état de phosphorylation de la protéine rpS6, dans le N.Acc de rats.

Le pramipexole provoquerait une activation biphase de la voie mTORC1, avec une diminution de phosphorylation 1 h post-injection (au cours de la session comportementale) et une augmentation 24 h après. En parallèle, la diminution de phosphorylation induite par la combinaison pramipexole/ rapamycine serait beaucoup plus durable et observable de 1h à 24 h post-injection.

pramipexole par un traitement à la rapamycine, un inhibiteur spécifique de la voie mTORC1. Contrairement à nos prédictions, ce double traitement accentue fortement l'intolérance au délai, et nous observons bien, 24 h après les dernières injections de pramipexole/rapamycine, une diminution importante de la phosphorylation de la protéine rpS6 indicative d'une inhibition de l'activité de mTORC1. Ce résultat nous a amené à reconsidérer notre hypothèse et à suggérer que l'effet pro-impulsif du pramipexole résulterait finalement d'une inhibition rapide de la voie mTORC1 au moment de la tâche comportementale. Cette inhibition serait transitoire dans le cas du pramipexole injecté seul, et serait suivie d'un « rebond » avec une hyper-phosphorylation des cibles de mTORC1 lors de la disparition de l'effet pharmacologique de celui-ci. Les mécanismes pouvant sous-tendre ce phénomène restent inconnus, mais il est fréquent d'observer ce type de rebond lors de sevrage pharmacologique. A titre d'exemple, l'éthanol induit une inhibition du récepteur NMDA et de sa sous-unité GluN2B, sous-unité qui se retrouve hyper-active et hyper-phosphorylée lorsque l'éthanol est enlevé ou métabolisé (voir pour exemple (Wang et al., 2007a)). Cette inhibition serait potentialisée par la rapamycine et causerait une inactivation plus forte et durable de la voie mTORC1, toujours observable 24 h après (voir **Figure 60**). Pour valider cette hypothèse, des rats ont été traités chroniquement au pramipexole, puis euthanasiés 1 h après la dernière injection. Conformément à nos prédictions, une diminution de phosphorylation de la protéine rpS6 (Ser 235/236) est observable, laissant supposer que l'action pro-impulsive du pramipexole dans la tâche d'intolérance au délai serait causée par une diminution d'activité de la voie mTORC1 dans le N.Acc des animaux.

Cela nous a ensuite amené à nous demander comment une inhibition de la voie mTORC1 dans le N.Acc par le pramipexole pourrait conduire à une augmentation de l'impulsivité cognitive. L'équipe du Dr. Emmanuel Valjent (IGF, Montpellier) a pu montrer en immunohistochimie qu'un traitement chronique au pramipexole – dose équivalente de celle utilisée ici – sur des souris transgéniques BAC-*Drd2*-EGFP (exprimant l'EGFP dans les MSN- D_2^+), induisait une diminution de phosphorylation de la protéine rpS6 (Ser 235/236) uniquement dans la population neuronale MSN- D_2^+ du N.Acc et ce, de façon similaire dans le core et le shell (données non publiées). Cette observation est très intéressante car, tout d'abord, elle est cohérente avec le fait qu'en tant qu'agoniste ayant une forte affinité pour les RD_2 et non les RD_1 , l'effet du pramipexole se retrouve préférentiellement sur cette population

neuronale. De plus, elle est en accord avec le rôle potentiellement pro- et anti-impulsif des voies D_1^+ (directe) et D_2^+ (indirecte). En effet, la voie directe, activatrice des ganglions de la base serait le médiateur des impulsions alors que la voie indirecte agirait comme à un frein, de façon similaire à ce que l'on connaît sur le plan moteur et au niveau du striatum dorsal (voir rappels bibliographiques *Chapitre 1, section C.I.1.a. Le modèle classique des voies directe et indirecte du réseau des GB*). Ainsi, la diminution d'activité globale des MSN- D_2^+ , induite par une réduction d'activité de la voie mTORC1, pourrait faire pencher l'équilibre existant entre les voies directe et indirecte en faveur de la voie directe pro-impulsive. Par ailleurs, cette hypothèse est confortée par une étude faite dans le laboratoire de Karl Deisseroth qui montre que l'activation des MSN- D_2^+ du N.Acc par optogénétique permet de diminuer la préférence pour une option risquée dans une tâche de « risk taking » (Zalocusky et al., 2016). Ceci renforcerait donc le rôle du « frein inhibiteur » déficient de la voie striatale MSN- D_2^+ dans les comportements impulsifs.

Ce schéma permet également d'expliquer pourquoi la rapamycine seule n'accentue pas l'intolérance au délai : en inhibant à la fois mTORC1 dans la voie directe et indirecte, elle ne crée pas de déséquilibre. En présence de pramipexole cependant, nous pouvons nous attendre à une action synergique des deux composés pour inhiber mTORC1 dans les MSN- D_2^+ exclusivement et ainsi, accentuer le déséquilibre entre les voies directe et indirecte.

Plus généralement, il est intéressant de remarquer le parallèle existant entre l'augmentation d'activité de la voie mTORC1 dans les MSN- D_1^+ du striatum dorsal observée dans les comportements dyskinétiques induits par la L-Dopa (Santini et al., 2009) et la diminution d'activité que nous observons dans les MSN- D_2^+ du N.Acc suite à un traitement au pramipexole favorisant le développement de l'impulsivité. L'un et l'autre conduisent au final à un déséquilibre des voies directe MSN- D_1^+ et indirecte MSN- D_2^+ favorisant à la fois la voie MSN- D_1^+ , et les comportements hyperdopaminergiques, en relation avec les fonctions motrices et limbiques respectives du striatum dorsal et du N.Acc. Ceci n'est pas sans rappeler la proposition du Pr. Yves Agid, selon laquelle les TCI pourraient être l'équivalent psychique des dyskinésies (Agid et al., 1984a).

2. Altération de la plasticité synaptique striatale provoquée par le pramipexole

Comme pour la voie de signalisation de mTORC1, nous observons peu d'effet du pramipexole sur l'ultrastructure des synapses asymétriques (donc majoritairement glutamatergiques) au sein du striatum dorsal. A l'opposé, dans le N.Acc, le pramipexole semble causer une légère diminution du nombre d'épines, qui serait compensée par une augmentation du nombre de synapses sur les troncs dendritiques mais de plus faible longueur. Or, ces modifications pourraient traduire une plasticité synaptique plus faible (Fujiyama et al., 2006). En effet, les propriétés électrophysiologiques de ces deux types de synapses sont différentes, les synapses des troncs dendritiques présentant un ratio AMPA/NMDA plus important mais dont la cinétique d'activation des potentiels post-synaptiques est également plus transitoire que celles des épines dendritiques (Jang et al., 2015). Bien que le lien avec la voie mTORC1 reste à démontrer, ces résultats sont cohérents avec une diminution de l'activité de mTORC1 puisque cette voie joue un rôle essentiel dans le maintien du renforcement synaptique (pour revue voir (Lipton and Sahin, 2014) et rappels bibliographiques *Chapitre 4, section B.III. Rôle des voies mTOR dans la plasticité synaptique – Implications physiopathologiques*) et son augmentation d'activité favorise le développement de nouvelles épines dendritiques (Li et al., 2010). Ainsi, bien que ces hypothèses nécessitent d'être confirmées par des approches électrophysiologiques, il serait possible que les modifications ultrastructurales observées dans le N.Acc de rats traités au pramipexole soient imputables à la perturbation de la voie mTORC1 par le pramipexole.

Le pramipexole, de par son action inhibitrice rapide et transitoire de la voie mTORC1 provoquerait un déficit dans la plasticité synaptique de la voie MSN-D₂⁺ du N.Acc. Cet effet déséquilibrerait la balance voie directe/voie indirecte en faveur de la voie directe pro-impulsive, induisant alors de l'impulsivité cognitive dans une tâche d'intolérance au délai.

IV. Limitations de l'étude et perspectives

Au niveau cellulaire, l'effet iatrogénique du pramipexole sur l'impulsivité s'est révélé plus complexe à analyser qu'initialement prévu. Il nous faut tout d'abord préciser que l'action pro-impulsive de ce dernier sur seulement la moitié des animaux traités, observée au cours de

l'expérience pramipexole-rapamycine, demeure inexpliquée et laisse supposer l'implication de facteurs aléatoires (comme l'échantillonnage des animaux) ou de facteurs externes (comme l'utilisation de DMSO) ayant réduit ou bloqué l'effet du pramipexole sur seulement une partie des rats.

De plus, au cours de cette étude, nous avons essentiellement évalué l'activité de la voie mTORC1 en nous basant sur les niveaux de phosphorylation de la protéine rpS6. Or celle-ci peut être également phosphorylée par différentes kinases appartenant à d'autres voies de signalisation que celle de mTORC1 (pour revue voir (Biever et al., 2015b)). Ainsi, il sera important de compléter nos analyses en étudiant également les niveaux de phosphorylation de 4E-BP qui dépendent quant à eux exclusivement du complexe mTORC1, comme nous l'avons fait lors de l'étude sur l'effet du pramipexole 24 h post-injection (voir **Figure 54**). Ces analyses complémentaires nous apporteront davantage d'informations sur l'implication de cette voie dans les mécanismes d'impulsivité cognitive.

De façon similaire, l'effet pro-impulsif du double traitement pramipexole/rapamycine pourrait également résulter d'un impact sur la voie mTORC2, pourtant dite « rapamycine insensible ». En effet, il a été montré qu'un traitement de longue durée par de la rapamycine pouvait affecter la voie cellulaire mTORC2 *in vitro* (Sarbasov et al., 2006). Cependant, Mazei-Robinson et al. n'ont pas observé d'effet parasite de ce composé lors d'un traitement chez des souris pendant 6 jours avec des doses pourtant bien plus fortes (10 et 30 mg.kg⁻¹) que celles que nous avons utilisées (2,5 mg.kg⁻¹) (Mazei-Robinson et al., 2011). Ainsi, bien que l'action de la rapamycine sur la voie mTORC2 soit peu envisageable, nous pourrions vérifier son effet potentiel, seul ou en présence de pramipexole, en analysant les niveaux de phosphorylation d'Akt sur le site Ser 473, considéré comme un substrat bien caractérisé du complexe mTORC2 (Laguesse et al., 2018; Sarbasov et al., 2006).

Malgré ces limitations, nos résultats laissent supposer que le pramipexole aurait une cinétique d'action biphasique, avec un effet inhibiteur et activateur de la voie mTORC1 respectivement 1 h et 24 h post-injection. L'action inhibitrice de cette voie cellulaire serait possiblement responsable, *via* une action sur les MSN-D₂⁺, du phénotype impulsif observé et le double traitement pramipexole/rapamycine provoquait également une très forte intolérance au délai, en inhibant de façon synergique la voie mTORC1 dans les MSN-D₂⁺. Cette hypothèse nécessiterait d'être confirmée en traitant des souris BAC-*Drd2*-EGFP par du

pramipexole et de la rapamycine, l'observation d'une diminution d'activité de la voie mTORC1 dans les MSN-D₂⁺, supérieure à celle causée par le pramipexole seul, confirmerait donc notre hypothèse. De manière similaire, il faudrait confirmer cette observation chez le rat en couplant la détection immunohistochimique de la phosphorylation de rpS6 avec l'identification des MSN-D₂⁺ par une approche RNAscope ou FISH (pour fluorescent *in situ* hybridization), les anticorps ciblant les différents récepteurs DAergiques n'étant pas très fiables.

A ce titre, l'approche de microscopie électronique que nous avons réalisée ne nous permet pas d'identifier les synapses des MSN-D₁⁺ ou MSN-D₂⁺. Or, comme nous l'avons vu précédemment, si la diminution d'activité de la voie mTORC1 par le pramipexole est restreinte à la population neuronale MSN-D₂⁺, certaines modifications ultrastructurales pourraient être masquées ou atténuées par la prise en compte des synapses présentes sur les MSN-D₁⁺. Plus spécifiquement, évaluer le nombre d'épines dendritiques dans le N.Acc de souris BAC-*Drd2*-EGFP et BAC-*Drd1*-EGFP ou tomato (Santini et al., 2009), pourrait nous permettre d'observer une diminution significative de ce nombre spécifiquement dans les MSN-D₂⁺. Ceci renforcerait également la pertinence d'utiliser une approche électrophysiologique sur des souris BAC-*Drd2*-EGFP afin de mesurer et de comparer les courants glutamatergiques dans les deux populations de MSN du N.Acc d'animaux traités ou non au pramipexole, afin de confirmer que les altérations synaptiques observées sont uniquement présentes sur les MSN-D₂⁺.

Enfin, pour aller plus avant dans la démonstration de l'implication d'une inhibition de la voie mTORC1 dans les effets iatrogènes du pramipexole sur l'impulsivité, nous pourrions essayer d'augmenter l'activité de cette voie cellulaire spécifiquement dans les MSN-D₂⁺. Ceci pourrait s'effectuer en inactivant la phosphatase PTEN (« phosphatase and tensin homolog ») dans les MSN-D₂⁺ du striatum de souris. En effet, PTEN est connu pour inhiber la voie PI3K/Akt (Worby and Dixon, 2014). Son inactivation provoque une augmentation d'activité de la voie PI3K/Akt et par conséquent celle de mTORC1 (Weston et al., 2012). Cette expérience pourrait être mise en œuvre par un système cre-lox chez des souris PTEN^{loxP/loxP} en les croisant avec des souris RD₂-Cre où la cre recombinase serait spécifiquement exprimée sous le contrôle du promoteur des RD₂. Nous émettons l'hypothèse que l'activation constitutive de la voie mTORC1 dans les MSN-D₂⁺ bloquerait l'effet pro-impulsif du pramipexole.

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce travail doctoral, à l'aide d'un modèle rongeur des symptômes non-moteurs de la MP, nous avons montré que la perte bilatérale et partielle de neurones DAergiques de la voie nigrostriée ne favorisait pas le développement d'impulsivité cognitive avec ou sans traitement au pramipexole. Au contraire, il semblerait que l'administration de ce traitement seul suffise à exacerber l'impulsivité cognitive, notamment chez les animaux avec un fort endophénotype impulsif. En outre, nous avons pu observer une action pro- et anti-impulsive du pramipexole chez des rats ayant respectivement un trait basement ou hautement impulsif dans une tâche d'impulsivité d'attente. Au niveau cellulaire, nous avons constaté une augmentation d'expression des récepteurs DAergiques D_2 dans le striatum et la SNc de rats traités chroniquement au pramipexole. Bien que ceci reste à démontrer, l'ensemble des résultats obtenus suggère que l'augmentation d'impulsivité cognitive induite par le pramipexole soit imputable à une diminution d'activité de la voie mTORC1 dans la population neuronale de MSN- D_2^+ du N.Acc.

L'ensemble de ces résultats pointe donc un fort effet iatrogénique du traitement DAergique dans le développement de TCI chez les patients parkinsoniens, notamment chez ceux qui présentent un fort endophénotype impulsif. De plus, ils font sens avec la présence accrue de TCI dans d'autres pathologies qui nécessitent également des traitements DAergiques. Afin de poursuivre cette problématique, le projet de thèse de Thibault Dufourd, mené au sein du laboratoire, vise à identifier différents biomarqueurs transcriptomiques présents chez les individus ayant un fort trait impulsif. Le diagnostic de patients « à risque » permettrait ainsi d'affiner les stratégies thérapeutiques et de limiter le développement de TCI.

En conclusion, ce travail doctoral a permis d'identifier certains mécanismes responsables de l'apparition de comportements impulsifs chez des rongeurs traités au pramipexole, qui s'apparentent à l'impulsivité observée chez les patients parkinsoniens atteint de TCI. Ce travail contribue donc modestement à accroître la connaissance de la physiopathologie des comportements hyperdopaminergiques de la MP et dans la population en générale.

ANNEXE

REVIEW

What can rodent models tell us about apathy and associated neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease?

R Magnard^{1,2,4}, Y Vachez^{1,2,4}, C Carcenac^{1,2}, P Krack^{1,2,3}, O David^{1,2}, M Savasta^{1,2}, S Boulet^{1,2,5} and S Carnicella^{1,2,5}

In addition to classical motor symptoms, Parkinson's disease (PD) patients display incapacitating neuropsychiatric manifestations, such as apathy, anhedonia, depression and anxiety. These hitherto generally neglected non-motor symptoms, have gained increasing interest in medical and scientific communities over the last decade because of the extent of their negative impact on PD patients' quality of life. Although recent clinical and functional imaging studies have provided useful information, the pathophysiology of apathy and associated affective impairments remains elusive. Our aim in this review is to summarize and discuss recent advances in the development of rodent models of PD-related neuropsychiatric symptoms using neurotoxin lesion-based approaches. The data collected suggest that bilateral and partial lesions of the nigrostriatal system aimed at inducing reliable neuropsychiatric-like deficits while avoiding severe motor impairments that may interfere with behavioral evaluation, is a more selective and efficient strategy than medial forebrain bundle lesions. Moreover, of all the different classes of pharmacological agents, D2/D3 receptor agonists such as pramipexole appear to be the most efficient treatment for the wide range of behavioral deficits induced by dopaminergic lesions. Lesion-based rodent models, therefore, appear to be relevant tools for studying the pathophysiology of the non-motor symptoms of PD. Data accumulated so far confirm the causative role of dopaminergic depletion, especially in the nigrostriatal system, in the development of behavioral impairments related to apathy, depression and anxiety. They also put forward D2/D3 receptors as potential targets for the treatment of such neuropsychiatric symptoms in PD.

Translational Psychiatry (2016) 6, e753; doi:10.1038/tp.2016.17; published online 8 March 2016

In addition to the cardinal motor symptoms of this progressive neurodegenerative disorder, Parkinson's disease (PD) is also associated with a plethora of non-motor manifestations, such as sleep disturbance, cognitive impairment, psychosis, anxiety, depression, apathy and impulsive/compulsive disorders.^{1–6} This cluster of symptoms, which was largely neglected in the past, and which severely impairs patients' quality of life, is now recognized as a major contributor to morbidity.^{2,3}

Apathy and affective disorders such as depression and anxiety appear as major neuropsychiatric features of the disease.^{1,3,7} Apathy, which frequently presents in association with depression and anxiety in PD, is a behavioral syndrome classically defined as a lack of motivation.^{7–10} Its prevalence in PD varies from 17 to 70% depending on the evaluation scale used and the population studied,^{5,7} and it is now accepted that a large majority of PD patients will develop apathy along the course of disease.^{1,7,11,12} Apathy is also viewed as a major side effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS),^{11,13,14} limiting its dramatic motor benefits in terms of patient-related quality of life.^{15,16} Consequently, understanding the pathophysiology of apathy and associated affective syndromes in PD has gained increasing interest in the medical and scientific communities over the last decade.

After a brief introduction on the phenomenology of apathy and the questions raised by some clinical and imaging studies, we will

review and discuss recent advances in the development of rodent models of PD-related neuropsychiatric symptoms. Most of these animal lesion studies point toward the critical role of dopamine in the pathophysiological mechanisms underlying apathy and related affective impairments in PD. They may also provide useful information for the pharmacotherapeutic management of such symptoms.

APATHY AS A CORE SYMPTOM OF PD

Although apathetic symptoms were described very early in PD,^{17,18} awareness of the importance of apathy in the management of PD patients only arose a decade ago. The medical community's lack of interest in this psychiatric impairment was perhaps owing to a lack of nosological clarity. In current psychiatric classification systems, apathy in fact only appears as a feature associated with dementia or with the negative symptoms of schizophrenia, and as a predominant symptom of major depression, overlapping with anhedonia.^{5,19} More recently, apathy was also referenced as one of the features frequently associated with major or mild neurocognitive disorder caused by Parkinson's or Huntington's disease,²⁰ in the same way as anxiety and depression, two affective impairments commonly associated with apathy in these neurodegenerative disorders.^{1,2,9,21,22} Apathy could therefore be regarded as a nonspecific symptom, stemming

¹Inserm U1216, Grenoble, France; ²Université Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France and ³Movement Disorder Unit, Department of Psychiatry and Neurology, CHU de Grenoble, Grenoble, France. Correspondence: Dr S Carnicella, Inserm U1216, Grenoble Institute of Neuroscience, Site Santé La Tronche - BP 170, 38042 Grenoble, France.

E-mail: sebastien.carnicella@inserm.fr

⁴These two authors contributed equally to this work.

⁵Co-senior authors.

Received 2 November 2015; revised 11 January 2016; accepted 19 January 2016

from a general degradation of cognitive functions, with negligible implications for clinical evaluation or treatment. However, some evidence suggests that apathy is a true clinical construct,^{8,23} with interesting transnosographic features.^{24–26} This led Robert Marin to propose a clear operative definition of apathy and to create the first rating scale in the early 1990s.^{8,27}

Apathy can be defined as deficits in goal-directed behaviors (The term 'goal-directed behavior' can be misleading and should be viewed as a 'behavior directed toward a goal' and not as a 'behavior directed by a goal', as the second has a strong theoretical connotation referring to a specific psychobiological process and putative functional sub-compartmentalization of the dorsal striatum.^{28,29}) or a primary lack of motivation,²⁷ characterized by strong deficits in self-initiation and maintenance of voluntary and purposeful behavior, resulting in low levels of activity, loss of socialization and interest in sources of reinforcement.^{7,30–32} The observable phenomenon of apathy can be related to emotional, cognitive and auto-activation subdomains, that are underlined by different dysfunctions of the corticostriatal circuits (the so-called basal ganglia limbic, associative and motor loops) involved in the complex chain of processes that transforms an intention into an adapted action.^{7,30} Therefore, multiple forms of apathy may exist, depending on the respective contribution of each subdomain from one patient to another. Interestingly, a study using an implicit incentive task, revealed that apathy in PD and non-PD patients was associated with an inability to translate an expected reward into effort and action, with no change in the perception of reward value.³¹ The results of this study are in line with recent clinical observations suggesting that the apathetic state described in PD may be particularly linked to the anticipatory subcomponent of anhedonia (which is the absence of any association between pleasure and a specific action), rather than to a change in consummatory responses, which reflect an individual's capacity to experience pleasure when engaged in an enjoyable activity.^{33,34} Overall, this strongly indicates that the core element of at least some forms of apathy in PD, resides in the motivational preparatory processes responsible for initiating and maintaining voluntary actions.

Apathy appears to be closely linked to anhedonia and complaints of fatigue in PD,^{35,36} but it is also frequently associated with depression and anxiety. Clinicians have recently regrouped apathy, depression and anxiety into a category called hypodopaminergic behaviors, in opposition to impulsive/compulsive disorders classified as hyperdopaminergic behaviors, to facilitate the clinical management of behavioral complications in PD.^{9,37,38} In PD, apathetic symptoms, such as fatigue and lack of interest or initiative, together with depression and anxiety, are often reported even before the onset of motor symptoms, or early in the disease, in *de novo* PD patients.^{39–42} As already mentioned, apathy is also a major complication of STN-DBS,^{11,13} particularly in the first postoperative months, when dopaminergic medication has been greatly reduced.⁹ Apathy can also occur later on, with the progression of dysexecutive syndromes related to diffuse cortical spread of alpha-synucleinopathy.^{7,43} Apathy and associated mood disorders can, moreover, be alleviated at different stages of the disease by dopaminergic treatments, particularly with dopaminergic D2/D3 receptor (D2/D3R) agonists, such as ropinirole, rotigotine, pramipexole or piribedil.^{9,44–49} Apathy in PD therefore appears to depend on patient's dopaminergic state, suggesting that dopamine has an important role in the pathophysiology of these non-motor symptoms.^{3,5,7,50} Functional imaging studies in humans have reported an association between PD-related apathy, anxiety and depression, and the extent of dopaminergic denervation in several brain regions, including the ventral and dorsal striatum and the prefrontal cortex (reviewed in ref. 7). Interestingly, similar dopaminergic dysfunctions have been found in the putamen of apathetic Alzheimer disease and Lewy body dementia patients,⁵¹ thereby strengthening the case for a

relationship between apathy and decreased striatal dopaminergic activity.

Despite this useful information, the exact contribution of a dopaminergic deficit to the development of such behavioral impairments in PD, as well as the real therapeutic potential of the different dopaminergic medications, still need to be determined. For instance, it remains unclear whether apathy and associated mood disorders intrinsically derive from the loss of dopamine in the nigrostriatal system or from the diffusion of the lesion towards more putative limbic areas.^{7,30} Similarly, the aforementioned clinical data clearly suggest that postoperative apathy is the expression of a pronounced hypodopaminergic state revealed by a reduction in dopaminergic medication.⁹ However, STN-DBS may also contribute to the occurrence or aggravation of this syndrome by interfering with the neuronal activity of the non-motor territories of the STN or by stimulating fiber tracts in close vicinity to the STN.^{52–54} In addition, it has been shown that STN-DBS can interfere directly with dopaminergic function in rats.⁵⁵ Animal models are clearly useful tools to demonstrate dopamine's causal contribution to the pathophysiology of apathy and associated affective disorders in PD. They can also serve to disentangle the respective implication of each potential factor.

PD-RELATED BEHAVIORAL IMPAIRMENTS IN RODENT MODELS

Because apathy is operationally defined as a motivational deficit and is frequently associated with depression and anxiety, PubMed and Scopus databases were searched for literature concerning non-motor behaviors in PD-related rodent models (that is, mice and rats) restricted to the evaluation of motivated, anhedonic-like, depression-like or anxiety-like behaviors. References of the publications selected were hand-searched carefully and cross-referenced to find any additional potentially relevant studies. The main information provided by these publications was summarized according to the type of lesional strategy used (Table 1) and to the type of pharmacological treatment used to reverse the behavioral phenotypes induced by the dopaminergic lesions (Table 2). A column was added in Table 1 to indicate the presence or absence of motor impairment, as this may bias interpretation of behavioral results.^{56,57}

MOTIVATIONAL DEFICITS

Effects of bilateral and partial dopaminergic lesions of the nigrostriatal pathway

Evaluating operant behaviors in rodents appears particularly relevant for the study of the psychobiological mechanisms underlying apathy, because it allows a fine and sophisticated evaluation of motivational preparatory processes in both human and non-human species (for review, see ref. 78). Partial dopaminergic denervation, limited to the nigrostriatal system (< 80% tyrosine hydroxylase immunoreactivity loss within the dorsal striatum and < 20% tyrosine hydroxylase immunoreactivity loss within the nucleus accumbens) and induced by the bilateral stereotaxic infusion of the catecholaminergic neurotoxin 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into the substantia nigra pars compacta (SNc), dramatically impaired operant behaviors in rats (Table 1).^{56,61,62} Specifically, diminished performance in a runway task involving getting to and eating palatable food, and a significant reduction in instrumental response to sucrose in an operant self-administering procedure were observed in 6-OHDA-SNc-lesioned rats.⁵⁶ Importantly, because the partial SNc lesion altered neither sensorimotor coordination on a rotarod nor fine-motor velocity in an automated laboratory gait analysis system, these deficits cannot be attributed to motor impairments.⁵⁶ Moreover, the ability of lesioned animals to press an operant lever at short intervals was preserved.⁶¹ Similarly, these results cannot

Table 1. Animal lesional models for neuropsychiatric phenotypes of Parkinson's disease

Species/strain	Toxin	Hemisphere	Injection site	Lesional extent		Phenotypes				References	
				Striatum	Midbrain	Motivational deficits	Depression-like	Anhedonic-like	Anxiety-like		Motor deficits
<i>Mouse</i>											
C57BL/6 J	6-OHDA	Bilateral	DLS	65 to 75% TH-IR loss striatum	Not given	NT	+	NT	+	±	Bonito-Oliva et al. ^{58,59}
C57BL/6 J	MPTP	Bilateral	i.p.	45% TH-IR DS	66% TH-IR loss SNC	NT	+	NT	±	(NP) –	Vuckovic et al. ⁶⁰
C57BL/6 J	MPTP	Bilateral	i.p.	90–95% loss striatal DA (HPLC)	60–70% loss SNC neurons	NT	–	NT	+	+	Gorton et al., 2010
<i>Rat</i>											
Sprague Dawley	6-OHDA	Bilateral	SNC	<80% TH-IR loss DS and <20% TH-IR loss NAC	<95% TH-IR loss SNC and <35% TH-IR loss VTA	+	NT	NT	NT	–	Favier et al. ⁶¹
Sprague Dawley	6-OHDA	Bilateral	SNC	<80% TH-IR loss DS and <15% TH-IR loss NAC	Not given	+	+	NT	+	NT	Carricella et al. ⁶²
Sprague Dawley	6-OHDA	Bilateral	SNC	<70% loss TH-IR DS and <5% TH-IR loss NAC	<75% loss TH-IR SNC and <5% TH-IR loss mVTA	+	+	–	+	–	Drui et al. ⁵⁶
Wistar	6-OHDA	Bilateral	SNC	Not given	<30% TH-IR loss SNC	NT	+	+	NT	–	Santiago et al. ⁶³
Wistar	6-OHDA	Bilateral	SNC	Not given	<45% TH-IR loss SNC	NT	–	–	+	+	Campos et al. ⁶⁴
Wistar	6-OHDA	Bilateral	DLS	35% loss striatal DA (HPLC)	Not given	NT	+	(NP) –	–	–	Branchi et al. ⁶⁵
Wistar	6-OHDA	Bilateral	Ventrolateral area of DS	<50% TH-IR loss striatum	<30% TH-IR loss SNC	NT	+	+	+	–	Tadaiesky et al. ⁶⁶
Wistar	6-OHDA	Biateral	Ventrolateral region of DS	Not given	25% TH-IR loss SNC and 20% TH-IR loss VTA	NT	+	NT	NT	–	Berghauzen-Maciejaska et al. ⁶⁷
Wistar	6-OHDA	Bilateral	DS	<60% striatum TH-IR loss	Not given	NT	NT	+	+	–	Chen et al. ⁶⁸
Wistar	6-OHDA	Left	Striatum	Not given	45% 75% 100% TH-IR loss SNC and 30% 50% TH-IR loss VTA	NT	+	NT	NT	–	Winter et al. ⁶⁹
Wistar Sprague Dawley	6-OHDA	Left	MFB	100% loss striatal DA (HPLC)	Not given	NT	+	NT	NT	–	Winter et al. ⁶⁹
Wistar Han	6-OHDA	Right	MFB	Not given	75% SNpc and 40% VTA TH-IR loss	NT	–	NT	+	+	Jaunarajs et al. ⁷⁰
Wistar	6-OHDA	Right	MFB	95% loss striatal DA (HPLC)	100% SNpc and 60% VTA TH-IR loss	NT	–	–	–	+	Carvalho et al. ⁷¹
Sprague Dawley	6-OHDA	Right	MFB	<100% TH-IR loss striatum	Not given	NT	+	NT	–	–	Delaville et al. ⁷²
Sprague Dawley	6-OHDA	Right	MFB	Not given	100% TH-IR loss SNC and 35% TH-IR loss VTA	NT	NT	+	+	–	Zhang et al. ⁷³
Sprague Dawley	6-OHDA	Right	MFB	Not given	50% TH-IR loss SNpc	NT	–	NT	+	+	Sun et al. ⁹⁶
Sprague Dawley	6-OHDA	Bilateral	MFB	Not given	50% TH-IR loss SNpc	NT	–	NT	–	+	Jaunarajs et al. ⁷⁵

Table 1. (Continued)

Species/strain	Toxin	Hemisphere	Injection site	Lesional extent			Phenotypes			References	
				Striatum	Midbrain	Motivational deficits	Depression-like	Anhedonic-like	Anxiety-like		Motor deficits
Sprague Dawley	6-OHDA	Bilateral	mVTA	< 70% loss TH-IR NAC and < 25% TH-IR loss DS Not given	< 40% loss TH-IR mVTA and < 10% TH-IR loss SNC 35% TH-IR loss VTA	-	-	-	-	-	Drui et al. ⁵⁶
Sprague Dawley	6-OHDA	Bilateral	VTA			NT	NT	+	-	-	Dardou et al. ⁷⁶

Abbreviations: +, positive result for the test; ±, positive trend for the test; -, negative result for the test; 6-OHDA, 6-hydroxydopamine; aVTA, anterior ventral tegmental area; DA, dopamine; DLs, dorsolateral striatum; DS, dorsal striatum; HPLC, high pressure liquid chromatography; i.p., intraperitoneal; MFB, medial forebrain bundle; MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; mVTA, medial ventral tegmental area; NAC, nucleus accumbens; NP, not presented; NT, not tested; pVTA, posterior ventral tegmental area; SNC, substantia nigra pars compacta; TH-IR, tyrosine hydroxylase immunoreactivity.

be attributed to an alteration of the rewarding/reinforcing properties of the reinforcers because neither conditioned place preference for the palatable food used in the runway, nor preference for sucrose in a two-bottle choice procedure, were impaired by the dopaminergic lesion.⁵⁶ Therefore, a marked motivational deficit was observed specifically when an instrumental preparatory action was required, a behavioral phenotype that appears highly reminiscent of at least some forms of apathy.^{7,30,31}

These data also corroborate the observation that severe, unilateral dopaminergic depletion, targeting, but not restricted to, the dorsal striatum or bilateral dopaminergic depletion restricted to the dorsal striatum, reduced operant performances of rats in a choice reaction time task.^{79,80} Rats with bilateral partial SNC lesions induced by 6-OHDA also exhibited increased latency to complete the 100-pellet test.⁸¹ Although consummatory or fine-motor deficits may contribute to these results,⁸¹ overall, the aforementioned data^{56,79} suggest that increased latency in reaching and eating a large number of food reward pellets, which requires, as in the runway task, a high degree of behavioral activation,⁸² reflects a real decrease in motivation.

Effects of bilateral and partial dopaminergic lesions of the mesolimbic pathway

Some studies suggest that apathy and associated neuropsychiatric symptoms in PD may stem from dysfunctions of the dopaminergic mesocorticolimbic system.^{9,10} Partial and bilateral 6-OHDA lesions affecting the medial ventral tegmental area (medial VTA) were therefore also performed (Table 1 and ref. 56) in order to mimic the partial dopaminergic denervation of the ventral striatum that frequently occurs in PD patients, especially in the late stage of the disease.^{83,84} Interestingly, none of the motivational deficits described in the section 'Effects of bilateral and partial dopaminergic lesions of the nigrostriatal pathway' above were observed with a 60–70% loss of dopaminergic innervation in the nucleus accumbens⁵⁶ (see also ref. 81). As the mesolimbic dopaminergic system is a key player in reward-related and goal-directed behaviors,^{85,86} this absence of effect may appear counterintuitive. However, as we have known even since the early days of 6-OHDA use,⁸⁷ a complete, or near complete, loss of dopamine in the mesolimbic pathway is necessary to obtain a reduction in motivated behavior (for review, see refs 88,89). Thus, this striking dissociation between the behavioral effects of a partial dopaminergic lesion of the VTA or the SNC clearly strengthens the case for the involvement of the nigrostriatal system in the pathophysiology of apathy in PD on top of the mesolimbic and mesocortical projection systems.

Pharmacological treatments

To further investigate the role of dopamine, different dopaminergic agents classically used in PD were tested on the motivational deficits induced by a partial and bilateral nigrostriatal lesion (Table 2). The D2/D3R agonists ropinirole and pramipexole, efficiently corrected the decrease in operant sucrose self-administration induced by the SNC lesions, whereas the dopamine precursor L-DOPA did not.^{56,61} Moreover, this deficit was not reversed by subchronic administration of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) citalopram. Using more selective dopaminergic receptor subtype agonists, the motivational deficits induced by the SNC lesions were specifically reversed by the D3R agonist PD-128907, but not by the D1R agonists SKF-38393 and SKF-82958, nor by the D2R agonist sumanirole.⁶² Taken together, these data confirm the implication of dopamine and point toward the targeting of D3R for reversing the motivational deficits related to PD.

Table 2. Treatment tested on animal lesional models for neuropsychiatric phenotypes of Parkinson's disease

Compound	Mechanism	Dose	Treatment duration	Phenotypes			References
				Motivational deficit	Depression-like	Anhedonic-like Anxiety-like	
L-DOPA*	DA precursor	10 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	-	NT	Bonito-Oliva et al. ⁵⁸	
L-DOPA*	DA precursor	10 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	NT	NT	Zhang et al. ⁷³	
L-DOPA ⁺	DA precursor	12 mg kg ⁻¹ ; s.c.	NT	-	NT	Jaunarajs et al. ⁷⁵	
L-DOPA ⁺	DA precursor	12 mg kg ⁻¹ ; s.c.	NT	-	NT	Jaunarajs et al. ⁷⁷	
L-DOPA ⁺	DA precursor	12.5 mg kg ⁻¹ ; i.p.	-	+	NT	Drui et al. ⁵⁶	
L-DOPA ^o	DA precursor	25 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	+	NT	Winter et al. ⁶⁹	
L-DOPA ^o	DA precursor	25 mg kg ⁻¹ ; oral	NT	NT	+	Carvalho et al. ⁷¹	
SKF-38393	D1R agonist	2.5 or 3.5 mg kg ⁻¹ ; i.p.	-	+	NT	Carnicella et al. ⁶²	
Sumatinole	D2R agonist	0.1 or 0.15 mg kg ⁻¹ ; i.p.	-	±	NT	Carnicella et al. ⁶²	
Ropinrole	D2/D3R agonist	1 mg kg ⁻¹ ; i.p.	+	+	NT	Drui et al. ⁵⁶	
Pramipexole	D2/D3R agonist	0.1 mg kg ⁻¹ ; s.c.	NT	NT	+	Dardou et al. ⁷⁶	
Pramipexole	D2/D3R agonist	0.2 mg kg ⁻¹ ; i.p.	+	NT	NT	Favier et al. ⁶¹	
Pramipexole	D2/D3R agonist	0.6 mg kg ⁻¹ ; s.c.	NT	+	NT	Bonito-Oliva et al. ⁵⁹	
Pramipexole	D2/D3R agonist	1 mg kg ⁻¹ ; s.c.	NT	+	NT	Berghauzen-Maciejjeska et al. ⁶⁷	
PD-128907	D3R agonist	0.1 or 0.15 mg kg ⁻¹ ; i.p.	+	+	NT	Carnicella et al. ⁶²	
Paroxetine	SSRI	6 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	NT	-	Carvalho et al. ⁷¹	
Citalopram	SSRI	10 mg kg ⁻¹ ; i.p.	-	-	NT	Drui et al. ⁵⁶	
Fluoxetine	SSRI	10 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	±	NT	Berghauzen-Maciejjeska et al. ⁶⁷	
Citalopram	SSRI	10 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	+	NT	Winter et al. ⁶⁹	
Sarizotan	5-HT1AR agonist and D2R-like partial agonist	1 mg kg ⁻¹	NT	+	NT	Zhang et al. ⁷³	
8-OH-DPAT	5-HT1AR agonist	0.5 µg intra CeM	NT	NT	NT	Sun et al. ⁹⁶	
Imipramine	5-HT/ NA reuptake inhibitor	10 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	-	NT	Berghauzen-Maciejjeska et al. ⁶⁷	
Reboxetine	NA reuptake inhibitor	20 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	+	NT	Bonito-Oliva et al. ⁵⁹	
Bupropion	NA/ DA reuptake inhibitor	10 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	NT	-	Carvalho et al. ⁷¹	
Apamin	Sk channel blocker	0.1 or 0.3 mg kg ⁻¹ ; i.p.	NT	NT	+	Chen et al. ⁶⁸	

Abbreviations: +, positive result for the test; -, negative result for the test; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; CeM, medial subdivision of the central nucleus of amygdala; D1/D2/D3R, dopaminergic receptor 1, 2, 3; DA, dopamine; DMS, dorsomedial striatum; i.p., intraperitoneal; L-DOPA, L-3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine; NA, noradrenaline; NT, not tested; s.c., subcutaneous; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor. Superscripts to L-DOPA: *, †, ‡ indicate treatment respectively combined with 7.5 mg kg⁻¹, 15 mg kg⁻¹ and 6.25 mg kg⁻¹ of peripheral DOPA decarboxylase inhibitor benserazide; † indicates treatment combined with 5 mg kg⁻¹ of DOPA decarboxylase inhibitor carbidopa.

DEPRESSION-LIKE BEHAVIORS

Effects of bilateral and partial dopaminergic lesions of the nigrostriatal pathway

In keeping with the high incidence of depressive symptoms in PD patients, most of the studies found that partial and bilateral dopaminergic denervation of the nigrostriatal pathway induces a depression-like phenotype (Table 1). Indeed, anterograde and retrograde dopaminergic lesions of the dorsal striatum increased immobility, a classical behavioral index of depression-like state,⁹⁰ in the forced-swim test (FST) as well as in the tail-suspension test, in rats and mice, respectively. Importantly, motor impairments cannot account for a reduction in swimming or climbing, as no major motor deficits were identified with these partial-lesion approaches.^{56,65,66,68}

Effects of bilateral and partial dopaminergic lesions of the mesolimbic pathway

Although the mesolimbic dopaminergic system has been shown to be involved in the regulation of mood and depression-related behaviors,^{91,92} partial dopaminergic lesion of the VTA did not increase the time that rats spent immobile in a FST.⁵⁶ However, there is a lack of data and more studies are needed to determine the potential impact of partial dopaminergic denervation of the mesolimbic pathway on such behaviors.

Effects of MPTP and 6-OHDA medial forebrain bundle lesions

Studies on mice using systemic administration of MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) toxin, and on rats using unilateral or bilateral 6-OHDA medial forebrain bundle (MFB) lesion usually result in extensive and non-selective dopaminergic lesions affecting both the nigrostriatal and mesolimbic pathways.^{69,71} As shown in Table 1, such lesion-based strategies have yielded conflicting results: some studies showed increased immobility in the tail-suspension test⁶⁰ or increased latency in terminating foot shock presentation during a learned helplessness test,⁶⁹ whereas others did not observe any depression-like behaviors in rodents,^{72,77} even in the case of bilateral 6-OHDA-MFB lesions.⁷⁵ The absence of lesional selectivity and the presence of motor impairments in these studies are likely to account for these conflicting results, thereby revealing a strong limitation of MFB and MPTP lesions in the study of non-motor behaviors in rodents.

Pharmacological treatments

Regarding motivational deficits, dopaminergic agents were tested to reverse depression-like phenotypes in rodent models of PD (Table 2). Subchronic administration of L-DOPA has been shown to correct the increase in immobility of lesioned rats in the FST⁵⁶ and to reduce latency in terminating the foot shock in a learned helplessness procedure.⁶⁹ However, other studies failed to show any beneficial effect of L-DOPA on depression-like behaviors in rats^{70,75} or mice.⁵⁸ By contrast, D2/D3R agonists such as pramipexole, consistently improved depression-like behaviors, whatever the lesional or animal model used. Similar positive results were obtained with selective D1R, D2R or D3R agonists.⁶²

Surprisingly, inconsistent effects were found with SSRIs (Table 2) and these mixed results may be a product of the behavioral tests and/or the lesional model used. For instance, citalopram reduced depression-like behaviors in unilateral MFB-lesioned rats in a learned helplessness procedure,⁶⁹ but not in bilateral SNc-lesioned rats in the FST.⁵⁶ Fluoxetine significantly decreased FST-immobility in controls but not in rats with retrograde dopaminergic lesions of the dorsal striatum.⁶⁷ Finally, the serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor imipramine failed to improve depression-like behaviors in the same study,⁶⁷ whereas the noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine succeeded in 6-OHDA-lesioned

mice,⁵⁸ as did sarizotan, a serotonergic and dopaminergic partial receptor agonist, in unilateral MFB-lesioned rats.⁷³ It should also be highlighted that these studies also differ in terms of treatment duration, which is a critical factor to obtain efficient antidepressant actions using SSRI. Indeed, the same dose of fluoxetine has been found to significantly reduce depression-like behaviors after 21 (ref. 93) but not 13 (ref. 67) days of subchronic administration. More consideration should be given to this methodological issue in the future.

Overall, these data strongly indicate the predominant involvement of dopamine, and of the other monoaminergic systems, in parkinsonian-related depression-like behaviors, and show that the dopaminergic receptors are potential therapeutic targets for the treatment of depression in PD.

ANHEDONIA-LIKE BEHAVIORS

Lesional effects

Hedonic processes can be divided into consummatory and anticipatory subcomponents, at least from a psychological and neurobiological point of view.^{33,34} In this part of the review, we will use the term anhedonia to refer only to deficits in reward-related processes accompanied by a failure to experience pleasure leading to a reduction in consummatory behavior (that is, the equivalent of 'liking' deficits, as termed by Berridge⁸⁵). However, because subjective feelings such as pleasure remain quite difficult to apprehend in rodents, from an operational point of view, we refer to anhedonia in preclinical studies as a behavioral insensitivity to the rewarding or reinforcing properties of a specific substance or event.

All the studies summarized in Table 1 used two-bottle choice procedures with water and sucrose as the rewarding solution to assess anhedonia. No clear results emerged from this literature, irrespective of the type of lesional strategy used, which may be due to behavioral protocol differences in these studies and due to the difficulty in isolating and accurately assessing this psychobiological subcomponent of motivated behaviors. Some studies used food and water deprivation before testing,^{60,64,65,71} or short 1 h (ref. 68) versus standard 24 h access to the sucrose solution, and this may have interfered with the task by influencing motivational processes. Moreover, all the studies did not use the same sucrose concentration. For instance, partial and bilateral dopaminergic lesions of the nigrostriatal pathway have been found to reduce preference for a 0.5 or a 0.8%, but not for a 2% sucrose solution.^{56,66,68} When preference was reduced, it was also unclear whether this resulted from a decrease in sensitivity to the rewarding properties of sucrose or from a metabolic confounding factor because lesions of this type can interfere dramatically with hypothalamic function.⁹⁴ In order to exclude this potential bias, one study replaced sucrose with saccharin and found that preference for this non-caloric sweetener was preserved in SNc-lesioned rats.⁵⁶

A growing body of evidence suggests that dopamine is more involved in motivational ('wanting' or anticipatory/preparatory) behaviors than in rewarding or hedonic processes *per se* ('liking' or consummatory behaviors).^{85,95} These studies do not, therefore, make it clear whether or not dopaminergic lesions really can induce anhedonia or emotional apathy in humans.

Pharmacological treatments

Very few drugs have been tested on these types of behavior (Table 2). However, results suggest a specific involvement of dopamine, as L-DOPA⁷¹ and apamin, a SK channel blocker originally isolated from bee venom known to stimulate the dopaminergic function, improved anhedonia-like behaviors,⁶⁸ while the SSRI paroxetine and the noradrenaline/dopamine reuptake inhibitor bupropion failed to do so.⁷¹

ANXIETY-LIKE BEHAVIORS

Lesional effects

As is the case for depression-like behaviors, partial and bilateral dopaminergic denervation of the nigrostriatal pathway consistently induced anxiety-related behaviors (Table 1, but see ref. 65). Anterograde and retrograde dopaminergic lesions of the dorsal striatum reduced the amount of time spent in the open arms of an elevated plus maze, a classical index of anxiety. Reduced latency to enter into the dark side of a light/dark avoidance apparatus was also observed in SNc-lesioned rats.⁵⁶ Moreover, 6-OHDA SNc-lesioned mice exhibited a pronounced increase in thigmotaxis, as indicated by a reduction in time spent in the center of the open-field apparatus.⁵⁸ Again, no consistent results were obtained from studies using 6-OHDA MFB lesions (Table 1).

Interestingly, bilateral and partial lesion of the VTA did not induce an anxiety-like phenotype, either in the elevated plus maze^{56,76} or in the light/dark avoidance test,⁵⁶ thereby strengthening the implication of the dopaminergic nigrostriatal system in the regulation of affective and emotional functions.

Pharmacological treatments

In keeping with the deleterious impact of nigrostriatal dopaminergic denervation on mood, anxiety-related behaviors in lesioned animals have been shown to be responsive to dopaminergic medication, especially to dopaminergic receptors agonists (Table 2). For instance, anxiety-like behaviors in lesioned mice in the elevated plus maze were reversed by pramipexole but not by L-DOPA,⁵⁸ suggesting a greater efficacy of direct receptor agonists. Interestingly enough, while some agonists such as ropinirole, pramipexole or the D3R agonist PD-128907 normalized anxiety-related behaviors to the level of control animals,^{56,58,62} the D1R agonist SKF-38393 and the D2R agonist sumanirole produced striking anxiolytic effects on lesioned rats.⁶² Depending on the dose used, SKF-38393 and sumanirole could increase the time spent in the open arms of the elevated plus maze, in SNc-lesioned rats specifically, to levels far above those obtained in their respective control conditions, and promoted disinhibition and risk-taking behaviors, as reflected by an increased number of head dippings and reduction of risk assessments.⁶² Although these data deserve further investigation, they already provide useful information about the iatrogenic mechanisms of dopaminergic medications that may lead to the development of impulsive/compulsive disorders in PD.

In addition to the dopaminergic system, preclinical studies suggest that targeting the other monoaminergic systems may also be a valuable strategy for the treatment of anxiety in PD. For instance, systemic administration of serotonergic or noradrenergic reuptake inhibitors efficiently improved anxiety-related behaviors in lesioned animals^{56,58} (but see refs. 67). Similar beneficial effects were obtained with intra-amygdala or -prelimbic infusion of the 5-HT1A receptors agonist 8-OH-DPAT.^{74,96}

CONCLUSIONS AND FUTURE DIRECTIONS

Models based on 6-OHDA-lesioned rats constitute the most widely used and best-characterized experimental approach for PD.⁹⁷ Initially developed to study motor symptoms (for review, see ref. 97), all 6-OHDA models are not equivalent and relevant when it comes to mimic and examine the neuropsychiatric symptoms observed in PD, that is, apathy, depression, anhedonia and anxiety. The recent studies reviewed here tend to show that a selective, partial and bilateral lesion of the nigrostriatal dopaminergic pathway (with a retrograde or an anterograde strategy) is probably the most suitable approach in the investigation of the neurobehavioral mechanisms that underlie neuropsychiatric symptoms in PD using 6-OHDA. There is now a large body of evidence highlighting the critical role of the dopaminergic

nigrostriatal system—the major neuronal group known to degenerate in PD—in motivational, affective and cognitive impairments. Although this role was previously largely neglected and mainly attributed to the dopaminergic mesoaccumbal pathway,⁹⁸ these data are consistent with pioneering studies supporting a role of nigrostriatal dopamine in motivation^{99–102} or with more recent evidence based on electrophysiological recordings in monkeys^{103,104} (for review, see ref. 86) and selective optogenetic modulation of nigral dopaminergic neurons.^{105,106} Furthermore, partial and selective lesion of this nigrostriatal pathway allows the circumvention of motor symptoms, a major bias in the study of non-motor symptoms.⁵⁷ Such an advantage is not found in more widespread lesional models such as MFB lesion.^{60,64,69,71,72}

In addition, the relevance of rodent models based on partial and selective degeneration of the nigrostriatal pathway is strengthened by their important predictive value concerning the pharmacological treatment used to reverse neuropsychiatric symptoms in clinic. Interestingly, the pharmacological studies summarized in this review show that medications which produce positive results on motivational deficits are also effective on depression- and anxiety-like behaviors, and on anhedonia-like behaviors, potentially indicating some common mechanisms between these neuropsychiatric symptoms in PD.^{56,59,61,62,68,69,71} Even if these mechanisms remain elusive, these data, overall, highlight the major implication of dopamine and clearly indicate that dopaminergic receptors constitute promising therapeutic targets. On this last point, the literature presented here suggests that direct agonists such as pramipexole or ropinirole may be more efficient to reduce neuropsychiatric symptoms of PD than a more global modulation of dopaminergic neurotransmission with L-DOPA. More precisely, it indicates that pharmacological interventions on D3R are especially appropriate for the reversal of these deficits, as can be seen from the fact that the D3R-preferring PD-128907 reversed motivational deficits in PD models, whereas the D2R selective agonist sumanirole did not (Table 2). Importantly, the D3R is suspected to be a key player in the control of affective and motivated behaviors and as such, has been identified as a potential target for the treatment of neuropsychiatric symptoms in several disorders.^{107,108} D3R expression is particularly high within the ventral striatum, but is also detectable in the dorsal striatum,^{109–111} where it has been shown to significantly participate in the control of motivated behaviors.^{111,112} In accordance with the existing overlap between VTA and SNc dopaminergic projections¹¹³ and the emerging role of the dorsal striatum in non-motor behaviors (for review, see also refs 86), this distribution challenges the oversimplified vision of perfectly segregated systems which serve specific functions (that is, limbic, associative and motor). This appears even more relevant in PD, where dopaminergic denervation in combination with dopaminergic treatments can lead to complex and widespread postsynaptic redistribution of D3R, with notably a strong increase of its expression in the dorsal striatum.^{109,114} Because of this interesting predictive and potential face and construct validity, these rodent models could also serve to determine the relative psychotropic potencies of the different dopaminergic medications.¹¹⁵ It corresponds to a clinical need,¹¹⁶ namely to avoid a potential source of hypo- and hyperdopaminergic psychiatric side effects in the management of PD, as L-dopa equivalent dosages of different dopamine agonists are only known for motor effects.

Some studies in non-human primates also confirm a major involvement of dopamine in the pathophysiology of apathy in PD. For instance, MPTP lesions in monkey can lead to a decrease in behavioral activity¹¹⁷ and goal-directed behaviors,^{118,119} and to social behavioral changes.¹²⁰ However, because of the lack of neuroanatomical selectivity of systemic MPTP administration, and despite in-depth multi-correlational and neuroimaging analyses, it

has yet to be determined from these studies whether these behavioral impairments result from a loss of dorso- or ventro-striatal function.

Although the dopaminergic system seems to have a crucial role in the physiopathology of neuropsychiatric symptoms in PD, it does not exclude the implication of the other monoaminergic systems, particularly when the strength of their interconnections is taken into consideration. The noradrenergic and serotonergic systems are also affected in PD⁷² and some of the neurochemical,⁶⁶ behavioral and pharmacological studies^{56,58,69,72,121} reviewed here support their potential implication in non-motor impairments. Affective-related impairments in lesioned animals can indeed be reduced by SSRIs or noradrenergic reuptake inhibitors (Table 2). Moreover, affective-related behaviors in rats with unilateral dopaminergic lesions may emerge only in combination with serotonergic and/or noradrenergic depletion⁷² and the degree of depression-like behaviors in 6-OHDA-lesioned rats has been recently shown to correlate with hippocampal and striatal serotonergic dysfunctions.^{63,122} Functional imaging studies in humans and other clinical evidence also suggest that depression and fatigue in PD are associated with alterations of the serotonergic system (reviewed in ref. 123), and, in addition to dopamine, anxiety, depression and apathy in PD patients may also be associated with a greater loss of noradrenaline in the locus coeruleus and noradrenergic innervation in the ventral striatum and other limbic areas.¹⁰ Although more studies are needed to decipher the specific role of these different neurotransmitter systems, it might indicate that PD ought to be considered as a monoaminergic pathology. Combining pharmacotherapies, to target the three monoaminergic systems, may therefore be a particularly valuable strategy in the treatment of neuropsychiatric symptoms related to the neurodegenerative process in PD.

Taken together, the preclinical results reviewed here clearly favor the hypothesis that postoperative apathy rather results from the reduction of the dopaminergic medication following DBS - thereby revealing a strong hypodopaminergic state related to non-motor functions - than by STN-DBS *per se*. How dopaminergic denervation of a putative motor system interferes so strongly with motivated and affective-related behaviors remains, however, unclear. As already aforementioned, the three so-called limbic, associative and motor cortico-striato-cortical loops are not fully segregated, with an ascending striato-midbrain-striatal spiraling circuitry,^{28,124–126} that functionally interconnects the different corticostriatal regions and associated structures,^{127,128} and a high degree of overlap and convergence between these functional territories within the STN.^{14,129} One can therefore speculate that loss of nigrostriatal dopamine might influence non-motor functions through these subcortical interactions, thereby disrupting the complex chain of events that bridges emotions to actions. A similar scenario can be envisaged within the framework of the actor-critic model of the basal ganglia,^{130,131} with a functional disconnection of the actor (the dorsal striatum) and the critic (the ventral striatum). Depending on the studies, it is suggested that STN-DBS can induce either hypomania and euphoria^{132–135} or apathy.^{52,53} The STN is a small nucleus quite difficult to target and differences in electrode localizations may partly account for these discrepancies. Specifically, induction of hypomania may be associated with stimulation of ventral, that is, limbic, parts of the STN,^{134,135} whereas inaccurate electrode placements or exaggerated current wide-spreading to surrounding areas, such as the substantia nigra *pars reticulata*,¹³⁶ or pallidothalamic fiber tracts⁵⁴ may exert opposite actions. It may, therefore, be of great interest to investigate how the dopaminergic lesion and DBS may interact agonistically or antagonistically, by dissecting the effects of STN-DBS on the three cortico-striato-cortical loops using, for example, optogenetics tools.¹³⁷

In conclusion, toxin-induced lesions of the nigrostriatal DAergic neurons that have been used to model PD in rodents since the 1960s have recently been re-evaluated for their ability to model some non-motor symptoms and neuropsychiatric symptoms in particular. Thus, efforts have begun to shift away from models that induce destruction of the vast majority of the DA cells of the SNC to more gradual and specific models that allow for the analysis of non-motor symptoms. Nevertheless, in the future, the study of non-motor symptoms in PD will need to be extended to recently developed genetic- or AAV α -synuclein-based rodent models, as interesting complementary approaches to study the occurrence of neuropsychiatric symptoms throughout the progressive neurodegenerative process characteristic of PD. Viral vector-induced overexpression of wild-type human α -synuclein in nigral dopaminergic neurons of rats, for instance, induced a depression-like phenotype.¹³⁸ Transgenic mice expressing human α -synuclein also showed early and severe olfactory deficits,¹³⁹ reproducing one of the most prominent non-motor, and premotor, symptoms of PD.^{2,3} These studies highlight how relevant genetic and viral approaches are in the quest to unravel the mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in PD, to screen drugs and to test the efficiency, or to reveal potential side effects, of neurosurgical approaches such as DBS on such non-motor symptoms.^{64,140,141}

CONFLICT OF INTEREST

PK was granted funds from Medtronic, St Jude and Boston Scientific for research purposes in the field of deep brain stimulation and received research support from Orkyn, Novartis, UCB, LVL and Boston Scientific. He received reimbursement of travel expenses to scientific meetings or honoraria for lecturing or consultation from Medtronic, Euthérapie Company, Novartis Pharma, UCB, St Jude, Lundbeck, Boehringer Ingelheim, Orkyn, Abbott, Orion, TEVA and Boston Scientific. The remaining authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Fondation NeuroDis, Association France Parkinson, Ministère de la Recherche et de la Technologie (MRT), Région Rhône-Alpes (ARC 2), Fondation de France, Agence nationale de la recherche (ANR13 SAMA001401) and Grenoble Alpes University. We thank Catherine Dalmolin for English language corrections.

REFERENCES

- Aarsland L, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; **24**: 2175–2186.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 235–245.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 464–474.
- Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol* 2011; **24**: 324–330.
- Sierra M, Carnicella S, Strafella AP, Bichon A, Lhomme E, Castrioto A et al. Apathy and impulsive control disorders: Yin & Yang of dopamine dependent behaviors. *J Parkinsons Dis* 2015; **5**: 625–636.
- Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut PO, Feyder M et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2015; **132**: 96–168.
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 518–531.
- Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 1990; **147**: 22–30.
- Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, Klinger H, Lagrange C, Xie J et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; **133**: 1111–1127.
- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; **128**: 1314–1322.
- Starkstein SE, Brockman S. Apathy and Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2011; **13**: 267–273.

- 12 Pedersen KF, Alves G, Bronnick K, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol* 2009; **257**: 217–223.
- 13 Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**: 701–707.
- 14 Castrioto A, Lhommee E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2014; **13**: 287–305.
- 15 Lewis CJ, Maier F, Eggers C, Pelzer EA, Maarouf M, Moro E et al. Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation and carers judge quality of life differently. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; **20**: 514–519.
- 16 Martinez-Fernandez R, Pelissier P, Quesada JL, Klinger H, Lhommee E, Schmitt E et al. Postoperative apathy can neutralise benefits in quality of life after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; pii: jnnp-2014-310189.
- 17 Brissaud E. Ving-troisième leçon. Nature et pathogénie de la maladie de Parkinson. In: Meige H (ed). *Leçons sur les maladies nerveuses: la Salpêtrière, 1893–1894*. Masson: Paris, France, 1895, pp 488–501.
- 18 Krack P, Pagonabarraga J, Strafella AP, Kulisevsky J. Apathy: who cares? *Lancet Neurol* 2015; **14**: 465.
- 19 APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—DSM IV*, 4th edn. American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 1994.
- 20 APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—DSM 5*, 5th edn. American Psychiatric publishing: Washington, DC, USA, 2013.
- 21 Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; **14**: 219–226.
- 22 van Duin E, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; **19**: 441–448.
- 23 Drijgers RL, Dujardin K, Reijnders JS, Defebvre L, Leentjens AF. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; **16**: 656–660.
- 24 Del-Monte J, Capdevielle D, Gely-Nargeot MC, Yazbek H, Pupier F, Boulenger JP et al. [Evolution of the concept of apathy: the need for a multifactorial approach in schizophrenia]. *Encephale* 2013; **39**: S57–S63.
- 25 Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000; **23**: 412–417.
- 26 Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **73**: 636–642.
- 27 Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991; **38**: 143–162.
- 28 Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins TW, Everitt BJ. Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: relevance for the understanding of addiction. *Behav Brain Res* 2009; **199**: 89–102.
- 29 Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci* 2006; **7**: 464–476.
- 30 Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006; **16**: 916–928.
- 31 Schmidt L, d'Arc BF, Lafargue G, Galanaud D, Czernecki V, Grabli D et al. Disconnecting force from money: effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain* 2008; **131**: 1303–1310.
- 32 Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; **17**: 366–371.
- 33 Loas G, Krystkowiak P, Godefroy O. Anhedonia in Parkinson's disease: an overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; **24**: 444–451.
- 34 Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci* 2012; **35**: 68–77.
- 35 Assogna F, Cravello L, Caltagirone C, Spalletta G. Anhedonia in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Mov Disord* 2011; **26**: 1825–1834.
- 36 Dujardin K, Langlois C, Plomhause L, Carette AS, Delliaux M, Duhamel A et al. Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. *Mov Disord* 2014; **29**: 1796–1801.
- 37 Lhommee E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012; **135**: 1463–1477.
- 38 Rieu I, Martinez-Martin P, Pereira B, De Chazeron I, Verhagen Metman L, Jahanshahi M et al. International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2015; **30**: 705–713.
- 39 Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 1128–1139.
- 40 Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 57–64.
- 41 Aarsland D, Bronnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrst U et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 928–930.
- 42 Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; **15**: 14–20.
- 43 Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; **24**: 197–211.
- 44 Czernecki V, Schupbach M, Yaici S, Levy R, Bardinet E, Yelnik J et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord* 2008; **23**: 964–969.
- 45 Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2009; **31**: 89–98.
- 46 Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; **26**: S42–S80.
- 47 Thobois S, Lhommee E, Klinger H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain* 2013; **136**: 1568–1577.
- 48 Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 573–580.
- 49 Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrij M et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; **19**: 660–665.
- 50 Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; **6**: 487–498.
- 51 David R, Koulibaly M, Benoit M, Garcia R, Caci H, Darcourt J et al. Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases. A SPECT study with partial volume effect correction. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; **110**: 19–24.
- 52 Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol* 2006; **253**: 1083–1091.
- 53 Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Peron J, Mesbah H, Drapier S et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology* 2009; **73**: 1746–1751.
- 54 Fleury V, Pollak P, Gere J, Tommasi G, Romito L, Comberscure C et al. Inhibition of levodopa-induced antiakinetin effects secondary to pallidothalamic pathway stimulation. *Mov Disord* 2016 (in press).
- 55 Carcenac C, Favier M, Vachez Y, Lacombe E, Carnicella S, Savasta M et al. Subthalamic deep brain stimulation differentially alters striatal dopaminergic receptor levels in rats. *Mov Disord* 2015; **30**: 1739–1749.
- 56 Dru G, Carnicella S, Carcenac C, Favier M, Bertrand A, Boulet S et al. Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2014; **19**: 358–367.
- 57 Lindgren HS, Dunnett SB. Cognitive dysfunction and depression in Parkinson's disease: what can be learned from rodent models? *Eur J Neurosci* 2012; **35**: 1894–1907.
- 58 Bonito-Oliva A, Masini D, Fisone G. A mouse model of non-motor symptoms in Parkinson's disease: focus on pharmacological interventions targeting affective dysfunctions. *Front Behav Neurosci* 2014; **8**: 290.
- 59 Bonito-Oliva A, Pignatelli M, Spigolon G, Yoshitake T, Seiler S, Longo F et al. Cognitive impairment and dentate gyrus synaptic dysfunction in experimental parkinsonism. *Biol Psychiatry* 2014; **75**: 701–710.
- 60 Vuckovic MG, Wood RI, Holschneider DP, Abernathy A, Togasaki DM, Smith A et al. Memory, mood, dopamine, and serotonin in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *Neurobiol Dis* 2008; **32**: 319–327.
- 61 Favier M, Duran T, Carcenac C, Dru G, Savasta M, Carnicella S. Pramipexole reverses Parkinson's disease-related motivational deficits in rats. *Mov Disord* 2014; **29**: 912–920.
- 62 Carnicella S, Dru G, Boulet S, Carcenac C, Favier M, Duran T et al. Implication of dopamine D3 receptor activation in the reversion of Parkinson's disease-related motivational deficits. *Transl Psychiatry* 2014; **4**: e401.
- 63 Santiago RM, Barbiero J, Gradowski RW, Bochen S, Lima MM, Da Cunha C et al. Induction of depressive-like behavior by intranigral 6-OHDA is directly correlated with deficits in striatal dopamine and hippocampal serotonin. *Behav Brain Res* 2014; **259**: 70–77.
- 64 Campos FL, Carvalho MM, Cristovao AC, Je G, Baltazar G, Salgado AJ et al. Rodent models of Parkinson's disease: beyond the motor symptomatology. *Front Behav Neurosci* 2013; **7**: 175.

- 65 Branchi I, D'Andrea I, Armida M, Cassano T, Pezzola A, Potenza RL et al. Non-motor symptoms in Parkinson's disease: investigating early-phase onset of behavioral dysfunction in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model. *J Neurosci Res* 2008; **86**: 2050–2061.
- 66 Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Figueiredo CP, Cargnin-Ferreira E, Da Cunha C, Takahashi RN. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2008; **156**: 830–840.
- 67 Berghauzen-Maciejewska K, Kuter K, Kolasiewicz W, Glowacka U, Dziubina A, Ossowska K et al. Pramipexole but not imipramine or fluoxetine reverses the "depressive-like" behaviour in a rat model of preclinical stages of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2014; **271**: 343–353.
- 68 Chen L, Deltheil T, Turle-Lorenzo N, Liberge M, Rosier C, Watabe I et al. SK channel blockade reverses cognitive and motor deficits induced by nigrostriatal dopamine lesions in rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; **17**: 1295–1306.
- 69 Winter C, von Rumohr A, Mundt A, Petrus D, Klein J, Lee T et al. Lesions of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats. *Behav Brain Res* 2007; **184**: 133–141.
- 70 Eskow Jaunarajs KL, Angoa-Perez M, Kuhn DM, Bishop C. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of L-DOPA treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; **35**: 556–564.
- 71 Carvalho MM, Campos FL, Coimbra B, Pego JM, Rodrigues C, Lima R et al. Behavioral characterization of the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease and pharmacological rescuing of non-motor deficits. *Mol Neurodegener* 2013; **8**: 14.
- 72 Delaville C, Chetrit J, Abdallah K, Morin S, Caroit L, De Deurwaerdere P et al. Emerging dysfunctions consequent to combined monoaminergic depletions in Parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2012; **45**: 763–773.
- 73 Zhang X, Egeland M, Svenningsson P. Antidepressant-like properties of sarizotan in experimental Parkinsonism. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; **218**: 621–634.
- 74 Hui YP, Wang T, Han LN, Li LB, Sun YN, Liu J et al. Anxiolytic effects of prefrontal 5-HT(1A) receptor activation in the hemiparkinsonian rat. *Behav Brain Res* 2015; **277**: 211–220.
- 75 Eskow Jaunarajs KL, George JA, Bishop C. L-DOPA-induced dysregulation of extrastriatal dopamine and serotonin and affective symptoms in a bilateral rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2012; **218**: 243–256.
- 76 Dardou D, Chassain C, Durif F. Chronic pramipexole treatment increases tolerance for sucrose in normal and ventral tegmental lesioned rats. *Front Neurosci* 2015; **8**: 437.
- 77 Eskow Jaunarajs KL, Dupre KB, Ostock CY, Button T, Deak T, Bishop C. Behavioral and neurochemical effects of chronic L-DOPA treatment on nonmotor sequelae in the hemiparkinsonian rat. *Behav Pharmacol* 2010; **21**: 627–637.
- 78 Balleine BW, O'Doherty JP. Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 2010; **35**: 48–69.
- 79 Darbaky Y, Forni C, Amalric M, Baunez C. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus has beneficial antiparkinsonian effects on motor functions in rats, but less efficiency in a choice reaction time task. *Eur J Neurosci* 2003; **18**: 951–956.
- 80 Baunez C, Robbins TW. Effects of dopamine depletion of the dorsal striatum and further interaction with subthalamic nucleus lesions in an attentional task in the rat. *Neuroscience* 1999; **92**: 1343–1356.
- 81 Pioli EY, Meissner W, Sohr R, Gross CE, Bezard E, Bioulac BH. Differential behavioral effects of partial bilateral lesions of ventral tegmental area or substantia nigra pars compacta in rats. *Neuroscience* 2008; **153**: 1213–1224.
- 82 Baunez C, Amalric M, Robbins TW. Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2002; **22**: 562–568.
- 83 Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988; **318**: 876–880.
- 84 Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology* 1980; **30**: 1326–1330.
- 85 Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; **191**: 391–431.
- 86 Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 2010; **68**: 815–834.
- 87 Koob GF, Stinus L, Le Moal M. Hyperactivity and hypoactivity produced by lesions to the mesolimbic dopamine system. *Behav Brain Res* 1981; **3**: 341–359.
- 88 Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 1991; **71**: 155–234.
- 89 Nieoullon A, Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol* 2003; **16**: S3–S9.
- 90 Castagne V, Moser P, Roux S, Porsolt RD. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci* 2011; **Chapter 8**: Unit 8.10A.
- 91 Nestler EJ, Carlezon WA Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 2006; **59**: 1151–1159.
- 92 Tye KM, Mirzabekov JJ, Warden MR, Ferenczi EA, Tsai HC, Finkelstein J et al. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature* 2013; **493**: 537–541.
- 93 Matheus FC, Rial D, Real JJ, Lemos C, Takahashi RN, Bertoglio LJ et al. Temporal dissociation of striatum and prefrontal cortex uncouples anhedonia and defense behaviors relevant to depression in 6-OHDA-lesioned rats. *Mol Neurobiol* advance online publication, 12 July 2015; e-pub ahead of print.
- 94 Olds J. *Drives and Reinforcements: Behavioral Studies of Hypothalamic Functions*. Raven Press: New York, NY, USA, 1977.
- 95 Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; **191**: 461–482.
- 96 Sun T, He W, Hu G, Li M. Anxiolytic-like property of risperidone and olanzapine as examined in multiple measures of fear in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; **95**: 298–307.
- 97 Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; **39**: 889–909.
- 98 Wise RA. Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci* 2009; **32**: 517–524.
- 99 Beninger RJ, Ranaldi R. Microinjections of flupenthixol into the caudate-putamen but not the nucleus accumbens, amygdala or frontal cortex of rats produce intra-session declines in food-rewarded operant responding. *Behav Brain Res* 1993; **55**: 203–212.
- 100 Fibiger HC, Zis AP, McGeer EG. Feeding and drinking deficits after 6-hydroxydopamine administration in the rat: similarities to the lateral hypothalamic syndrome. *Brain Res* 1973; **55**: 135–148.
- 101 Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971; **367**: 95–122.
- 102 Zis AP, Fibiger HC, Phillips AG. Reversal by L-dopa of impaired learning due to destruction of the dopaminergic nigro-neostriatal projection. *Science* 1974; **185**: 960–962.
- 103 Hollerman JR, Schultz W. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1998; **1**: 304–309.
- 104 Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Influence of reward expectation on behavior-related neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol* 1998; **80**: 947–963.
- 105 Ilango A, Kesner AJ, Keller KL, Stuber GD, Bonci A, Ikemoto S. Similar roles of substantia nigra and ventral tegmental dopamine neurons in reward and aversion. *J Neurosci* 2014; **34**: 817–822.
- 106 Rossi MA, Sukhamikova T, Hayrapetyan VY, Yang L, Yin HH. Operant self-stimulation of dopamine neurons in the substantia nigra. *PLoS One* 2013; **8**: e65799.
- 107 Joyce JN. Dopamine D3 receptor as a therapeutic target for antipsychotic and antiparkinsonian drugs. *Pharmacol Ther* 2001; **90**: 231–259.
- 108 Sokoloff P, Diaz J, Le Foll B, Guillin O, Leriche L, Bezard E et al. The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; **5**: 25–43.
- 109 Bezard E, Ferry S, Mach U, Stark H, Leriche L, Boraud T et al. Attenuation of levodopa-induced dyskinesia by normalizing dopamine D3 receptor function. *Nat Med* 2003; **9**: 762–767.
- 110 Bordet R, Ridray S, Carboni S, Diaz J, Sokoloff P, Schwartz JC. Induction of dopamine D3 receptor expression as a mechanism of behavioral sensitization to levodopa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**: 3363–3367.
- 111 Jeanblanc J, He DY, McGough NN, Logrip ML, Phamluong K, Janak PH et al. The dopamine D3 receptor is part of a homeostatic pathway regulating ethanol consumption. *J Neurosci* 2006; **26**: 1457–1464.
- 112 Simpson EH, Winiger V, Biezonski DK, Haq I, Kandel ER, Kellendonk C. Selective overexpression of dopamine D3 receptors in the striatum disrupts motivation but not cognition. *Biol Psychiatry* 2014; **76**: 823–831.
- 113 Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007; **30**: 194–202.
- 114 Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 2001; **411**: 86–89.
- 115 Cenci MA, Francardo V, O'Sullivan SS, Lindgren HS. Rodent models of impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease: how far have we reached? *Neurobiol Dis* 2015; **82**: 561–573.
- 116 Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* 2015; **69**: 183–189.
- 117 Visanji NP, Gomez-Ramirez J, Johnston TH, Pires D, Voon V, Brotchie JM et al. Pharmacological characterization of psychosis-like behavior in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; **21**: 1879–1891.

- 118 Brown CA, Campbell MC, Karimi M, Tabbal SD, Loftin SK, Tian LL *et al*. Dopamine pathway loss in nucleus accumbens and ventral tegmental area predicts apathetic behavior in MPTP-lesioned monkeys. *Exp Neurol* 2012; **236**: 190–197.
- 119 Tian L, Xia Y, Flores HP, Campbell MC, Moerlein SM, Perlmutter JS. Neuroimaging analysis of the dopamine basis for apathetic behaviors in an MPTP-lesioned primate model. *PLoS One* 2015; **10**: e0132064.
- 120 Durand E, Petit O, Tremblay L, Zimmer C, Sgambato-Faure V, Chassain C *et al*. Social behavioral changes in MPTP-treated monkey model of Parkinson's disease. *Front Behav Neurosci* 2015; **9**: 42.
- 121 Faggiani E, Delaville C, Benazzouz A. The combined depletion of monoamines alters the effectiveness of subthalamic deep brain stimulation. *Neurobiol Dis* 2015; **82**: 342–348.
- 122 Lee M, Ryu YH, Cho WG, Kang YW, Lee SJ, Jeon TJ *et al*. Relationship between dopamine deficit and the expression of depressive behavior resulted from alteration of serotonin system. *Synapse* 2015; **69**: 453–460.
- 123 Politis M, Niccolini F. Serotonin in Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2015; **277**: 136–145.
- 124 Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010; **35**: 4–26.
- 125 Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 2007; **56**: 27–78.
- 126 Ferreira JG, Del-Fava F, Hasue RH, Shammah-Lagnado SJ. Organization of ventral tegmental area projections to the ventral tegmental area-nigral complex in the rat. *Neuroscience* 2008; **153**: 196–213.
- 127 Belin D, Everitt BJ. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron* 2008; **57**: 432–441.
- 128 Murray JE, Belin-Rauscent A, Simon M, Giuliano C, Benoit-Marand M, Everitt BJ *et al*. Basolateral and central amygdala differentially recruit and maintain dorso-lateral striatum-dependent cocaine-seeking habits. *Nat Commun* 2015; **6**: 10088.
- 129 Yelnik J. Modeling the organization of the basal ganglia. *Rev Neurol (Paris)* 2008; **164**: 969–976.
- 130 Joel D, Niv Y, Ruppin E. Actor-critic models of the basal ganglia: new anatomical and computational perspectives. *Neural Netw* 2002; **15**: 535–547.
- 131 O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ. Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 2004; **304**: 452–454.
- 132 Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J *et al*. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; **18**: 524–530.
- 133 Krack P, Kumar R, Ardouin C, Dowsey PL, McVicker JM, Benabid AL *et al*. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2001; **16**: 867–875.
- 134 Mallet L, Schupbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V *et al*. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**: 10661–10666.
- 135 Welter ML, Schupbach M, Czernecki V, Karachi C, Fernandez-Vidal S, Golmard JL *et al*. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2014; **82**: 1352–1361.
- 136 Tan SK, Hartung H, Schievink S, Sharp T, Temel Y. High-frequency stimulation of the substantia nigra induces serotonin-dependent depression-like behavior in animal models. *Biol Psychiatry* 2013; **73**: e1–e3.
- 137 Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009; **324**: 354–359.
- 138 Caudal D, Alvarsson A, Bjorklund A, Svenningsson P. Depressive-like phenotype induced by AAV-mediated overexpression of human alpha-synuclein in mid-brain dopaminergic neurons. *Exp Neurol* 2015; **273**: 243–252.
- 139 Petit GH, Berkovich E, Hickery M, Kallunki P, Fog K, Fitzer-Attas C *et al*. Rasagiline ameliorates olfactory deficits in an alpha-synuclein mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; **8**: e60691.
- 140 McDowell K, Chesselet MF. Animal models of the non-motor features of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; **46**: 597–606.
- 141 Furlanetti LL, Coenen VA, Aranda IA, Dobrossy MD. Chronic deep brain stimulation of the medial forebrain bundle reverses depressive-like behavior in a hemiparkinsonian rodent model. *Exp Brain Res* 2015; **233**: 3073–3085.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Trait Impulsivity and Anhedonia: Two Gateways for the Development of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease?

Jean-Luc Houeto^{1†}, Robin Magnard^{2†}, Jeffrey W. Dalley^{3,4}, David Belin^{5†} and Sebastien Carnicella^{2*†}

¹Service de Neurologie, CIC-INSERM 1402, CHU de Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, France, ²INSERM U1216, Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), University Grenoble Alpes, Grenoble, France, ³Department of Psychology, University of Cambridge, Cambridge, UK, ⁴Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK, ⁵Department of Pharmacology, University of Cambridge, Cambridge, UK

OPEN ACCESS

Edited by:

Angie A. Kehagia,
King's College London, UK

Reviewed by:

Ricardo Insausti,
University of Castilla-La Mancha,
Spain

Claus Jürgen Scholz,
University of Würzburg, Germany

*Correspondence:

Sebastien Carnicella
sebastien.carnicella@inserm.fr

[†]Jean-Luc Houeto and
Robin Magnard contributed
equally to this work.

[†]David Belin and Sebastien Carnicella
shared senior authorship.

Specialty section:

This article was submitted to
Neurodegeneration,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 22 March 2016

Accepted: 17 May 2016

Published: 30 May 2016

Citation:

Houeto J-L, Magnard R, Dalley JW,
Belin D and Carnicella S (2016)
Trait Impulsivity and Anhedonia:
Two Gateways for the Development
of Impulse Control Disorders in
Parkinson's Disease?
Front. Psychiatry 7:91.
doi: 10.3389/fpsy.2016.00091

Apathy and impulsivity are two major comorbid syndromes of Parkinson's disease (PD) that may represent two extremes of a behavioral spectrum modulated by dopamine-dependent processes. PD is characterized by a progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta to which are attributed the cardinal motor symptoms of the disorder. Dopamine replacement therapy (DRT), used widely to treat these motor symptoms, is often associated with deficits in hedonic processing and motivation, including apathy and depression, as well as impulse control disorders (ICDs). ICDs comprise pathological gambling, hypersexuality, compulsive shopping, binge eating, compulsive overuse of dopaminergic medication, and punding. More frequently observed in males with early onset PD, ICDs are associated not only with comorbid affective symptoms, such as depression and anxiety, but also with behavioral traits, such as novelty seeking and impulsivity, as well as with personal or familial history of alcohol use. This constellation of associated risk factors highlights the importance of inter-individual differences in the vulnerability to develop comorbid psychiatric disorders in PD patients. Additionally, withdrawal from DRT in patients with ICDs frequently unmasks a severe apathetic state, suggesting that apathy and ICDs may be caused by overlapping neurobiological mechanisms within the cortico-striato-thalamo-cortical networks. We suggest that altered hedonic and impulse control processes represent distinct prodromal substrates for the development of these psychiatric symptoms, the etiopathogenic mechanisms of which remain unknown. Specifically, we argue that deficits in hedonic and motivational states and impulse control are mediated by overlapping, yet dissociable, neural mechanisms that differentially interact with DRT to promote the emergence of ICDs in vulnerable individuals. Thus, we provide a novel heuristic framework for basic and clinical research to better define and treat comorbid ICDs in PD.

Keywords: Parkinson's disease, impulse control disorders, impulsivity, apathy, depression, anxiety, dopaminergic nigrostriatal system, D_{2/3} dopamine receptors

Idiopathic Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder, resulting mainly from the loss of dopaminergic (DA) neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc) and characterized by tremor, rigidity, and bradykinesia (1). Although classically defined by the resulting motor symptoms, this neurological disorder is also associated with a plethora of non-motor manifestations (2, 3). These non-motor symptoms, some of which predate the occurrence of overt motor impairment (2, 4–7), are now increasingly recognized to contribute detrimentally to the patients' quality of life (6, 8). They include sensory (such as pain and a loss of smell or hyposmia) and autonomic dysfunctions, alteration of sleep, as well as cognitive disturbances (2, 4, 5, 7). Neuropsychiatric symptoms in PD range from dramatic deficits in hedonic processes, including a decrease in motivated behaviors (apathy) and mood/affective impairments, to impulse control disorders (ICDs) (5, 9–12). While the former are mostly expressed during the reduction, or withdrawal, of dopamine (DA) replacement therapy (DRT), the latter are considered as frequent complications of DRT [e.g., Ref. (10–12)]. ICDs include a heterogeneous group of behavioral addictions, such as pathological gambling and hypersexuality, as well as punding and the compulsive misuse of dopaminergic medication (13). Despite dramatic social, occupational, and familial impacts, the etiological and pathophysiological substrates of ICDs in PD remain unclear (14, 15). This may be partly due to the paucity of studies that have attempted to operationalize these comorbid symptoms in experimental animals, which, through longitudinal studies uniquely offered by preclinical models, would help identify the psychological, behavioral, and neural mechanisms subserving individual vulnerability to develop ICDs in PD patients.

Here, after a description of the phenomenology of ICDs and their associated risk factors, we discuss the evidence that high impulsivity trait and anhedonia-related behaviors play important contributory roles to the development and the expression of ICDs in PD. We next capitalize on the wealth of literature on the neurobiological mechanisms of impulsivity and anhedonia-related behaviors in PD to suggest that impulse control and hedonic/motivational deficits may represent distinct prodromic gates for the development of ICDs, through compulsive enhancement seeking and self-medication failure, respectively. Based on these hypotheses, we propose a novel heuristic framework to implement relevant preclinical studies and improve the management of comorbid psychiatric symptoms in PD.

PHENOMENOLOGY OF ICDs

What Are ICDs?

Impulse control disorders reported in patients with PD include pathological gambling [now termed as gambling disorder (16)], hypersexuality, compulsive shopping, and binge eating, with or without the presence of excessive creativity [e.g., Ref. (17)]. These aberrant behaviors reflect the maladaptive nature of the preoccupations of the patients, their inability to control their urges or impulses, which trigger other compulsive behaviors, such as lying or stealing. On the severity scale of these behaviors, which should not occur exclusively within a manic episode, pathological state is

defined as the presence of clear distress or interference with social, financial, or occupational functioning (9). Impulsive–compulsive behaviors or “behavioral addictions” (18–20), regardless of their clinical expressions (see below), impinge on the quality of life of the patients and can have serious or even dramatic familial, social, and economic consequences (9, 21–24).

At the clinical level, gambling behavior includes different activities like playing cards for money, betting on horses, dogs, or sports games, playing the stock or commodities market, buying lottery tickets, playing bingo, as well as gambling at a casino, with a marked preference for playing slot machines or gambling on internet, suggesting a bias toward immediate gratification, and repetitive motor acts (9, 13, 25). Hypersexuality include inappropriate or excessive requests of sex from a spouse or a partner, permanent preoccupation with pornography, telephone sex lines, masturbation, or compulsive promiscuity and paraphilia (26). Frequently, after an orgasm the patient does not reach satisfaction, and the continuous necessity of performing, or thinking about, sex may ultimately generate anxiety and frustration. Compulsive shopping is more frequently present in women than in men and involves the excessive necessity to buy anything, often unnecessary things with severe financial consequences (9, 27, 28). Binge eating is defined as the compulsive ingestion of a large amount of food in a short period of time, and compulsive eating is described as an abnormal ingestion of food in excess, during protracted periods of time, with no necessity to alleviate hunger. The first description of punding was made in the 1970s and as a behavior observed in amphetamine addicts (29). Punding is a complex stereotyped behavior characterized by an intense fascination with repetitive, excessive non-goal-oriented manipulation (30). It can be simple (i.e., manipulating objects or instruments, sorting common objects) or complex hobbyism, such as hoarding, gardening, cleaning, singing, writing, pointless driving or walkabouts, and engaging in extended monologs devoid of content (31–33). The behavior over which control is lost in punding has been shown to be related to previously learned professional skills, as for instance, an accountant is more likely to shuffle paper (33).

Dopamine dysregulation syndrome (DDS), also termed hedonistic homeostatic dysregulation syndrome (34), was recently recognized as a consequence of compulsive misuse of DRT, beyond the dose needed to control motor disability, with patients fulfilling criteria for addiction. This disorder, clinically characterized by walkabouts and marked fluctuations in mood and psychosis, is present in 4% of PD patients with severe levodopa-induced dyskinesias and ICDs (35–37).

The association between dopaminergic medications and ICDs in PD is now well established. Indeed, the prevalence of ICDs has been found to be similar in newly diagnosed, untreated PD patients and healthy controls, but increases significantly under DRT (23, 24, 38–41). Although the frequency of ICDs varies and depends on the evaluation method and scales used, a multicentre cross-sectional study including more than 3000 PD patients, reported an overall prevalence of ICDs of 13.6% with 3.9% of patients having two or more ICDs (42). Interestingly, ICDs appears more common in patients treated with dopaminergic agonists than without (i.e., only levodopa medication). Indeed,

the prevalence rate of ICDs in treated PD patients in UK and US clinics is considered to be 7% and up to 17% in PD patients without and with dopaminergic agonists, respectively (42). Specifically, 7.2% of patients with dopaminergic agonist suffered from compulsive buying against 2.9% without, 6.4% from pathological gambling against 2.3%, 5.6% from binge eating disorder against 1.7%, and 4.4% from compulsive sexual behavior against 1.7% (42). These prevalence rates, much higher than those observed in the general population, suggest that DRT, and especially dopaminergic agonists, probably in interaction with the pathophysiological substrates of PD, facilitate the emergence of impulsive/compulsive spectrum disorders (21, 43, 44).

Although the psychological, neural, and cellular substrates of vulnerability to ICDs in PD remain unknown, major risk factors have been identified. They are mostly related to early onset of PD in men, who are unmarried, with comorbid smoking habits, family history of gambling problems, and alcohol abuse (42). In these patients, ICDs were associated with high levels of novelty seeking, impulsivity, and depressed mood. They were related not only to treatment with DA receptor agonists or high dose of levodopa, but also to high-frequency subthalamic stimulation [(45, 46); but see Ref. (47)]. This neurosurgical treatment can also induce acutely hypomania [reviewed in Ref. (48)], thereby pointing to the role of this nucleus in impulsivity and the pathophysiology of ICDs (49, 50).

This non-exhaustive description of the epidemiology and phenomenology of ICDs emphasizes how much PD patients with ICDs resemble, in terms of neurobehavioral complications following DRT, those who suffer from drug addiction (19, 20, 51–55). This is consistent with the conceptualization that PD patients with ICDs – as opposed to those without – might share with drug addicts some psychological, neural, cellular, and genetic factors of vulnerability to impulsive/compulsive behaviors (19, 20, 56–58). This is further supported by the fact that relative to PD patients without ICDs, PD patients with ICDs score higher on measures of depression state and trait, aggressiveness, and anxiety and display higher novelty seeking, impulsivity trait, and impulsive choices, thereby suggesting that impulsivity and anhedonia-related syndrome are two core components of the pathophysiology of ICDs (10, 39, 59, 60).

Impulsivity as a Core Symptom of ICDs

Impulsivity is a multi-faceted entity consisting of maladaptive behavior and characterized by poorly conceived, prematurely expressed, unduly risky, or inappropriate actions often resulting in undesirable consequences (61). Impulsivity has been recently subdivided into two major processes linked to different neural network and activated by distinct experimental paradigm: cognitive impulsivity and motor impulsivity (61). Cognitive impulsivity often refers to an inability to tolerate delays of reinforcement and, therefore, prefer immediate smaller rewards over distant larger ones. It can also refer to altered decision making, risk taking – under stable probabilistic contingencies (explicit risk taking) or ambiguous risk taking in which the subject is unaware of the probabilistic contingencies, perception of time (i.e., delay between the choice and the reception of the reward), and reversal learning (i.e., inability

to reproduce behaviors that lead to positive outcome and to extinguish those that lead to negative outcomes) (61, 62). On the other hand, motor impulsivity refers to the ability to withhold an inappropriate response, the ability to stop an ongoing inappropriate response or, operationally, the speed with which we can inhibit an action that has, as a requisite of the task, become habitual (61, 62).

Cognitive Impulsivity in PD

Compared to PD patients without ICDs, PD patients with gambling disorder showed impaired decision-making (i.e., poorer performances on the Iowa Gambling Task) and cognitive impulsivity (preference for immediate over future, larger, rewards) (63, 64), both being key features of cognitive deficits in drug addicts (59, 61). In delay discounting tasks, PD patients with ICDs made more impulsive choices, with a reduced reaction time, than non-ICD PD patients, an effect further enhanced by DRT [e.g., Ref. (65)]. Thus, impulsive choice appears as a core symptom of ICDs, which is exacerbated by dopaminergic treatment in vulnerable PD patients. Neuroimaging studies have further suggested an increased impulsivity state in PD patients with ICDs. For instance, when submitted to gambling-related cues, alternating with neutral stimuli and rest periods, PD patients with gambling disorder displayed, relative to PD controls, abnormal activation of bilateral anterior cingulate cortex (ACC), medial and superior frontal gyri, and precuneus, right inferior parietal lobule and ventral striatum, areas implicated in impulse control (66). The over-activation of cingulate cortex and ventral striatum in PD/gamblers patients is again similar to that reported in addicted patients submitted to a drug craving situation (67). Another study, using [¹¹C]-raclopride to compare D₂ DA receptor availability during a control and a gambling task in two groups of PD patients, one with and the other without gambling disorder, both treated with dopamine agonists, found that patients with gambling disorder had increased release of dopamine in the ventral striatum during the gambling task [(68); see also Ref. (69)]. Similar heightened response of reward circuitry to heterogeneous reward-related visual cues were observed in PD patients with single or multiple co-occurring ICDs relative to PD controls without (70, 71). These results likely reflect an inappropriate reward response or abnormal striatal DA function, suggestive of maladaptive plasticity processes that could lead to defective top-down inhibitory control (70, 72).

Motor Impulsivity in PD

Relative to motor impulsivity, PD patients perform poorly on measures of response inhibition (62, 73). Of major interest, one of the most effective treatments for the motor symptoms of PD, namely, deep brain stimulation, exacerbates motor impulsivity both in humans [e.g., Ref. (74)] and rats (50, 75). Thus, subthalamic nucleus-DBS (STN-DBS) causes blood flow changes in ACC that correlate with a change in response inhibition, suggesting that the more DBS alters the function of inhibitory control-related cortical structures, the more it exacerbates impulsivity (76). This was further confirmed by the recent evidence that STN-DBS impairs response inhibition, measured as a greater

number of errors during No-Go trials, these behavioral deficits being associated with reduced activation, as measured as $H_2^{15}O$ positron emission tomography (PET)-based blood flow, in areas, such as the left premotor cortex, pre-supplementary motor area, dorsal ACC, and inferior frontal cortex (77). These areas are thought to subserve retroactive response inhibition in which a stop-stimulus must be processed and acted upon in order for the inhibition to be successful, in agreement with other recent report (78). Together with the recent evidence that the dopaminergic agonist pramipexole marginally disrupted response inhibition by activating the left lateral prefrontal cortex, sparing motor impulsivity measured in a Go-No-Go task [(79); see also Ref. (74)], these data suggest a double dissociation between DRT and STN-DBS on impulsivity, the former potentially influencing circuits responsible for impulsive choices, whereas the latter may alter circuits subserving impulsive actions.

The Neurobiological Mechanisms of Impulsivity in PD

Loss of Dopaminergic Neurons May Promote Impulsivity in PD Patients

Although impulsive behaviors are aggravated under DRT, impulsivity levels may be overall higher in PD patients than in the general population, irrespective of treatment. Indeed, the higher level of impulsive choices displayed by PD patients without ICDs in an intertemporal choice task was not reduced during “off” medication periods (80). This might be due to a short withdrawal period, but similar results were observed in *de novo*, non-medicated patients (81), suggesting, as previously mentioned, that high impulsive choices are made by PD patients independently of the medication status, leading to the hypothesis that the loss of dopaminergic tone within the nigrostriatal pathway contributes to exacerbate impulsivity (82).

The neural and cellular substrates of impulsivity have been broadly defined using a combination of preclinical and clinical studies [for review, see Ref. (61, 83–85)]. Nevertheless, in general, attempts to recapitulate the co-occurrence of ICDs in PD using experimental animals have not been met with unequivocal success. Thus, although dopamine-depleting, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) administration in non-human primates increases reaction times for delayed rewards, suggestive of increased impulsivity, this effect may be confounded by the non-specific motor-impairing effects of MPTP (86). Furthermore, in rats, 6-OHDA lesions of the nigrostriatal dopaminergic system reduce their tolerance for delayed certain rewards, but not uncertain rewards (87, 88).

Taken together, these data support the hypothesis that dopaminergic cell loss within the nigrostriatal pathway contributes to increase impulsivity in PD (Figure 1). This has been further supported by PET studies showing not only a downregulation of D_2/D_3R binding in the caudate and putamen of PD patients that may be caused either by chronic DRT or the progressive decline of DA SNc neurons [(89); but see Ref. (90)] but also by a potential decrease in D_3R binding in the ventral striatum of early-stage drug naive PD patients (91). Interestingly, a greater decrease in ventrostriatal D_3R -binding in PD patients has been

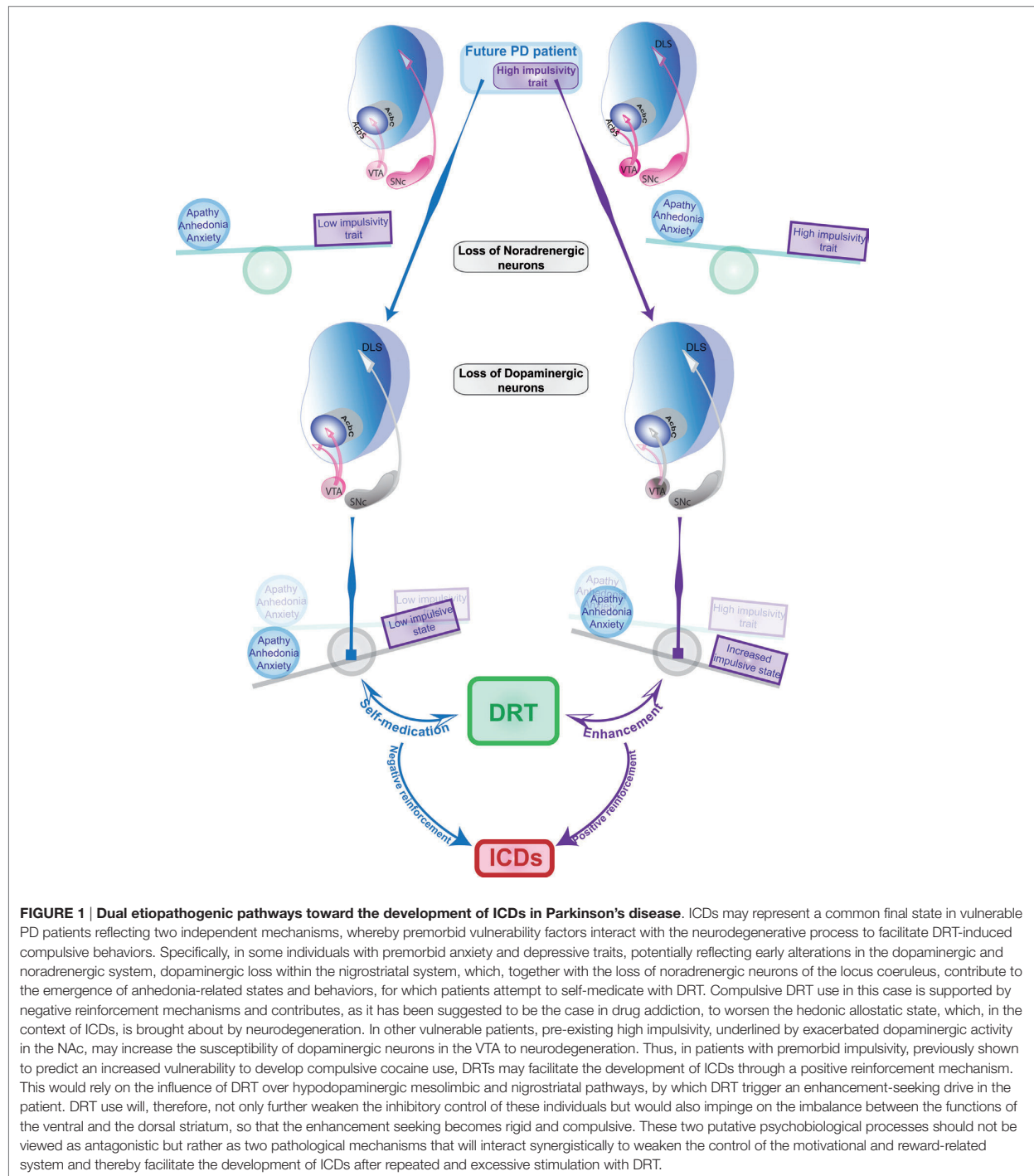
recently associated with the occurrence and the severity of ICDs (90). Additionally, in preclinical models of PD, bilateral DA denervation of the nigrostriatal system has been associated with an increase in DA levels in the nucleus accumbens (92). Although it deserves further investigation, such unique combination of diminished striatal D_2/D_3 receptors levels and increase in mesolimbic DA tone, both hallmark features of high impulsivity trait in humans and rats (93–96), may contribute to an increased propensity to develop impulsive behaviors in PD.

Dopaminergic Medication Enhanced Impulsivity in PD Patients

Nevertheless, dopaminergic medication does appear to be a key element in the development of ICDs in a subset of PD patients (13, 42, 97). The neural etiology of this interaction is unclear, but may have its origins either in an overdose of the mesolimbic system by DRT and/or in the extent of dopamine depletion in the nigrostriatal and mesolimbic systems (Figure 1) (98). Thus, PD initially involves dopamine depletion that is restricted mainly to the dorsal striatum, whereas for more advanced stages of the disease, dopamine depletion progressively involves the ventral striatum as well (99, 100). This may explain the apparent paradox why L-DOPA both improves and impairs distinct cognitive functions in PD patients, as this presumably depends on the precise extent of dopaminergic pathology in the striatum (101, 102). The hypothesis that L-DOPA and other dopaminergic medications acutely lead to an “overdose” of the relatively spared ventral striatum, and consequently the emergence of ICDs, is compatible with evidence that trait impulsivity is associated with increased activity of the mesolimbic system and the associated decreased D_2/D_3 dopamine receptor-binding in the ventral striatum in both humans and rats (93–96).

On the other hand, aberrantly increased activity of the mesolimbic system in highly impulsive individuals may contribute to an increased sensitivity of dopaminergic neurons of the ventral tegmental area (VTA) to dopamine-dependent oxidative stress and the neurodegenerative process in PD, thereby, influencing the pattern of dopaminergic denervation (Figure 1) so that DRT may interfere in these individuals with a partially denervated mesolimbic system that has lost the influence of phasic dopamine transmission. Thus, in highly impulsive individuals, the intact component of the mesolimbic system would be hyperactive and subjected to overdosing by DRT, whereas both the intact and denervated systems would be influenced abnormally by chronic stimulation of dopamine receptors by DRT. The two processes could independently or jointly contribute to an increased vulnerability to develop ICDs.

The notion that the ventral striatum, including the nucleus accumbens, integrates cortical and limbic inputs to regulate downstream structures involved in the inhibitory control of reward-related behaviors has gained considerable support in recent years (61, 103). A major unresolved question, however, is the precise role played by D_2/D_3 receptors in the inhibitory control of prepotent responses. One model posits that distinct populations of striatal cells mediate “Go” responses or “No-Go” responses (i.e., suppression of prepotent responses), the latter



modulated by D₂ receptors and the indirect striatal pathway (102). Networks tonically “overdosed” by D₂/D₃ receptor agonists (e.g., pramipexole and ropinirole) are thought to suppress reward-related learning by attenuating the effects of negative feedback on phasic dopamine release, thereby encouraging

compulsive, perseverative behavior through the direct D₁ receptor pathway. Although this model does not differentiate different parts of the striatum (i.e., dorsal vs. ventral striatum), the distinction between tonic and phasic modes of dopamine release may be important in the context of ICDs in PD. Thus,

tonic activation of D₂ receptors is known to suppress PFC inputs to the ventral striatum and impair behavioral flexibility, whereas phasic activation of D₁ receptors gates inputs to the ventral striatum from the ventral subiculum in the hippocampus (104). Therefore, excessive D₂/D₃ receptor activation by dopaminergic medications in PD may diminish inhibitory response control by the PFC and discourage flexibility of responding mediated within the direct and indirect striatal pathways. Interestingly, following 6-OHDA lesions of the dorsal striatum, pramipexole increased the preference of rats for uncertain (risky) rewards, similar to sham-operated control animals (87). Thus, excessive D₂/D₃ receptor activation may be a primary mechanism that generally promotes risk-taking impulsive behavior. Of interest, preferring D₃ receptor agonists (pramipexole and ropinirole) appear to be more likely to cause ICDs in PD patients than relatively non-selective D₂/D₃ receptor agonists, such as bromocriptine (105), thereby suggesting that D₃ dopamine receptors may be predominantly involved in DRT-induced ICDs; but for reasons that are not especially well understood, this provocation appears to be particularly apparent in some, but not all PD patients.

Impulsivity in PD: Beyond Dopamine

If progressive DA cell loss represents a major dysfunction in PD, other neurotransmitter systems, such as the serotonergic and noradrenergic systems, which have been shown to contribute to impulse control (83, 106–109) are also affected in PD (110–112). Alteration of these other monoaminergic systems, which, in the case of noradrenaline, may precede the degeneration of dopaminergic neurons (111), are likely to contribute, independently, or in conjunction with dopaminergic denervation, to the development of impulsive behavior in PD. Indeed, the noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine, which decreases impulsivity and the associated vulnerability with compulsive behavior in rats (109), as well as the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram, have recently been shown to improve response inhibition in PD, as assessed in a SSRT or a Go–No–Go task (113–115). The effect of these monoaminergic treatments on impulsivity in PD patients was associated with a restoration of the activity of the right inferior frontal gyrus and an improvement of its connectivity with the striatum (113–116).

Therefore, it appears that impulsivity in PD can be attributed, at least in part, to the degeneration of DA neurons and that it may facilitate the influence of DRT over the development of ICDs. But since impulsivity is not a unitary mechanism, but instead a complex multifactorial construct [e.g., Ref. (83)], associated with broad alterations within the corticostriatal networks and serotonergic and noradrenergic dysfunctions, the neurobiological mechanisms contributing to the pathophysiology of impulsive behaviors in PD and their contribution to the development of ICDs may depend upon complex interactions between these systems, as it has been shown for compulsive drug seeking behaviors (96, 117–121).

However, impaired inhibitory control and underlying neurobiological substrates may not be the sole mechanisms that facilitate the development of ICDs upon DRT. Indeed, as postulated by the self-medication hypothesis of drug addiction, apathy, and anhedonia may contribute to the development of compulsive

DRT use and associated ICDs within a negative reinforcement process (122–125).

FROM ANHEDONIA TO ICDs

Phenomenology and Clinical Definitions of Apathy and Anhedonia

Alongside impulse control deficits, many PD patients develop apathy and anhedonia-related behaviors during the course of their disease (2, 11, 126, 127). Because the phenomenological and clinical description of anhedonia, apathy and mood disorders in PD has been extensively reviewed elsewhere [e.g., Ref. (11, 126, 128–130)], we will focus, here, on the elements that are of direct relevance for this review.

Apathy, previously defined as an absence or lack of feeling, emotion, interest, or concern, is currently viewed as a quantitative reduction of self-generated voluntary and purposeful behavior, resulting in low levels of activity, loss of socialization, and interest in sources of reinforcement (11, 131–133). The prevalence of apathy in PD varies from 13.9 to 70% depending on the population studied, the nature (instrument) of the assessment, and the period of investigation. Risk factor for apathy in PD are (i) being male (131, 134), (ii) lower education level (135), (iii) longer disease duration (136), (iv) severity of motor symptoms, and (v) executive dysfunction (135, 137, 138). However, psychiatric comorbidity greatly contributes to the vulnerability to apathy in PD since the highest prevalence is observed in PD patients with depression and/or cognitive dysfunction and apathy without depression and/or cognitive dysfunction ranges from 3 to 47.9% (138). Thus, although apathy is a clinical construct on its own with defined clinical sub-dimensions (see below), which is clearly distinct from anhedonia and depression (139–141), it frequently overlaps with anhedonia in PD (12, 130, 142, 143).

Anhedonia refers to a reduced ability to experience pleasure in response to stimuli usually perceived as rewarding (16). In PD, it has a prevalence of 5–46%, and it is significantly correlated with anxiety and depression (144). Anhedonia is not only a core symptom of depression in PD, but it has also been suggested to be a component of apathy, thereby contributing to the overlap that exists in PD between apathy and depression (145, 146). Thus, while anhedonia has been recognized as a symptom of both apathetic and depressive disorders (147), it may be, in the case of PD, a phenomenon secondary to these disorders [(130); but see Ref. (148)]. The recent subdivision of anhedonia into consummatory (inability to experience pleasure) and anticipatory (inability to link pleasure with a specific action) components may help to clarify the relationship between anhedonia and apathy, as well as depression in PD (142, 149). Specifically, as a motivational deficit, apathy in PD patients may be particularly related to the anticipatory subcomponent of anhedonia (142). Thus, a cross-sectional study performed in 95 untreated early-stage PD patients, reported apathy in roughly 19% of individuals, which was strongly associated with fatigue and anhedonia (143). These findings were further supported by the observation that PD patients experiencing clinically significant apathy also

reported experiencing greater anticipatory anhedonia, thereby linking apathy to anticipatory, but not consummatory, hedonic deficits (150).

Because apathy is frequently associated with anhedonia, depression, and anxiety in PD [e.g., Ref. (12, 128, 130)], it has been suggested that these symptoms cluster into “hypodopaminergic behaviors” in order to facilitate the clinical management of such psychiatric manifestations in PD (18, 151, 152). These neuropsychiatric manifestations may, therefore, as we hypothesize here, share, at least in part, a common pathophysiological substrate.

At the clinical level, apathy has been conceptualized and operationalized as diminished goal-oriented behavior subdivided into three subtypes: emotional, cognitive, and auto-activation deficits, which are neurobiologically dissociable, in that they each depend upon a specific corticostriatal network (132). Thus, dysfunction of emotional processing, manifested as failure to associate affective and emotional signals, that would result in a reduced willingness to act (loss of will, loss of goal) or maintain ongoing action as well as the ability to evaluate the consequence of future action has been associated with alterations in the dopamine-controlled reward-related learning circuit encompassing the dopaminergic innervation from the VTA/SNc of the orbito-ventromedial PFC, ACC, amygdala, and ventral striatum (132). Similarly, dysfunction of cognitive processing, manifested as failure to manipulate goals, generates new rules or set shifting that would impaired action, has been associated with alterations in the dorsolateral PFC-striato-pallido-thalamo-cortical circuit. Finally dysfunction of self-activating processing, manifested as failure to self-generate behavior (contrasting with preserved response elicited by external-stimuli), reminiscent of a previously described behavioral syndrome termed “athymormia” (153, 154), has been associated with lesions affecting dorsal-medial PFC-supplementary motor area and ACC along with the limbic and associative territories of the thalamus and pallidum (132). This neuropsychological interpretation may be relevant to the neural mechanisms involved in the development of apathy and anhedonia in PD, which reflects in part the multidimensional facet of apathy with respect to factors such patterns of VTA vs. SNc denervation, disease duration, depression, and cognitive dysfunction. This may explain the failure of structural and functional studies to provide a unique anatomical pattern underlying apathy/anhedonia in PD [for review, see Ref. (11, 138, 155)].

Mechanisms of Anhedonia and Apathy: The Case for Dopamine and Beyond

At the neurobiological level, anhedonia and apathy have been suggested to depend upon alterations of the dopaminergic systems in PD. Not only are apathy and anhedonia observed early in the disease, in *de novo* untreated patients, or even before the onset of motor symptoms (5, 52, 128, 156), but they are also displayed later on with the progression of dysexecutive syndromes (134). In this instance, they are likely related to the spread of synucleinopathy to the cortex (11, 157). Moreover, apathy and anhedonia are also revealed as major side effects of STN-DBS (35, 48, 158).

Role of Hypodopaminergic States in Anhedonia and Apathy in PD

Especially at early stages of the disease or following STN-DBS, these hedonic and motivational deficits are alleviated by DRT, and particularly with D₂/D₃R agonists, such as pramipexole (142, 159, 160), thereby confirming that altered DA transmission may lie at the core of the pathophysiology of these non-motor symptoms. Consistently, several functional imaging studies in humans have reported positive correlations between the severity of apathy, depression, and anxiety in PD and the extent of the DA denervation in different regions of the corticostriatal circuitry including the ventral and the dorsal striatum and the prefrontal cortex, suggestive of a contribution of a denervation of both the nigrostriatal and mesocorticolimbic pathways to these hedonic/motivational deficits (152). This has been further supported by the recent evidence that apathy/anhedonia and anxiety in untreated early PD patients have been correlated to a decrease in DAT levels in the ventral and dorsal striatum, respectively (161, 162). In light of the recent evidence that a reduced striatal dopamine transporter availability predates the development of DRT-related ICDs (163), this study suggests that the striatal neurobiological underpinnings of apathy/anhedonia may represent a risk factor for the development of DRT-related ICDs.

Preclinical studies have confirmed this causal relationship between dopaminergic denervation and apathy/anhedonia. Apathetic- and anhedonic-like behaviors have been observed in MPTP-lesioned monkeys (56, 164, 165), and we have demonstrated that bilateral and partial DA lesion of the nigrostriatal system in rats, which caused no or mild motor deficits, dramatically impaired instrumental behaviors and induced depression- and anxiety-like behaviors (166–168). These motivational- and affective-related deficits following nigrostriatal DA denervations, replicated in other lesion-based rodent approaches, were shown to be fully corrected by DRT, and notably D₂/D₃R agonists [reviewed in Ref. (169)]. Taken together, these preclinical data strongly suggest that anhedonia-related behaviors in PD stem from the degeneration of SNc DA neurons (**Figure 1**).

Beyond Dopamine

However, preclinical studies have also indicated that affective-related deficits induced by 6-OHDA lesions in rodents also respond to serotonergic receptor agonists or serotonin and/or noradrenaline reuptake inhibitors, therefore pointing to the implication of other monoaminergic systems in the pathophysiology of apathy/anhedonia in PD (169, 170). This is consistent with imaging studies suggesting that mood impairments and fatigue in PD are also related to serotonergic or noradrenergic dysfunctions (110, 112, 152) [but see Ref. (171, 172)]. Additionally, different and multiple dysfunctions of the corticostriatal circuits may account for the occurrence of hedonic-related deficits in PD, depending on the stage of the disease. For instance, DOPA-resistant forms of apathy, often related to cognitive decline, have recently been shown to be associated with atrophy of the ventral striatum in PD patients (173). In addition, and while it remains controversial, it is also suggested that STN-DBS may induce, or aggravate, apathy

and depression, independently of DA, by interfering with the neuronal activity of the non-motor territories of the STN or by stimulation of nuclei or fiber tracts in close vicinity to the STN (169, 174–177). Therefore, and as already mentioned, the pathophysiology of apathy and related affective impairments in PD is multifactorial [see also Ref. (178)], and the implication of the nigrostriatal DA system may be limited to specific forms of anhedonia-related behaviors in PD, particularly those responsive to DRT.

Apathy and Anhedonia: A Gateway for the Development of ICDs?

Irrespective of the precise heterogeneity of the pathophysiological mechanisms contributing to the development of anhedonia/apathy in PD, several studies have established a clear relationship between these emotional deficits, impulsivity, and ICDs. Indeed, depression and anxiety have been found to overlap with impulsivity in the same patients (9, 40). This is in agreement with the evidence that anhedonia tends to be more pronounced in PD patients with a gambling disorder (179) than in patients without, an interesting correlation already observed in non-parkinsonian pathological gamblers, who scored higher than controls on items of the Beck Depression Inventory (BDI) related to anhedonia and apathy (e.g., “loss of pleasure,” “loss of interest in other people,” or “loss of interest in sex”) (180). Similarly, Leroi et al. showed that both apathetic and ICDs PD patients presented a higher rate of anxiety and depressive symptoms than PD controls, suggesting that apathy and ICDs may share a common psychobiological substrate (14).

In this context, one may speculate that gambling in PD patients with high anhedonia/apathy reflects a compulsive behavioral process, initially aiming at self-medicating the anhedonic state that went awry. This is further supported by the evidence that compulsive DRT use is associated not only with ICDs but also with depression and anxiety (13, 71, 181, 182). Interestingly, depressive symptoms have been shown to increase in parallel with the development of new ICDs in PD patients (183), thereby suggesting that the more impulsive/compulsive behaviors the patient expresses as a consequence of DRT medication, the worse is his hedonic/emotional state, a conjecture highly reminiscent of the hedonic allostasis theory of addiction (124, 184). One of the predictions of this theory is that drug use in patients trying to self-medicate a hedonic deficit eventually further recruits between-system adaptations impinging on the stress and reward system, so that a strong emotional distress occurs upon withdrawal from the drug (123, 185, 186). This is exactly what was observed in 30 out of 63 PD patients with a preoperative hyperdopaminergic profile (including, DDS, with compulsive use of medication, and various others ICDs) who developed apathy, depression, and anxiety with marked anhedonia and irritability following a marked reduction in their DRT after the initiation of STN-DBS (18, 158). Similar findings were observed in PD with ICDs in whom DRT were decreased (53), thereby suggesting that the specific vulnerability to ICDs brought by apathy/anhedonia may be related to an addiction-like state depending on the development of a compulsive attempt to self-medicate an

internal distress, which will be worsened by a compulsive use of DRT (Figure 1).

CONCLUSION: A “TWO HEAD” HYPOTHESIS OF ICDs IN PD

Taken together, the above analysis suggests that apathy/anhedonia/depression and impulsivity are dissociable symptoms along the same behavioral spectrum, but can overlap and contribute to ICDs in medicated PD patients.

On this ground, we propose in Figure 1 two different pathways underlying the development of ICDs in PD: one dependent on trait impulsivity and exacerbated by nigrostriatal DA denervation, which we hypothesize, interacts with DRT to facilitate the development of ICDs in specific PD individuals. The second pathway is dependent on the influence of the process on emotional, motivational, and hedonic states, resulting in a severe hedonic allostasis state, which vulnerable individuals may attempt to self-medicate through DRT and seek enhancement. These two putative psychobiological mechanisms should not, however, be viewed as contradictory. Indeed, along the progression of the disease, a complex combination of the degenerative process and of a premorbid weakness in inhibitory control are likely to occur and will act synergistically in order to create within or between disequilibria of the corticostriatal circuits, that will be exacerbated by DRT and notably D₂/D₃R agonists.

The iatrogenic hypothesis of ICDs suggests that repeated, pulsatile, and heightened stimulation of the DA mesolimbic system in PD with DRT induces maladaptive neuronal plasticity and hyperactivity of this system (12, 68, 70, 187), leading in turn to the development of aberrant reward sensitivity, as postulated by the incentive-sensitization theory of drug addiction (188). Although it allows interesting parallels between the mechanisms underlying addiction-like behaviors and dyskinesias in PD (9, 189), this hypothesis does not explain why only a subset of PD patients develop ICDs. Nevertheless, it would be possible to test the hypotheses developed in this article in longitudinal studies, in rodents as well as in PD patients, to investigate the interaction between different premorbid impulsivities (e.g., cognitive vs. motor), disease pathology, and the effect of dopaminergic medications. Delineation of these factors of vulnerability is a major challenge in the field to understand the pathophysiology and pathogenesis of ICDs and so better define and treat this comorbidity in PD.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

J-LH, DB, and SC generated the hypotheses. J-LH, RM, JD, DB, and SC wrote the manuscript. DB worked on the figure.

FUNDING

This work was supported by an Agence Nationale de la Recherche (ANR) grant ANR13 SAMA001401 to SC and a France Parkinson Foundation grant to J-LH. DB is supported by the Wellcome Trust and the University of Cambridge.

REFERENCES

- Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* (2004) 363(9423):1783–93. doi:10.1016/S0140-6736(04)16305-8
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* (2006) 5(3):235–45. doi:10.1016/S1474-4422(06)70373-8
- Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* (2011) 17(10):717–23. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.02.018
- Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* (2007) 13:S2–7. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.06.007
- Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* (2008) 15(Suppl 1):14–20. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* (2009) 8(5):464–74. doi:10.1016/S1474-4422(09)70068-7
- Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* (2015) 30(12):1600–11. doi:10.1002/mds.26431
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* (2011) 26(3):399–406. doi:10.1002/mds.23462
- Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* (2009) 8(12):1140–9. doi:10.1016/S1474-4422(09)70287-X
- Vriend C, Pattij T, van der Werf YD, Voorn P, Booij J, Rutten S, et al. Depression and impulse control disorders in Parkinson's disease: two sides of the same coin? *Neurosci Biobehav Rev* (2014) 38:60–71. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.11.001
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* (2015) 14(5):518–31. doi:10.1016/S1474-4422(15)00019-8
- Sierra M, Carnicella S, Strafella AP, Bichon A, Lhommee E, Castrìoto A, et al. Apathy and impulsive control disorders: yin & yang of dopamine dependent behaviors. *J Parkinsons Dis* (2015) 5(3):625–36. doi:10.3233/JPD-150535
- Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol* (2011) 24(4):324–30. doi:10.1097/WCO.0b013e3283489687
- Leroi I, Harbeshettar V, Andrews M, McDonald K, Byrne EJ, Burns A. Carer burden in apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* (2012) 27(2):160–6. doi:10.1002/gps.2704
- Cenci MA, Francardo V, O'Sullivan SS, Lindgren HS. Rodent models of impulsive-compulsive behaviors in Parkinson's disease: how far have we reached? *Neurobiol Dis* (2015) 82:561–73. doi:10.1016/j.nbd.2015.08.026
- APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM 5*. Fifth ed. Washington, DC: American Psychiatric publishing (2013). 947 p.
- Joutsa J, Martikainen K, Kaasinen V. Parallel appearance of compulsive behaviors and artistic creativity in Parkinson's disease. *Case Rep Neurol* (2012) 4(1):77–83. doi:10.1159/000338759
- Lhommee E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* (2012) 135(Pt 5):1463–77. doi:10.1093/brain/aw078
- Robbins TW, Clark L. Behavioral addictions. *Curr Opin Neurobiol* (2015) 30:66–72. doi:10.1016/j.conb.2014.09.005
- Yau YH, Potenza MN. Gambling disorder and other behavioral addictions: recognition and treatment. *Harv Rev Psychiatry* (2015) 23(2):134–46. doi:10.1097/HRP.0000000000000051
- Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* (2007) 20(4):484–92. doi:10.1097/WCO.0b013e32826fbc8f
- Phu AL, Xu Z, Brakoulias V, Mahant N, Fung VS, Moore GD, et al. Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci* (2014) 21(1):63–6. doi:10.1016/j.jocn.2013.02.032
- Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2015) 30(2):121–7. doi:10.1002/mds.26016
- Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* (2015) 30(7):919–27. doi:10.1002/mds.26170
- Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* (2007) 22(12):1757–63. doi:10.1002/mds.21611
- Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlsgog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc* (2009) 84(4):310–6. doi:10.1016/S0025-6196(11)60538-7
- McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* (1994) 55(6):242–8.
- Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* (2007) 64(2):212–6. doi:10.1001/archneur.64.2.212
- Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addition to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* (1972) 75(3):203–12.
- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* (2004) 19(4):397–405. doi:10.1002/mds.20045
- Lawrence AJ, Blackwell AD, Barker RA, Spagnolo F, Clark L, Aitken MR, et al. Predictors of punding in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Mov Disord* (2007) 22(16):2339–45. doi:10.1002/mds.21702
- O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease. *Pract Neurol* (2007) 7(6):397–9. doi:10.1136/jnnp.2007.129015
- O'Sullivan SS, Djamshidian A, Evans AH, Loane CM, Lees AJ, Lawrence AD. Excessive hoarding in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2010) 25(8):1026–33. doi:10.1002/mds.23016
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2000) 68(4):423–8. doi:10.1136/jnnp.68.4.423
- Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2002) 72(6):701–7. doi:10.1136/jnnp.72.6.701
- Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* (2003) 2(10):595–604. doi:10.1016/S1474-4422(03)00529-5
- Evans AH, Lawrence AD, Cresswell SA, Katzenschlager R, Lees AJ. Compulsive use of dopaminergic drug therapy in Parkinson's disease: reward and anti-reward. *Mov Disord* (2010) 25(7):867–76. doi:10.1002/mds.22898
- Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol* (2007) 21(5):501–6. doi:10.1177/0269881106073109
- Isaia IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2008) 23(3):411–5. doi:10.1002/mds.21872
- Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* (2011) 26(3):464–8. doi:10.1002/mds.23501
- Weintraub D, Papay K, Siderowf A; Parkinson's Progression Markers Initiative. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* (2013) 80(2):176–80. doi:10.1212/WNL.0b013e32827b915c
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* (2010) 67(5):589–95. doi:10.1001/archneur.2010.65

43. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* (2005) 65(10):1570–4. doi:10.1212/01.wnl.0000184487.72289.f0
44. Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* (2012) 18(Suppl 1):S80–4. doi:10.1016/S1353-8020(11)70026-8
45. Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2007) 78(5):517–9. doi:10.1136/jnnp.2006.102061
46. Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Winogrodzka A. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review. *Parkinsonism Relat Disord* (2011) 17(6):413–7. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.02.013
47. Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* (2005) 20(8):1052–5. doi:10.1002/mds.20501
48. Castrioto A, Lhommee E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* (2014) 13(3):287–305. doi:10.1016/S1474-4422(13)70294-1
49. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punting after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* (2009) 16(9):1148–52. doi:10.1016/j.jocn.2008.12.010
50. Jahanshahi M, Obeso I, Baunez C, Alegre M, Krack P. Parkinson's disease, the subthalamic nucleus, inhibition, and impulsivity. *Mov Disord* (2015) 30(2):128–40. doi:10.1002/mds.26049
51. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* (2004) 17(4):393–8. doi:10.1097/01.wco.0000137528.23126.41
52. Aarsland D, Bronnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2009) 80(8):928–30. doi:10.1136/jnnp.2008.166959
53. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* (2010) 67(1):58–63. doi:10.1001/archneurol.2009.294
54. Aarts E, Helmich RC, Janssen MJ, Oyen WJ, Bloem BR, Cools R. Aberrant reward processing in Parkinson's disease is associated with dopamine cell loss. *Neuroimage* (2012) 59(4):3339–46. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.073
55. Jentsch JD, Ashenurst JR, Cervantes MC, Groman SM, James AS, Pennington ZT. Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Ann N Y Acad Sci* (2014) 1327:1–26. doi:10.1111/nyas.12388
56. Visanji NP, Gomez-Ramirez J, Johnston TH, Pires D, Voon V, Brotchie JM, et al. Pharmacological characterization of psychosis-like behavior in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* (2006) 21(11):1879–91. doi:10.1002/mds.21073
57. Djamshidian A, Averbeck BB, Lees AJ, O'Sullivan SS. Clinical aspects of impulsive compulsive behaviours in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* (2011) 310(1–2):183–8. doi:10.1016/j.jns.2011.07.031
58. Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* (2013) 120(4):665–71. doi:10.1007/s00702-012-0934-4
59. Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* (2009) 61(4):502–10. doi:10.1016/j.neuron.2009.01.031
60. Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, et al. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* (2010) 65(1):135–42. doi:10.1016/j.neuron.2009.12.027
61. Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* (2011) 69(4):680–94. doi:10.1016/j.neuron.2011.01.020
62. Antonelli F, Ray N, Strafella AP. Impulsivity and Parkinson's disease: more than just disinhibition. *J Neurol Sci* (2011) 310(1–2):202–7. doi:10.1016/j.jns.2011.06.006
63. Housden CR, O'Sullivan SS, Joyce EM, Lees AJ, Roiser JP. Intact reward learning but elevated delay discounting in Parkinson's disease patients with impulsive-compulsive spectrum behaviors. *Neuropsychopharmacology* (2010) 35(11):2155–64. doi:10.1038/npp.2010.84
64. Rossi M, Gerschovich ER, de Achaval D, Perez-Lloret S, Cerquetti D, Cammarota A, et al. Decision-making in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling. *Eur J Neurol* (2010) 17(1):97–102. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02792.x
65. Voon V, Reynolds B, Brezing C, Gallea C, Skaljic M, Ekanayake V, et al. Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl)* (2010) 207(4):645–59. doi:10.1007/s00213-009-1697-y
66. Frosini D, Pesaresi I, Cosottini M, Belmonte G, Rossi C, Dell'Osso L, et al. Parkinson's disease and pathological gambling: results from a functional MRI study. *Mov Disord* (2010) 25(14):2449–53. doi:10.1002/mds.23369
67. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* (2010) 35(1):217–38. doi:10.1038/npp.2010.4
68. Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Van Eimeren T, et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain* (2009) 132(Pt 5):1376–85. doi:10.1093/brain/awp054
69. Joutsa J, Johansson J, Niemela S, Ollikainen A, Hirvonen MM, Piepponen P, et al. Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *Neuroimage* (2012) 60(4):1992–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.006
70. O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, Lawrence AD, Evans AH, Bose SK, et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* (2011) 134(Pt 4):969–78. doi:10.1093/brain/awr003
71. Wu K, Politis M, O'Sullivan SS, Lawrence AD, Warsi S, Bose S, et al. Single versus multiple impulse control disorders in Parkinson's disease: an ¹¹C-raclopride positron emission tomography study of reward cue-evoked striatal dopamine release. *J Neurol* (2015) 262(6):1504–14. doi:10.1007/s00415-015-7722-7
72. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, MacGregor L, Katzenschlager R, Shaw K, et al. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2006) 77(3):317–21. doi:10.1136/jnnp.2005.065417
73. Bonnin CA, Houeto JL, Gil R, Bouquet CA. Adjustments of conflict monitoring in Parkinson's disease. *Neuropsychology* (2010) 24(4):542–6. doi:10.1037/a0018384
74. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* (2007) 318(5854):1309–12. doi:10.1126/science.1146157
75. Aleksandrova LR, Creed MC, Fletcher PJ, Lobo DS, Hamani C, Nobrega JN. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus increases premature responding in a rat gambling task. *Behav Brain Res* (2013) 245:76–82. doi:10.1016/j.bbr.2013.02.011
76. Rodriguez-Oroz MC, Lopez-Azcarate J, Garcia-Garcia D, Alegre M, Toledo J, Valencia M, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain* (2011) 134(Pt 1):36–49. doi:10.1093/brain/awq301
77. Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol* (2009) 66(6):817–24. doi:10.1002/ana.21795
78. Wylie SA, Ridderinkhof KR, Elias WJ, Frysinger RC, Bashore TR, Downs KE, et al. Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain* (2010) 133(Pt 12):3611–24. doi:10.1093/brain/awq239
79. Antonelli F, Ko JH, Miyasaki J, Lang AE, Houle S, Valzania F, et al. Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. *Hum Brain Mapp* (2014) 35(6):2499–506. doi:10.1002/hbm.22344
80. Milenkova M, Mohammadi B, Kollwe K, Schrader C, Fellbrich A, Wittfoth M, et al. Intertemporal choice in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2011) 26(11):2004–10. doi:10.1002/mds.23756
81. Al-Khaled M, Heldmann M, Bolstorff I, Hagenah J, Munte TF. Intertemporal choice in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* (2015) 21(11):1330–5. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.026

82. Voon V, Dalley JW. Parkinson disease: impulsive choice-Parkinson disease and dopaminergic therapy. *Nat Rev Neurol* (2011) 7(10):541–2. doi:10.1038/nrneuro.2011.139
83. Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* (2012) 215:42–58. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.03.065
84. Jupp B, Caprioli D, Dalley J. Highly impulsive rats: modelling an endophenotype to determine the neurobiological, genetic and environmental mechanisms of addiction. *Dis Model Mech* (2013) 6:302–11. doi:10.1242/dmm.010934
85. Jupp B, Caprioli D, Saigal N, Reverte I, Shrestha S, Cumming P, et al. Dopaminergic and GABA-ergic markers of impulsivity in rats: evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* (2013) 37:1519–28. doi:10.1111/ejn.12146
86. Decamp E, Schneider JS. Attention and executive function deficits in chronic low-dose MPTP-treated non-human primates. *Eur J Neurosci* (2004) 20(5):1371–8. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03586.x
87. Rokosik SL, Napier TC. Pramipexole-induced increased probabilistic discounting: comparison between a rodent model of Parkinson's disease and controls. *Neuropsychopharmacology* (2012) 37(6):1397–408. doi:10.1038/npp.2011.325
88. Tedford SE, Persons AL, Napier TC. Dopaminergic lesions of the dorsolateral striatum in rats increase delay discounting in an impulsive choice task. *PLoS One* (2015) 10(4):e0122063. doi:10.1371/journal.pone.0122063
89. Thobois S, Vingerhoets F, Fraix V, Xie-Brustolin J, Mollion H, Costes N, et al. Role of dopaminergic treatment in dopamine receptor down-regulation in advanced Parkinson disease: a positron emission tomographic study. *Arch Neurol* (2004) 61(11):1705–9. doi:10.1001/archneur.61.11.1705
90. Payer DE, Guttman M, Kish SJ, Tong J, Strafella A, Zack M, et al. [¹¹C]-(+)-PHNO PET imaging of dopamine D(2/3) receptors in Parkinson's disease with impulse control disorders. *Mov Disord* (2015) 30(2):160–6. doi:10.1002/mds.26135
91. Boileau I, Guttman M, Rusjan P, Adams JR, Houle S, Tong J, et al. Decreased binding of the D3 dopamine receptor-preferring ligand [¹¹C]-(+)-PHNO in drug-naïve Parkinson's disease. *Brain* (2009) 132(Pt 5):1366–75. doi:10.1093/brain/awn337
92. van Oosten RV, Verheij MM, Cools AR. Bilateral nigral 6-hydroxydopamine lesions increase the amount of extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Exp Neurol* (2005) 191(1):24–32. doi:10.1016/j.expneurol.2004.09.004
93. Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, Woodward ND, Li R, Ansari MS, et al. Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science* (2010) 329(5991):532. doi:10.1126/science.1185778
94. Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ES, Theobald DE, Laane K, et al. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* (2007) 315(5816):1267–70. doi:10.1126/science.1137073
95. Diergaarde L, Pattij T, Poortvliet I, Hogenboom F, Devries W, Schoffelmeier A, et al. Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biol Psychiatry* (2008) 63(3):301–8. doi:10.1016/j.biopsych.2007.07.011
96. Besson M, Pelloux Y, Dilleen R, Theobald DE, Lyon A, Belin-Rauscent A, et al. Cocaine modulation of frontostriatal expression of Zif268, D2, and 5-HT2c receptors in high and low impulsive rats. *Neuropsychopharmacology* (2013) 38(10):1963–73. doi:10.1038/npp.2013.95
97. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med* (2014) 174(12):1930–3. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5262
98. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* (2006) 30(1):1–23. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024
99. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* (1973) 20(4):415–55. doi:10.1016/0022-510X(73)90175-5
100. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* (1988) 318(14):876–80. doi:10.1056/NEJM198804073181402
101. Cools R, Barker R, Sahakian B, Robbins T. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* (2001) 11(12):1136–43. doi:10.1093/cercor/11.12.1136
102. Frank MJ. Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *J Cogn Neurosci* (2005) 17(1):51–72. doi:10.1162/089929052880093
103. Basar K, Sesia T, Groenewegen H, Steinbusch H, Visser-Vandewalle V, Temel Y. Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol* (2010) 92(4):533–57. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.08.007
104. Goto Y, Grace A. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends Neurosci* (2008) 31(11):552–8. doi:10.1016/j.tins.2008.08.002
105. Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* (2015) 69(4):183–9. doi:10.1002/syn.21805
106. Arnsten A. Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction. *CNS Drugs* (2009) 23(Suppl 1):33–41. doi:10.2165/00023210-200923000-00005
107. Baarendse P, Winstanley C, Vanderschuren L. Simultaneous blockade of dopamine and noradrenaline reuptake promotes disadvantageous decision making in a rat gambling task. *Psychopharmacology (Berl)* (2013) 225(3):719–31. doi:10.1007/s00213-012-2857-z
108. Humpston C, Wood C, Robinson E. Investigating the roles of different monoamine transmitters and impulse control using the 5-choice serial reaction time task. *J Psychopharmacol* (2013) 27(2):213–21. doi:10.1177/0269881112466182
109. Ansquer S, Belin-Rauscent A, Dugast E, Duran T, Benatru I, Mar AC, et al. Atomoxetine decreases vulnerability to develop compulsivity in high impulsive rats. *Biol Psychiatry* (2014) 75(10):825–32. doi:10.1016/j.biopsych.2013.09.031
110. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* (2005) 128(Pt 6):1314–22. doi:10.1093/brain/awh445
111. Delaville C, Deurwaerdere PD, Benzazzou A. Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci* (2011) 5:31. doi:10.3389/fnys.2011.00031
112. Politis M, Niccolini F. Serotonin in Parkinson's disease. *Behav Brain Res* (2015) 277:136–45. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.037
113. Kehagia AA, Housden CR, Regenthal R, Barker RA, Muller U, Rowe J, et al. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain* (2014) 137(Pt 7):1986–97. doi:10.1093/brain/awu117
114. Ye Z, Altena E, Nombela C, Housden CR, Maxwell H, Rittman T, et al. Selective serotonin reuptake inhibition modulates response inhibition in Parkinson's disease. *Brain* (2014) 137(Pt 4):1145–55. doi:10.1093/brain/awu032
115. Ye Z, Altena E, Nombela C, Housden CR, Maxwell H, Rittman T, et al. Improving response inhibition in Parkinson's disease with atomoxetine. *Biol Psychiatry* (2015) 77(8):740–8. doi:10.1016/j.biopsych.2014.01.024
116. Ye Z, Rae CL, Nombela C, Ham T, Rittman T, Jones PS, et al. Predicting beneficial effects of atomoxetine and citalopram on response inhibition in Parkinson's disease with clinical and neuroimaging measures. *Hum Brain Mapp* (2016) 37(3):1026–37. doi:10.1002/hbm.23087
117. Economidou D, Dalley J, Everitt B. Selective norepinephrine reuptake inhibition by atomoxetine prevents cue-induced heroin and cocaine seeking. *Biol Psychiatry* (2011) 69(3):266–74. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.040
118. Economidou D, Theobald D, Robbins T, Everitt B, Dalley J. Norepinephrine and dopamine modulate impulsivity on the five-choice serial reaction time task through opponent actions in the shell and core sub-regions of the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* (2012) 37(9):2057–66. doi:10.1038/npp.2012.53
119. Pelloux Y, Dilleen R, Economidou D, Theobald D, Everitt B. Reduced forebrain serotonin transmission is causally involved in the development of compulsive cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology* (2012) 37(11):2505–14. doi:10.1038/npp.2012.111
120. Pelloux Y, Murray JE, Everitt BJ. Differential roles of the prefrontal cortical subregions and basolateral amygdala in compulsive cocaine seeking and relapse after voluntary abstinence in rats. *Eur J Neurosci* (2013) 38:3018–26. doi:10.1111/ejn.12289

121. Caprioli D, Sawiak S, Merlo E, Theobald D, Spoelder M, Jupp B, et al. Gamma aminobutyric acidergic and neuronal structural markers in the nucleus accumbens core underlie trait-like impulsive behavior. *Biol Psychiatry* (2014) 75(2):115–23. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.013
122. Khantzian EJ. Addiction: self-destruction or self-repair? *J Subst Abuse Treat* (1989) 6(2):75.
123. Khantzian EJ. Addiction as a self-regulation disorder and the role of self-medication. *Addiction* (2013) 108(4):668–9. doi:10.1111/add.12004
124. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* (1997) 278(5335):52–8. doi:10.1126/science.278.5335.52
125. Koob G, Le Moal M. Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (2008) 363(1507):3113–23. doi:10.1098/rstb.2008.0094
126. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2009) 24(15):2175–86. doi:10.1002/mds.22589
127. Sinha N, Manohar S, Husain M. Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychol* (2013) 7(2):255–83. doi:10.1111/jnp.12013
128. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* (2006) 248(1–2):151–7. doi:10.1016/j.jns.2006.05.030
129. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease – epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* (2011) 8(1):35–47. doi:10.1038/nrneuro.2011.189
130. Assogna F, Cravello L, Caltagirone C, Spalletta G. Anhedonia in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Mov Disord* (2011) 26(10):1825–34. doi:10.1002/mds.23815
131. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2002) 17(2):366–71. doi:10.1002/mds.10041
132. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* (2006) 16(7):916–28. doi:10.1093/cercor/bhj043
133. Schmidt L, d'Arc BF, Lafargue G, Galanaud D, Czernecki V, Grabli D, et al. Disconnecting force from money: effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain* (2008) 131(Pt 5):1303–10. doi:10.1093/brain/awn045
134. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destee A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2007) 22(6):778–84. doi:10.1002/mds.21316
135. Cubo E, Benito-Leon J, Coronell C, Armesto D, Group AS. Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: the ANIMO study. *Neuroepidemiology* (2012) 38(1):48–55. doi:10.1159/000334314
136. den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RM, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* (2015) 30(6):759–69. doi:10.1002/mds.26208
137. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destee A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2009) 24(16):2391–7. doi:10.1002/mds.22843
138. Santangelo G, Trojano L, Barone P, Errico D, Grossi D, Vitale C. Apathy in Parkinson's disease: diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment. *Behav Neurol* (2013) 27(4):501–13. doi:10.3233/BEN-129025
139. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* (1990) 147(1):22–30. doi:10.1176/ajp.147.1.22
140. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* (2006) 67(1):33–8. doi:10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22
141. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Power B. The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2009) 24(8):1211–6. doi:10.1002/mds.22577
142. Loas G, Krystkowiak P, Godefroy O. Anhedonia in Parkinson's disease: an overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2012) 24(4):444–51. doi:10.1176/appi.neuropsych.11110332
143. Dujardin K, Langlois C, Plomhause L, Carette AS, Delliaux M, Duhamel A, et al. Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. *Mov Disord* (2014) 29(14):1796–801. doi:10.1002/mds.26058
144. Matsui K, Tachibana H, Yamanishi T, Oguru M, Toda K, Okuda B, et al. Clinical correlates of anhedonia in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* (2013) 115(12):2524–7. doi:10.1016/j.clineuro.2013.10.013
145. Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* (2008) 15(Suppl 1):21–5. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02058.x
146. Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2008) 79(10):1088–92. doi:10.1136/jnnp.2007.136895
147. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* (2008) 23(14):2004–14. doi:10.1002/mds.22229
148. Loas G, Duru C, Godefroy O, Krystkowiak P. Hedonic deficits in Parkinson's disease: is consummatory anhedonia specific? *Front Neurol* (2014) 5:24. doi:10.3389/fneur.2014.00024
149. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci* (2012) 35(1):68–77. doi:10.1016/j.tins.2011.11.005
150. Jordan LL, Zahodne LB, Okun MS, Bowers D. Hedonic and behavioral deficits associated with apathy in Parkinson's disease: potential treatment implications. *Mov Disord* (2013) 28(9):1301–4. doi:10.1002/mds.25496
151. Rieu I, Martinez-Martin P, Pereira B, De Chazeron I, Verhagen Metman L, Jahanshahi M, et al. International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* (2015) 30(5):705–13. doi:10.1002/mds.26223
152. Castrioto A, Thobois S, Carnicella S, Mailliet A, Krack P. Emotional manifestations of PD: neurobiological basis. *Mov Disord* (2016). doi:10.1002/mds.26587
153. Ali-Cherif A, Royere ML, Gosset A, Poncet M, Salamon G, Khalil R. [Behavior and mental activity disorders after carbon monoxide poisoning. Bilateral pallidal lesions]. *Rev Neurol (Paris)* (1984) 140(6–7):401–5.
154. Laplane D, Dubois B. Auto-activation deficit: a basal ganglia related syndrome. *Mov Disord* (2001) 16(5):810–4. doi:10.1002/mds.1185
155. Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. *J Neurol* (2006) 253(Suppl 7):VII54–61. doi:10.1007/s00415-006-7012-5
156. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* (2009) 8(12):1128–39. doi:10.1016/S1474-4422(09)70293-5
157. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* (2003) 24(2):197–211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
158. Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* (2010) 133(Pt 4):1111–27. doi:10.1093/brain/awq032
159. Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther* (2009) 31(1):89–98. doi:10.1016/j.clinthera.2009.01.012
160. Barone P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* (2011) 18(Suppl 1):11–5. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03325.x
161. Erro R, Pappata S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G, et al. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* (2012) 18(9):1034–8. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.05.022
162. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Picillo M, Moccia M, Pisano G, et al. Relationship between apathy and cognitive dysfunctions in de novo untreated Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Eur J Neurol* (2015) 22(2):253–60. doi:10.1111/ene.12467
163. Vriend C, Nordbeck AH, Booij J, van der Werf YD, Pattij T, Voorn P, et al. Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* (2014) 29(7):904–11. doi:10.1002/mds.25886
164. Brown CA, Campbell MC, Karimi M, Tabbal SD, Loftin SK, Tian LL, et al. Dopamine pathway loss in nucleus accumbens and ventral tegmental area predicts apathetic behavior in MPTP-lesioned monkeys. *Exp Neurol* (2012) 236(1):190–7. doi:10.1016/j.expneurol.2012.04.025
165. Tian L, Xia Y, Flores HP, Campbell MC, Moerlein SM, Perlmutter JS. Neuroimaging analysis of the dopamine basis for apathetic behaviors in an MPTP-lesioned primate model. *PLoS One* (2015) 10(7):e0132064. doi:10.1371/journal.pone.0132064

166. Carnicella S, Drui G, Boulet S, Carcenac C, Favier M, Duran T, et al. Implication of dopamine D3 receptor activation in the reversion of Parkinson's disease-related motivational deficits. *Transl Psychiatry* (2014) 4:e401. doi:10.1038/tp.2014.43
167. Drui G, Carnicella S, Carcenac C, Favier M, Bertrand A, Boulet S, et al. Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* (2014) 19(3):358–67. doi:10.1038/mp.2013.3
168. Favier M, Duran T, Carcenac C, Drui G, Savasta M, Carnicella S. Pramipexole reverses Parkinson's disease-related motivational deficits in rats. *Mov Disord* (2014) 29(7):912–20. doi:10.1002/mds.25837
169. Magnard R, Vachez Y, Carcenac C, Krack P, David O, Savasta M, et al. What can rodent models tell us about apathy and associated neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease? *Transl Psychiatry* (2016) 6:e753. doi:10.1038/tp.2016.17
170. Agid Y, Arnulf I, Bejjani P, Bloch F, Bonnet AM, Damier P, et al. Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. *Adv Neurol* (2003) 91:365–70.
171. Hesse S, Meyer PM, Strecker K, Barthel H, Wegner F, Oehlwein C, et al. Monoamine transporter availability in Parkinson's disease patients with or without depression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36(3):428–35. doi:10.1007/s00259-008-0979-7
172. Qamhawi Z, Towey D, Shah B, Pagano G, Seibyl J, Marek K, et al. Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain* (2015) 138(Pt 10):2964–73. doi:10.1093/brain/awv215
173. Carriere N, Besson P, Dujardin K, Duhamel A, Defebvre L, Delmaire C, et al. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. *Mov Disord* (2014) 29(7):897–903. doi:10.1002/mds.25904
174. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol* (2006) 253(8):1083–91. doi:10.1007/s00415-006-0177-0
175. Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Peron J, Mesbah H, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology* (2009) 73(21):1746–51. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b34
176. Tan SK, Hartung H, Schievink S, Sharp T, Temel Y. High-frequency stimulation of the substantia nigra induces serotonin-dependent depression-like behavior in animal models. *Biol Psychiatry* (2013) 73(2):e1–3. doi:10.1016/j.biopsych.2012.07.032
177. Robert GH, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Peron J, et al. Preoperative factors of apathy in subthalamic stimulated Parkinson disease: a PET study. *Neurology* (2014) 83(18):1620–6. doi:10.1212/WNL.0000000000000941
178. Skorvanek M, Gdovinova Z, Rosenberger J, Saeedian RG, Nagyova I, Grothoff JW, et al. The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* (2015) 131(2):80–7. doi:10.1111/ane.12282
179. Pettorruso M, Martinotti G, Fasano A, Loria G, Di Nicola M, De Risio L, et al. Anhedonia in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling: a case-control study. *Psychiatry Res* (2014) 215(2):448–52. doi:10.1016/j.psychres.2013.12.013
180. Thomsen KR, Callesen MB, Linnert J, Kringelbach ML, Moller A. Severity of gambling is associated with severity of depressive symptoms in pathological gamblers. *Behav Pharmacol* (2009) 20(5–6):527–36. doi:10.1097/FBP.0b013e3283305e7a
181. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Moller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord* (2014) 20(1):22–6. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.09.006
182. Jaakkola E, Kaasinen V, Siri C, Martikainen K, Cilia R, Niemela S, et al. Impulse control disorders are associated with multiple psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* (2014) 4(3):507–15. doi:10.3233/JPD-140351
183. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* (2012) 18(2):155–60. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.09.007
184. Koob G, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* (2001) 24(2):97–129. doi:10.1016/S0893-133X(00)00195-0
185. Koob G, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci* (2005) 8(11):1442–4. doi:10.1038/nn1105-1442
186. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* (2008) 59:29–53. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093548
187. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* (2006) 59(5):852–8. doi:10.1002/ana.20822
188. Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* (2001) 96(1):103–14. doi:10.1080/09652140020016996
189. Calabresi P, Galletti F, Saggese E, Ghiglieri V, Picconi B. Neuronal networks and synaptic plasticity in Parkinson's disease: beyond motor deficits. *Parkinsonism Relat Disord* (2007) 13(Suppl 3):S259–62. doi:10.1016/S1353-8020(08)70013-0

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

Copyright © 2016 Houeto, Magnard, Dalley, Belin and Carnicella. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Nigrostriatal Dopaminergic Denervation Does Not Promote Impulsive Choice in the Rat: Implication for Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease

Robin Magnard¹, Yvan Vachez¹, Carole Carcenac¹, Sabrina Boulet¹, Jean-Luc Houeto², Marc Savasta¹, David Belin³ and Sebastien Carnicella^{1*}

¹INSERM U1216 and Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), Grenoble, France, ²CIC-INSERM 1402, Service de Neurologie, CHU de Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, France, ³Department of Psychology, Faculty of Biology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

OPEN ACCESS

Edited by:

Alicia Izquierdo,
University of California, Los Angeles,
United States

Reviewed by:

Suzanne Mitchell,
Oregon Health & Science University,
United States
Tony Ye,
University of Arizona, United States

*Correspondence:

Sebastien Carnicella
sebastien.carnicella@inserm.fr

Received: 01 October 2018

Accepted: 29 November 2018

Published: 13 December 2018

Citation:

Magnard R, Vachez Y, Carcenac C, Boulet S, Houeto J-L, Savasta M, Belin D and Carnicella S (2018) Nigrostriatal Dopaminergic Denervation Does Not Promote Impulsive Choice in the Rat: Implication for Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front. Behav. Neurosci.* 12:312. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00312

Impulse control disorders (ICDs) are frequent behavioral complications of dopaminergic (DA) replacement therapies (DRTs) in Parkinson's disease (PD). Impulsive choice, which refers to an inability to tolerate delays to reinforcement, has been identified as a core pathophysiological process of ICDs. Although impulsive choices are exacerbated in PD patients with ICDs under DRTs, some clinical and preclinical studies suggest that the DA denervation of the dorsal striatum induced by the neurodegenerative process as well as a pre-existing high impulsivity trait, may both contribute to the emergence of ICDs in PD. We therefore investigated in a preclinical model in rats, specifically designed to study PD-related non-motor symptoms, the effect of nigrostriatal DA denervation on impulsive choice, in relation to pre-existing levels of impulsivity, measured in a Delay Discounting Task (DDT). In this procedure, rats had the choice between responding for a small sucrose reinforcer delivered immediately, or a larger sucrose reinforcer, delivered after a 0, 5, 10 or 15 s delay. In two different versions of the task, the preference for the large reinforcer decreased as the delay increased. However, and in contrast to our initial hypothesis, this discounting effect was neither exacerbated by, or related to, the extent of the substantia nigra pars compacta (SNc) DA lesion, nor it was influenced by pre-existing variability in impulsive choice. These results therefore question the potential implication of the nigrostriatal DA system in impulsive choice, as well as the DA neurodegenerative process as a factor contributing significantly to the development of ICDs in PD.

Keywords: Parkinson's disease, impulse control disorders, impulsive choice, delay discounting task, dopaminergic nigrostriatal system, 6-OHDA, rats

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder hitherto considered to stem from the loss of dopaminergic (DA) neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc) and mainly characterized by cardinal motor symptoms (Samii et al., 2004). However, PD is also associated with a plethora of neuropsychiatric deficits, ranging from apathy and depression to impulse control disorders (ICDs; Voon et al., 2011; Sinha et al., 2013; Sierra et al., 2015; Houeto et al., 2016). ICDs are a complex group of impulsive/compulsive behaviors that includes gambling disorder,

hypersexuality or compulsive shopping. ICDs are displayed by up to 14%–15% of PD patients under DA replacement therapies (DRTs) of whom quality of life they dramatically affect (Voon et al., 2009; Weintraub et al., 2010; Houeto et al., 2016). At a neurobiological level, despite the suggestion that an overstimulation of the mesocorticolimbic DA system by DRTs promotes ICDs in PD (Dagher and Robbins, 2009; Tang and Strafella, 2012), the underlying psychobiological and etiopathogenic factors that contribute to the development of ICDs only in vulnerable individuals remain unclear.

However, impulsive choice, a form of cognitive impulsivity which reflects an inability to tolerate delays to reinforcement, has been identified as a core pathophysiological process of ICDs (Voon et al., 2011; Houeto et al., 2016). Indeed, impulsive choice as measured in Delay Discounting Tasks (DDTs), which is characterized by the preference for small, immediate, rewards, over larger, delayed, rewards, is exacerbated in PD patients with ICDs (reviewed in Voon et al., 2011). Moreover, higher levels of impulsive choice have also been observed in *de novo* unmedicated or “off” medication PD patients without ICDs compared to healthy controls (Milenkova et al., 2011; Al-Khaled et al., 2015), suggesting that nigral DA cell loss itself may contribute to alter impulse control in PD (Voon and Dalley, 2011).

Recent studies in rats also support this hypothesis. Indeed, bilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesions of the dorsal striatum reduced their tolerance for delayed reinforcers in a DDT (Tedford et al., 2015). In addition, α -synuclein-induced nigrostriatal neurodegeneration has been shown to increase other forms of impulsive behaviors (Engeln et al., 2016). However, the lesional approaches used in these studies provoked substantial motor deficits that may have bias measures of impulsivity. In addition, since only a subset of PD patients is affected by ICDs, the degeneration of the nigrostriatal DA system does not appear to be sufficient to promote ICDs, indicating a potential interaction with an endophenotype of vulnerability, as suggested in a previous study (Engeln et al., 2016).

Because impulsivity is tightly associated with ICDs and represents an endophenotype of vulnerability to develop compulsive behaviors and is a critical factor for the development of compulsive behaviors (Belin et al., 2008; Ansquer et al., 2014), it has been hypothesized that a high impulsivity trait may be associated with the disease progression and the emergence of ICDs in those vulnerable PD patients (Dagher and Robbins, 2009; Voon and Dalley, 2011; Houeto et al., 2016). Yet, the potential relation between the DA denervation and impulsivity remains to be established.

We therefore investigated in a longitudinal study (Figure 1A) the effect of nigrostriatal DA denervation on impulsive choice and its relation with endogenous level of impulsivity in DDTs. For this, we used a preclinical model in rats specifically designed to study PD-related non-motor symptoms (Magnard et al., 2016). Based on 6-OHDA-induced bilateral but partial lesions of the nigrostriatal DA system, this model has been demonstrated to reveal denervation-induced behavioral impairments, such as motivational- and affective-related deficits, without displaying

significant impairments of motor functions (Carnicella et al., 2014; Drui et al., 2014; Favier et al., 2014).

MATERIALS AND METHODS

Animals

Experiments were performed on male Sprague-Dawley rats (Janvier, France) 8 weeks old (weighting 300 g) at the beginning of the experiment. Twenty-one and 31 rats were used in DDT-within and -between experiments, respectively. They were individually housed under standard laboratory condition (12 h/light/dark cycle, with lights ON at 7 a.m.). They were food restricted at 90% of their free feeding weight during the DDT procedure, but had *ad libitum* access to water. Protocols complied with the European Union 2010 Animal Welfare Act and the new French directive 2010/63, and were approved by the French national ethics committee n° 004.

Bilateral 6-OHDA Lesion

This procedure has been described extensively elsewhere (Carnicella et al., 2014; Drui et al., 2014; Favier et al., 2017). Briefly, food restriction was suspended 2 days before the beginning of the surgery. Rats were administered with desipramine hydrochloride (15 mg.kg⁻¹ subcutaneously; Sigma-Aldrich, St. Quentin-Fallavier, France) 30 min before they received an intracerebral infusion of 6-OHDA or vehicle (NaCl) in order to protect noradrenergic neurons. Rats were then anesthetized with a mixture of xylazine (15 mg.kg⁻¹) and ketamine (100 mg.kg⁻¹) both administered intraperitoneally. Rats were secured on a Kopf stereotaxic apparatus (Phymep, Paris, France) and 6 μ g 6-OHDA (Sigma-Aldrich, St. Quentin-Fallavier, France) dissolved in 2.3 μ l sterile 0.9% NaCl, or 2.3 μ l sterile 0.9% NaCl (sham conditions), were injected bilaterally, through a 26 gauge cannula (Plastic One, Roanoke, USA) in the SNc, at a flow rate of 0.5 μ l.min⁻¹, at the following coordinates relative to bregma: AP, -5.4 mm; ML, \pm 1.8 mm; DV, -8.1 mm (Paxinos and Watson, 1998). After recovery from anesthesia, animals were returned to the facilities with food and water available *ad libitum* during 4 weeks in order to allow recovery and the 6-OHDA lesion to develop and stabilize prior to being re-subjected to food restriction and behavioral training.

Tyrosine Hydroxylase Immunohistochemistry and Quantification of Striatal DA Denervation

Rats were euthanized under chloral hydrate anesthesia at the end of the behavioral experiments. They were intracardially perfused with paraformaldehyde (PFA; 4%) as in Drui et al. (2014; DDT-within) or brains were post-fixed with PFA as in Favier et al. (2017, DDT-between), then frozen in cooled isopentane (-40°C) and stored at -30°C. Fourteen micrometer thick serial frontal sections of the striatum were processed with a cryostat (Microm HM 500, Microm, Francheville, France), collected on microscopic slides and stored at -30°C.

Immunostaining was carried out as previously described (Favier et al., 2017). Sections collected on microscope slides were

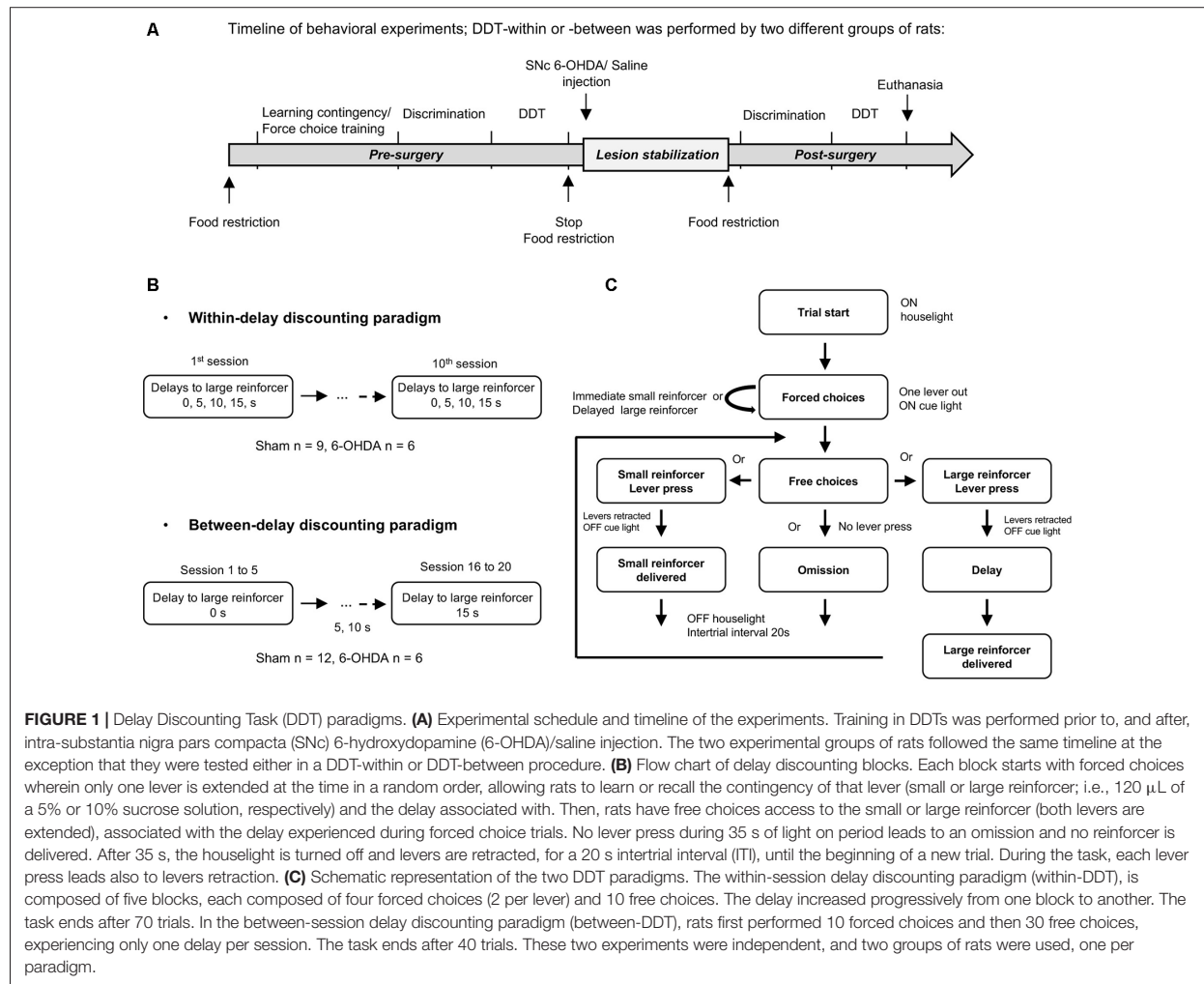


FIGURE 1 | Delay Discounting Task (DDT) paradigms. **(A)** Experimental schedule and timeline of the experiments. Training in DDTs was performed prior to, and after, intra-substantia nigra pars compacta (SNc) 6-hydroxydopamine (6-OHDA)/saline injection. The two experimental groups of rats followed the same timeline at the exception that they were tested either in a DDT-within or DDT-between procedure. **(B)** Flow chart of delay discounting blocks. Each block starts with forced choices wherein only one lever is extended at the time in a random order, allowing rats to learn or recall the contingency of that lever (small or large reinforcer; i.e., 120 μ L of a 5% or 10% sucrose solution, respectively) and the delay associated with. Then, rats have free choices access to the small or large reinforcer (both levers are extended), associated with the delay experienced during forced choice trials. No lever press during 35 s of light on period leads to an omission and no reinforcer is delivered. After 35 s, the houselight is turned off and levers are retracted, for a 20 s intertrial interval (ITI), until the beginning of a new trial. During the task, each lever press leads also to levers retraction. **(C)** Schematic representation of the two DDT paradigms. The within-session delay discounting paradigm (within-DDT), is composed of five blocks, each composed of four forced choices (2 per lever) and 10 free choices. The delay increased progressively from one block to another. The task ends after 70 trials. In the between-session delay discounting paradigm (between-DDT), rats first performed 10 forced choices and then 30 free choices, experiencing only one delay per session. The task ends after 40 trials. These two experiments were independent, and two groups of rats were used, one per paradigm.

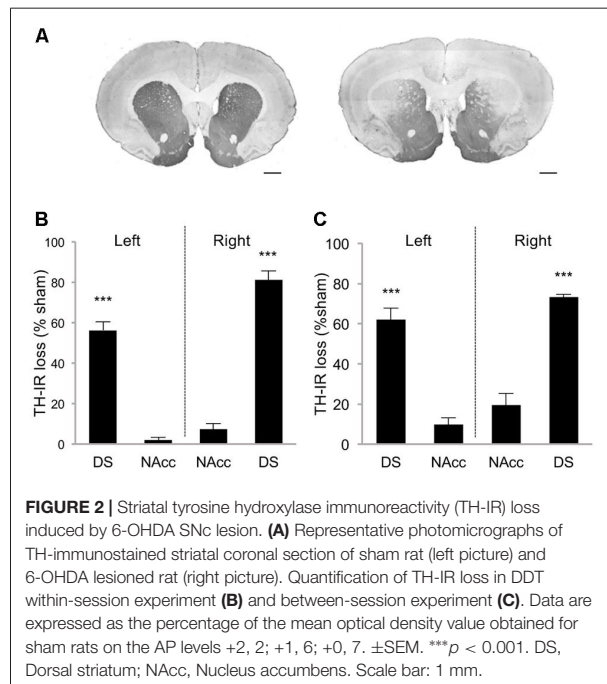
first air-dried and post-fixed with 4% PFA for 10 min, and then washed in PBS. Brain sections were subsequently incubated with an anti-tyrosine hydroxylase (anti-TH) antibody (mouse monoclonal MAB5280, Millipore, France, 1:2,500) and then with a biotinylated goat anti-mouse IgG antibody (BA-9200, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA; 1:500). Immunoreactivity was visualized with avidin-peroxidase conjugate (Vectastain ABC Elite, Vector Laboratories Burlingame, CA, USA).

TH immunoreactivity in the dorsal striatum and the nucleus accumbens (NAcc) was analyzed across the sections ranging from +2.2 to +0.7 mm from bregma with the ICS FrameWork computerized image analysis system (Calopix, 2.9.2 version, TRIBVN, Châtillon, France) coupled to a light microscope (Nikon, Eclipse 80i) and a Pike F-421C camera (ALLIED Vision Technologies, Stadroda, Germany) for digitalization. Masks from the different striatal subregions were drawn with the computer analysis system to ensure that appropriate comparisons were made between homologous anatomical regions. Optical densities (ODs) were measured for

each striatal region, and the mean OD was calculated with ICS FrameWork software (TRIBVN, 2.9.2 version, Châtillon, France). ODs were expressed as percentages relative to the mean optical density values obtained from the homologous regions of sham-operated animals. Only individuals displaying mean bilateral TH immunoreactivity (TH-IR) loss in the range of 50% to 85% in the dorsal striatum and less than 30% in the NAcc, were included in the analysis, as previously described (Drui et al., 2014; Favier et al., 2014). Based on these restrictive criteria, six and 13 6-OHDA lesioned rats were excluded for the within-DDT and the between-DDT experiments, respectively.

Delay Discounting Tasks

Sixteen operant chambers for rats (30 \times 24 \times 27 cm) from Med-Associates (St. Albans, VT, USA) were used. They were equipped with two retractable levers, a cue light located above each lever, a central house light, as well as a dual cup liquid receptacle (ENV-200R3AM) located between the two levers and connected through tubing (PHM-122-18) to syringe pumps



(PHM-100) for the delivery of the sucrose solution (5% or 10% w/v in tap water, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA).

Two independent delay discounting procedures were carried out on two different batches of rats: one with the delay increasing *within* session (within-DDT) and the other with the delay increasing *between* sessions (one delay at a time, between-DDT; **Figure 1B**). The two tasks are described below, and were adapted from Evenden and Ryan (1996) and Mar and Robbins (2007) and based on pilot parametric experiments. The procedures started after 1 week of food restriction. Rats were randomly assigned to one operant chamber and the lever side (left or right) assigned to the large or small reinforcer was counterbalanced across operant chambers to prevent any bias of preference. Rats were exposed to one training session each day.

Phase 1: Operant and Forced Choice Training

Each session of this phase was divided in 70 and 40 trials for the within-DDT and between-DDT experiment, respectively. When a trial started, *only one* lever was extended and the above cue-light as well as the house light were illuminated to signal the opportunity to press. If the rat pressed the extended lever within 35 s, the lever was retracted, the cue-light turned off and the small reinforcer (120 μ L of a 5% sucrose solution) delivered. After 35 s, the house light was turned off for a 20 s intertrial interval (ITI). If the rat failed to press the extended lever during the allocated 35 s period, the lever was retracted, the cue-light turned off at the beginning of the ITI, and an omission was counted.

As soon as the contingency between the instrumental response and the delivery of the small reinforcer (>85% of reinforced trials over three consecutive days) was acquired, rats were trained to acquire the other contingency whereby under

similar forced choice sessions, they were required to respond on the other lever to obtain the larger reinforcer (120 μ L of a 10% sucrose solution), until the same criteria was reached.

Phase 2: Discrimination and Free Choice Training

During this phase, rats were trained to choose between the large and the small reinforcer-associated lever, without any delay. Discrimination phase was considered as acquired when preference for the large reinforcer was above 85% during three consecutive days. As for phase 1, the trial started with the illumination of the house light (35 s long) and it is followed by a 20 s-off period signaled by the absence of light. The within- and between-session procedures are detailed below.

Within-Session

The task was divided into five blocks of 14 trials (total: 70 trials/session). Each block began with four forced choices (2 per lever) assigned in a random order, in which only one lever was extended at a time. The remaining 10 trials offered free choices during which both levers and cue-lights were extended and illuminated, respectively. Upon pressing one lever, both levers were retracted immediately and the associated reinforcer (120 μ L of a 5% or a 10% sucrose solution) delivered. Each block had the same structure.

Between-Sessions

The task started with 10 forced choices (five per lever) assigned in a random order, in which only one lever was extended at the time. Then, rats had access to 30 free choices trials (total: 40 trials/session) with both levers extended and cue-lights illuminated as for the within-session protocol. As in this procedure, only one delay per session was experienced (see “Phase 3: Delay Discounting” section), the last 3 days of the discrimination phase were used to determine the preference for the large reinforcer at the 0 s delay.

Phase 3: Delay Discounting

The same blocks and structures as in the discrimination phase were used, except that delays between lever press and the delivery of the large reinforcer varied (**Figure 1C**).

Within-Session (Figure 1B Top)

Rats underwent 10 consecutive delay discounting test sessions, in which delay between lever press and the delivery of the large reinforcer increased between each block in an ascending order (see Tedford et al., 2015 for rationale) within the session. The delays per block were set at 0, 5, 10 and 15 s respectively. The last five sessions were averaged to determine the preference for the large reinforcer in function of delay, as performance was stable across the population (<20% variability between the mean of each group across these five sessions).

Between-Sessions (Figure 1B Bottom)

The delay preceding the delivery of the large reinforcer increased every five sessions, with the delays being the same as those used in

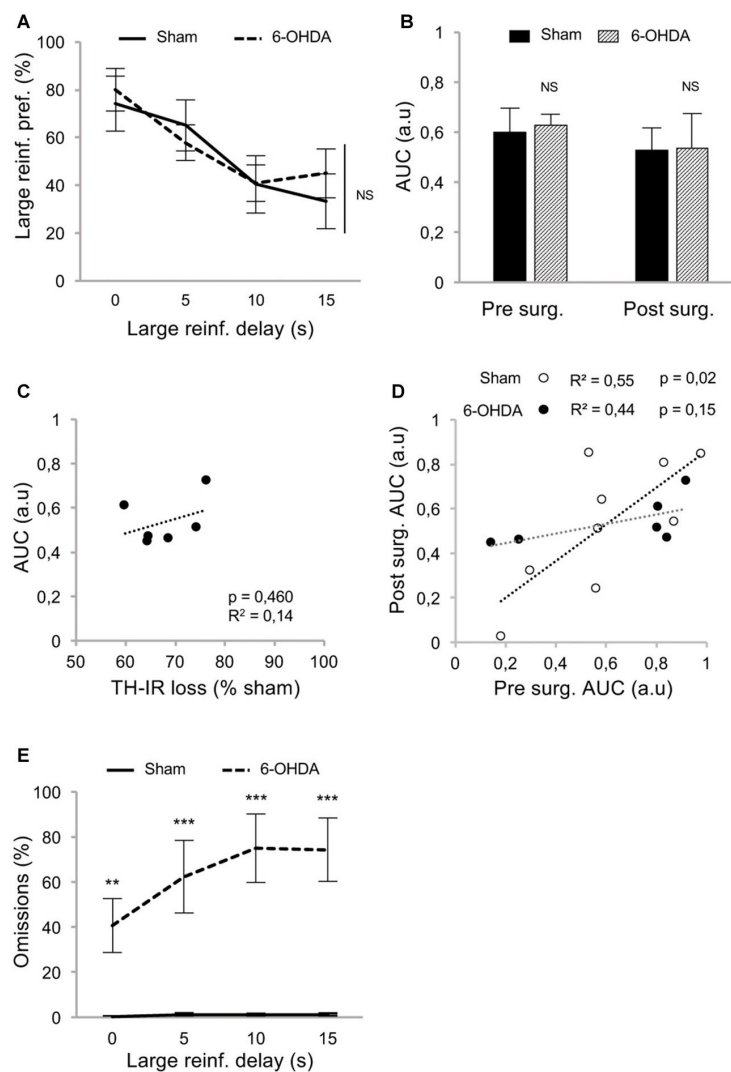
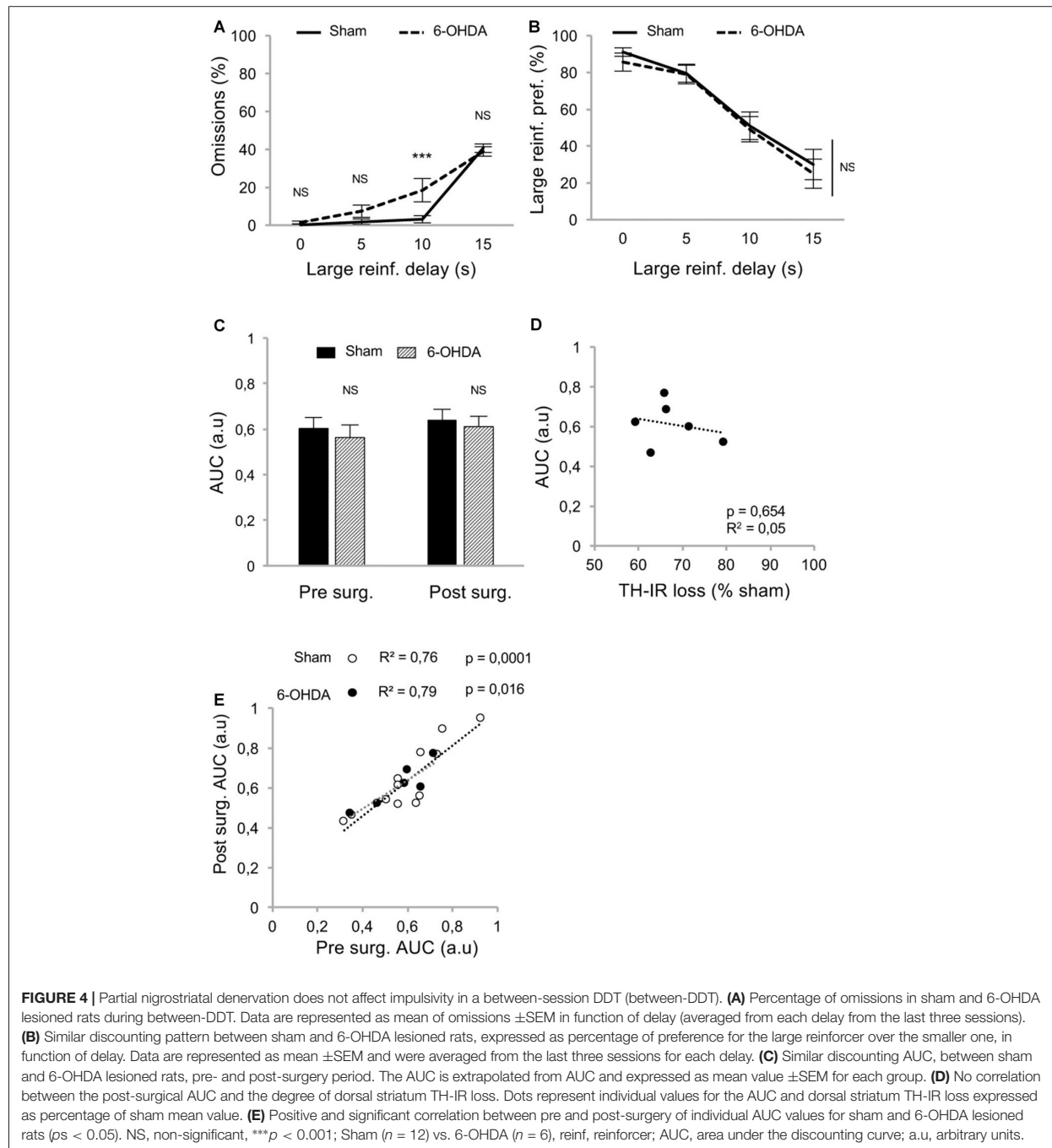


FIGURE 3 | Partial nigrostriatal denervation does not affect impulsivity in a within-session DDT (within-DDT). **(A)** Similar discounting pattern between sham and 6-OHDA lesioned rats, expressed as percentage of preference for the large reinforcer over the smaller one, in function of delay. In this procedure, rats experienced all delays in each session. Data are represented as mean \pm SEM and were averaged from the last five sessions. **(B)** Similar AUC, between sham and 6-OHDA lesioned rats, pre- and post-surgery period. The AUC is extrapolated from area under discounting curves and expressed as mean value \pm SEM for each group. **(C)** No correlation between the post-surgical AUC and the degree of dorsal striatum TH-IR loss expressed as percentage of sham mean value. Dots represent individual values for the AUC and dorsal striatum TH-IR loss. **(D)** Positive correlation between pre and post-surgery of individual AUC values for sham operated rats (empty circle) and 6-OHDA lesioned rats (full circle). Correlation is only significant for sham rats ($p < 0.05$; for 6-OHDA rats: $p = 0.15$). **(E)** 6-OHDA lesioned rats exhibited a higher percentage of omissions than sham rats during within-DDT. Data are represented as mean of omissions \pm SEM in function of delay (averaged for the last five sessions). NS, non-significant, ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; Sham ($n = 9$) vs. 6-OHDA ($n = 6$), reinf, reinforcer; AUC, area under the discounting curve; a.u., arbitrary units.

for the within-session procedure. The last three sessions for each delay were averaged to determine the preference for the large reinforcer, as performances were stable (<20% variability of the mean of each group across these three sessions).

The two DDTs were first performed before the lesion procedure in order to determine individual impulsivity traits and equilibrate the different experimental groups

(ANOVAs conducted on this pre-surgery period revealed a main effect of delay: $F_s > 10.56$, $p_s < 0.001$, but no group effect: $F_s < 0.29$, $p_s > 0.59$ and no group \times delay interaction: $F_s < 0.14$, $p_s > 0.93$). Post-surgery resumption started on phase 2 (discrimination) in order to evaluate the effect of the lesion on impulsive choice and impulsivity trait.



Data and Statistical Analyses

Data are presented as mean \pm SEM or individual datapoints. Calculation of the area under the curves (AUC) in order to measure delay discounting in each individual, were adapted from Myerson et al., 2001. Briefly, delays, and large reinforcer preference were first expressed as the proportion of their

maximum value in order to be comprised between 0 and 1. Then, the resulting discounting curve was subdivided into a series of half trapezoids, from 0 to 5 s, 5 to 10 s and 10 to 15 s. The area of each trapezoid is thus equal to the following equation: $x_2 - x_1(y_1 + y_2)/2$, where x_1 and x_2 are successive delays associated with the large reinforcer preference y_1 and y_2 ,

respectively. Thus, the area under the discounting curve is the sum of the area of the three trapezoids. In contrast to Myerson et al. (2001), the value of the delay 0 was not normalized to 100% (i.e., 1), because the current strategy is considered better to capture the reaction and adaptation of each individual to the delay with regards to their initial preference for the large reinforcer. Although we found a strong correlation between the two measures of AUC ($R^2 = 0.88$ and 0.82 for the within-session and between-sessions DDTs experiments respectively), these two calculation methods may lead to slight differences. Hence, measures of DD-AUC using the normalization described by Myerson et al. (2001), are reported in **Supplementary Figure S2**.

Data were analyzed by *t*-test or two-way repeated measure ANOVAs, using SigmaStat software (SigmaStat 4.0 2016, Systat software Inc., San Jose, USA). When indicated, *post hoc* analyses were carried out using the Student-Newman-Keuls test. Correlations were performed and analyzed with parametric linear regression approaches (Pearson product moment correlation and comparison of linear regression coefficients). Assumptions for the normality of the distributions and the homogeneity of variance were verified using the Shapiro-Wilk and Levene test, respectively. Significance for *p* values was set at $\alpha = 0.05$. Effect sizes for the ANOVAs are also reported using partial η^2 values (Levine and Hullett, 2002; Murray et al., 2015).

RESULTS

Rats were first trained in a DDT under which the delay increased progressively within each test session (within-DDT), in order to measure individuals' basal level of impulsive choice and distribute them in the various experimental groups. Rats were subsequently exposed to either sham or bilateral infusions of 6-OHDA into the SNC, which resulted in partial selective DA denervation in the dorsal striatum that relatively spared the NAcc ($68.8 \pm 2.4\%$ and $4.6 \pm 1.8\%$ loss of TH-immunolabeling, respectively, ($t_{(10)} = 21.42$, $p < 0.001$; **Figures 2A,B**). This pattern of denervation is in line with previous studies (Drui et al., 2014; Favier et al., 2014) which have demonstrated it circumvents the motor deficits frequently associated with greater or other patterns of nigrostriatal DA lesions.

At resumption of within-DDT training, all rats maintained a preference for the large reinforcer over the smaller one in absence of delay, and irrespective of the lesion (**Figure 3A**; delay 0 s), indicating that, in agreement with previous results (Drui et al., 2014), the relative reinforcing value of natural rewards was not influenced by the nigrostriatal DA denervation. This preference for the large reinforcer decreased as the delay increased (main effect of delay: $F_{(3,39)} = 9.94$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.43$; **Figure 3A**). However, this discounting effect was not exacerbated in lesioned animals (no effect of lesion: $F_{(1,39)} = 0.05$, $p = 0.83$, partial $\eta^2 = 0.006$, and no delay \times lesion interaction: $F_{(3,39)} = 0.49$, $p = 0.69$, partial $\eta^2 = 0.04$; **Figure 3A**), which led eventually to a similar AUC in both groups (no effect of lesion: $F_{(1,26)} = 0.03$, $p = 0.86$, partial $\eta^2 = 0.001$, and no period \times lesion interaction: $F_{(1,26)} = 0.01$, $p = 0.92$, partial $\eta^2 < 0.001$; **Figure 3B**; see also **Supplementary Figure S2A**). Level of impulsivity seemed not to be related to the extent of

the nigrostriatal DA denervation, as no correlation was evidenced between the percentage of TH-immunolabeling loss in the dorsal striatum and the level of impulsive choice (indexed by the AUC; **Figure 3C** and **Supplementary Figure S2B**). A positive correlation was nevertheless found between the AUC before and after surgery in sham rats (**Figure 3D**). Intriguingly, this relation significantly decreased in the 6-OHDA condition (significant difference in regression slope: $t_{(11)} = 3.35$, $p < 0.05$; **Figure 3D**), which may indicate a narrowing of the variance of this trait or a change in the strategy used to compute the delay-preference function. However, this relation as well as the differences between sham vs. lesion groups, were not found with the conventional normalization method of Myerson et al. (2001; **Supplementary Figure S2C**).

In addition, although the number of omissions displayed by the sham group remained very low in both forced- and free-choice trials and across delays (**Supplementary Figures S1A,B**, **Figure 3E**, respectively), it was considerably increased in lesioned rats, especially as the session progressed and the delay increased (for free-choice trials, main effect of the lesion: $F_{(1,39)} = 31.83$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.91$ and delay \times lesion interaction: $F_{(3,39)} = 15.75$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.55$). This increase in omissions may reflect an increased aversion to the cognitive/motivational demand when delays are introduced, which results in a delay-dependent disengagement from the task or a more general impairment in maintaining a motivated behavior over prolonged periods of time. Interestingly, a systematicity in the omissions profile was observed, as even within a block, omissions mostly occur at the end. Indeed, such SNC DA lesions have been shown to impaired the maintenance of preparatory and seeking behaviors (Magnard et al., 2016; Favier et al., 2017) and nigrostriatal DA denervation can induce profound attentional and/or cognitive deficits (Nieoullon and Coquerel, 2003; Aarts et al., 2011).

Because such a high level of omissions may have interfered with the discounting data by biasing the sampling of the choice responses by the rats, we modified the task to limit this effect. We hypothesized that testing only one delay at a time by increasing delays across sessions (between-DDT), would make each session shorter and less taxing. This new procedure was tested with another batch of rats with a similar pattern of DA denervation (**Figure 2C**). Even if lesioned rats displayed significantly higher levels of omissions than those of the sham group during forced- (**Supplementary Figures S1C,D**) and free-choice trials (main effect of lesion: $F_{(1,48)} = 5.62$, $p < 0.05$, partial $\eta^2 = 0.18$, of the delay: $F_{(3,48)} = 126.49$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.89$, and delay \times lesion interaction: $F_{(3,48)} = 5.64$, $p < 0.05$, partial $\eta^2 = 0.26$; **Figure 4A**), this effect was markedly reduced, as the difference between the groups was attributable only to performance on the 10 s delay. Even under these conditions, which controlled for the potential confounding influence of high omissions in lesioned rats, these data confirmed that the partial bilateral SNC DA lesion did not exacerbate impulsive choice (main effect of delay: $F_{(3,48)} = 54.12$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.77$, but no effect of lesion: $F_{(1,48)} = 0.20$, $p = 0.66$, partial $\eta^2 = 0.01$, or delay \times lesion interaction: $F_{(3,48)} = 0.09$, $p = 0.96$, partial $\eta^2 = 0.006$; **Figure 4B**). This was further supported by an absence

of difference between sham and lesioned rats in the AUC (no effect of lesion: $F_{(1,32)} = 0.35$, $p = 0.55$, partial $\eta^2 = 0.01$, and no period \times lesion interaction: $F_{(1,32)} = 0.19$, $p = 0.66$, partial $\eta^2 = 0.001$; **Figure 4C**; see also **Supplementary Figure S2D**) and, at the population level, by the absence of relationship between DA denervation and AUC (**Figure 4D** and **Supplementary Figure S2E**).

In addition, and in contrast with the previous experiment, the lesion did not change the correlation between pre- and post-surgery AUC, indicating no influence on impulsivity trait in individuals (no difference in regression slope: $t_{(14)} = 0.78$, $p > 0.40$; **Figure 4E**; see also **Supplementary Figure S2F**).

DISCUSSION

Using a validated 6-OHDA lesion-based rodent model that was specifically designed for the investigation of non-motor, neuropsychiatric impairments related to PD (reviewed in Cenci et al., 2015; Magnard et al., 2016), we showed that bilateral and partial denervation of the nigrostriatal DA pathway neither induced nor exacerbate impulsive choice in two different DDTs, taking into account inter-individual variability at baseline.

The AUC, was used here as an empirical objective measure of discounting behavior and impulsivity trait in rats (Myerson et al., 2001; Odum, 2011). The discounting rate k factor has hitherto been a preferred index in clinical studies to assess intertemporal choice (e.g., Milenkova et al., 2011; Al-Khaled et al., 2015). Here, AUC was preferred to the k factor as an index of impulsivity, because it better accommodates the properties of the current dataset. Indeed, calculation of the k factor derives from the slope of the discounting function and relies on the indifference point (Broos et al., 2012), which is not necessarily crossed by all rats (especially low impulsive animals) under our experimental conditions. Together with the marked inter-individual differences observed in the present study in the time course of the discounting curve a fit-for-all model could not be implemented here. Nevertheless, the strong correlations observed between AUC obtained at different time points and test phases in sham conditions, especially in the between-sessions DDT, offer further evidence that it is a relevant and reliable measure of impulsive choice for longitudinal studies, as well as a useful and alternative tool for identifying endophenotypes of impulsive choice, in rats.

Although the discounting of the larger reinforcer over increasing delays was not influenced by nigrostriatal DA denervation, its inter-individual variability was markedly decreased by the lesion in the within- but not between-DDT. Interestingly, bilateral excitotoxic lesions of the dorsal striatum have also been shown to discretely flatten delay-preference function without affecting delay discounting in a within-session design version of the task (Dunnett et al., 2012). Because this effect progressively disappeared with extensive training, it had been attributed to a decrease ability to adjust behavior to the rapid modifications of task parameters across test sessions rather than to an alteration of impulsivity *per se* (Dunnett et al., 2012). Using similar experimental conditions (e.g., food restriction, similar pattern of DA denervation), the number of

omissions drastically decreased in a between-DDT, in which the behavioral/motivational (less trials and shorter sessions) and cognitive (only one delay tested at any given time) demand, was reduced compared to a within-DDT. Consistently, Tedford et al. (2015) did not report any significant increase in omissions in another between-sessions DDT following dorsostriatal DA lesions. Together, these data suggest that nigrostriatal DA denervation may decrease the ability of the animal to properly engage in the task, and that between-session designs may be more appropriate than within-session designs to investigate the contribution of the nigrostriatal DA system to impulsive choice.

Although some clinical studies suggest a possible role of the neurodegenerative process in the development of impulsive behaviors in PD (Milenkova et al., 2011; Al-Khaled et al., 2015), conflicting results have been reported about the potential implication of a nigrostriatal DA deficit in different forms of impulsivity (Rokosik and Napier, 2012; Tedford et al., 2015; Engeln et al., 2016; Carvalho et al., 2017). This likely stems from the difficulty to disentangle an effect of nigrostriatal DA denervation on impulse control from its often dramatic effect on motor performance, alongside with the cognitive or motivational alterations potentially induced by DA lesions (Cenci et al., 2015).

Notably, it has been observed that a bilateral DA lesion of the dorsal striatum increased delay discounting in a between-session, wherein a similar range of ascending delays as the one used in the present study was applied (Tedford et al., 2015). However, substantial methodological differences between the two studies may account for these seemingly contradictory results. First, the retrograde lesion approach used in Tedford's study led to motor dysfunctions, which could have impacted the coordinated sequences of actions necessary to perform the associated chained scheduled task. In addition, the use of a dorsostriatal retrograde lesion as opposed to the SNc anterograde lesion performed in the present study may lead to a different DA denervation pattern (e.g., Cenci et al., 2015) or different underlying DA deficits and compensatory mechanisms. Tedford et al. (2015) also used intracranial self-stimulation (ICSS) as a reinforcer in order to avoid satiety and other potential issues associated with food. However, chronic ICSS itself can induce profound neuroadaptations, such as overexpression of DA D_1 receptors in the NAcc (Simon et al., 2016), a structure in which DA receptors modulate impulsive choice (Basar et al., 2010). Therefore, the increased delay discounting reported in this study may result from a direct neurobiological interaction between ICSS and the lesion.

Although the present study focuses exclusively on nigrostriatal cell loss and the emergence of impulsive choice, it should be kept in mind that other neurochemical systems, such as the serotonergic and noradrenergic systems, have been shown to be affected by the neurodegenerative processes of PD (Delaville et al., 2011; Maillet et al., 2016). Due to their implication in the control of impulsive behaviors, alteration of these two monoaminergic systems, which, in the case of noradrenaline, may even precede the degeneration of DA neurons (Delaville et al., 2011), are prone to contribute,

independently, or in conjunction with DA denervation, to the development of impulsivity in PD (Dalley and Roiser, 2012; Kehagia et al., 2014; Ye et al., 2014; Dalley and Robbins, 2017).

Nevertheless, our study provides novel insights into the contribution of the nigrostriatal DA system to impulsive choice and useful methodological considerations for future studies. It also highlights the fact that further investigations are necessary to better apprehend the potential contribution of the DA neurodegenerative process in conjunction with impulsivity trait and DRTs to the development of ICDs in PD.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

RM, J-LH, MS, DB and SC designed research. RM, YV, CC, SB and SC performed research. RM, CC and SC analyzed data. RM, DB and SC wrote the manuscript with the help of the other authors.

REFERENCES

- Aarts, E., van Holstein, M., and Cools, R. (2011). Striatal dopamine and the interface between motivation and cognition. *Front. Psychol.* 2:163. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00163
- Al-Khaled, M., Heldmann, M., Bolstorff, I., Hagenah, J., and Munte, T. F. (2015). Intertemporal choice in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21, 1330–1335. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.026
- Ansquer, S., Belin-Rauscent, A., Dugast, E., Duran, T., Benatru, I., Mar, A. C., et al. (2014). Atomoxetine decreases vulnerability to develop compulsivity in high impulsive rats. *Biol. Psychiatry* 75, 825–832. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.09.031
- Basar, K., Sesia, T., Groenewegen, H., Steinbusch, H. W., Visser-Vandewalle, V., and Temel, Y. (2010). Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog. Neurobiol.* 92, 533–557. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.08.007
- Belin, D., Mar, A. C., Dalley, J. W., Robbins, T. W., and Everitt, B. J. (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 320, 1352–1355. doi: 10.1126/science.1158136
- Broos, N., Diergaarde, L., Schoffelmeer, A. N., Pattij, T., and De Vries, T. J. (2012). Trait impulsive choice predicts resistance to extinction and propensity to relapse to cocaine seeking: a bidirectional investigation. *Neuropsychopharmacology* 37, 1377–1386. doi: 10.1038/npp.2011.323
- Carnicella, S., Drui, G., Boulet, S., Carcenac, C., Favier, M., Duran, T., et al. (2014). Implication of dopamine D3 receptor activation in the reversion of Parkinson's disease-related motivational deficits. *Transl. Psychiatry* 4:e401. doi: 10.1038/tp.2014.43
- Carvalho, M. M., Campos, F. L., Marques, M., Soares-Cunha, C., Kokras, N., Dalla, C., et al. (2017). Effect of levodopa on reward and impulsivity in a rat model of Parkinson's disease. *Front. Behav. Neurosci.* 11:145. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00145
- Cenci, M. A., Francardo, V., O'Sullivan, S. S., and Lindgren, H. S. (2015). Rodent models of impulsive-compulsive behaviors in Parkinson's disease: How far have we reached? *Neurobiol. Dis.* 82, 561–573. doi: 10.1016/j.nbd.2015.08.026
- Dagher, A., and Robbins, T. W. (2009). Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* 61, 502–510. doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.031
- Dalley, J. W., and Robbins, T. W. (2017). Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 158–171. doi: 10.1038/nrn.2017.8
- Dalley, J. W., and Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* 215, 42–58. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.065

FUNDING

This work was supported by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Association France Parkinson, Agence Nationale de la Recherche (ANR13 SAMA001401) and Grenoble Alpes University. DB is supported by an MRC programme grant (MR/N02530X/1).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Eva Martinez for technical assistance during pilot experiments for the development of the delay discounting procedure.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2018.00312/full#supplementary-material>

- Delaville, C., Deurwaerdere, P. D., and Benazzouz, A. (2011). Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front. Syst. Neurosci.* 5:31. doi: 10.3389/fnsys.2011.00031
- Drui, G., Carnicella, S., Carcenac, C., Favier, M., Bertrand, A., Boulet, S., et al. (2014). Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease. *Mol. Psychiatry* 19, 358–367. doi: 10.1038/mp.2013.3
- Dunnett, S. B., Heuer, A., Lelos, M., Brooks, S. P., and Rosser, A. E. (2012). Bilateral striatal lesions disrupt performance in an operant delayed reinforcement task in rats. *Brain Res. Bull.* 88, 251–260. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.04.002
- Engeln, M., Ansquer, S., Dugast, E., Bezard, E., Belin, D., and Fernagut, P. O. (2016). Multi-faceted impulsivity following nigral degeneration and dopamine replacement therapy. *Neuropharmacology* 109, 69–77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.05.013
- Everden, J. L., and Ryan, C. N. (1996). The pharmacology of impulsive behaviour in rats: the effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology* 128, 161–170. doi: 10.1007/s002130050121
- Favier, M., Carcenac, C., Drui, G., Vachez, Y., Boulet, S., Savasta, M., et al. (2017). Implication of dorsostriatal D3 receptors in motivational processes: a potential target for neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 7:41589. doi: 10.1038/srep41589
- Favier, M., Duran, T., Carcenac, C., Drui, G., Savasta, M., and Carnicella, S. (2014). Pramipexole reverses Parkinson's disease-related motivational deficits in rats. *Mov. Disord.* 29, 912–920. doi: 10.1002/mds.25837
- Houeto, J. L., Magnard, R., Dalley, J. W., Belin, D., and Carnicella, S. (2016). Trait impulsivity and anhedonia: two gateways for the development of impulse control disorders in Parkinson's disease? *Front. Psychiatry* 7:91. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00091
- Kehagia, A. A., Housden, C. R., Regenthal, R., Barker, R. A., Muller, U., Rowe, J., et al. (2014). Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain* 137, 1986–1997. doi: 10.1093/brain/awu117
- Levine, T. R., and Hullett, C. R. (2002). Eta squared, partial eta squared and misreporting of effect size in communication research. *Hum. Commu. Res.* 28, 612–625. doi: 10.1093/hcr/28.4.612
- Magnard, R., Vachez, Y., Carcenac, C., Krack, P., David, O., Savasta, M., et al. (2016). What can rodent models tell us about apathy and associated neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease? *Transl. Psychiatry* 6:e753. doi: 10.1038/tp.2016.17
- Maillet, A., Krack, P., Lhommee, E., Metereau, E., Klinger, H., Favre, E., et al. (2016). The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in *de novo* Parkinson's disease. *Brain* 139, 2486–2502. doi: 10.1093/brain/aww162

- Mar, A. C., and Robbins, T. W. (2007). Delay discounting and impulsive choice in the rat. *Curr. Protoc. Neurosci.* 39, 8.22.1–8.22.18. doi: 10.1002/0471142301.ns0822s39
- Milenkova, M., Mohammadi, B., Kollwe, K., Schrader, C., Fellbrich, A., Wittfoth, M., et al. (2011). Intertemporal choice in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26, 2004–2010. doi: 10.1002/mds.23756
- Murray, J. E., Belin-Rauscent, A., Simon, M., Giuliano, C., Benoit-Marand, M., Everitt, B. J., et al. (2015). Basolateral and central amygdala differentially recruit and maintain dorsolateral striatum-dependent cocaine-seeking habits. *Nat. Commun.* 6:10088. doi: 10.1038/ncomms10088
- Myerson, J., Green, L., and Warusawitharana, M. (2001). Area under the curve as a measure of discounting. *J. Exp. Anal. Behav.* 76, 235–243. doi: 10.1901/jeab.2001.76-235
- Nieoullon, A., and Coquerel, A. (2003). Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr. Opin. Neurol.* 16 Suppl 2, S3–S9. doi: 10.1097/00019052-200312002-00002
- Odum, A. L. (2011). Delay discounting: I'm a k, you're a k. *J. Exp. Anal. Behav.* 96, 427–439. doi: 10.1901/jeab.2011.96-423
- Paxinos, G., and Watson, C. (1998). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego, CA: Elsevier Academic Press.
- Rokosik, S. L., and Napier, T. C. (2012). Pramipexole-induced increased probabilistic discounting: comparison between a rodent model of Parkinson's disease and controls. *Neuropsychopharmacology* 37, 1397–1408. doi: 10.1038/npp.2011.325
- Samii, A., Nutt, J. G., and Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet* 363, 1783–1793. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16305-8
- Sierra, M., Carnicella, S., Strafella, A. P., Bichon, A., Lhomme, E., Castrioto, A., et al. (2015). Apathy and impulse control disorders: yin and yang of dopamine dependent behaviors. *J. Parkinsons. Dis.* 5, 625–636. doi: 10.3233/jpd-150535
- Simon, M. J., Higuera-Matas, A., Roura-Martinez, D., Ucha, M., Santos-Toscano, R., Garcia-Lecumberri, C., et al. (2016). Changes in D1 but not D2 dopamine or mu-opioid receptor expression in limbic and motor structures after lateral hypothalamus electrical self-stimulation: A quantitative autoradiographic study. *Neurobiol. Learn Mem.* 127, 17–26. doi: 10.1016/j.nlm.2015.11.007
- Sinha, N., Manohar, S., and Husain, M. (2013). Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychol.* 7, 255–283. doi: 10.1111/jnp.12013
- Tang, J., and Strafella, A. P. (2012). The frontostriatal circuitry and behavioral complications in PD. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18 Suppl 1, S104–S106. doi: 10.1016/s1353-8020(11)70033-5
- Tedford, S. E., Persons, A. L., and Napier, T. C. (2015). Dopaminergic lesions of the dorsolateral striatum in rats increase delay discounting in an impulsive choice task. *PLoS One* 10:e0122063. doi: 10.1371/journal.pone.0122063
- Voon, V., and Dalley, J. W. (2011). Parkinson disease: impulsive choice-Parkinson disease and dopaminergic therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 541–542. doi: 10.1038/nrneurol.2011.139
- Voon, V., Fernagut, P. O., Wickens, J., Baunez, C., Rodriguez, M., Pavon, N., et al. (2009). Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet. Neurol.* 8, 1140–1149. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70287-x
- Voon, V., Mehta, A. R., and Hallett, M. (2011). Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr. Opin. Neurol.* 24, 324–330. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283489687
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., et al. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 67, 589–595. doi: 10.1001/archneurol.2010.65
- Ye, Z., Altna, E., Nombela, C., Housden, C. R., Maxwell, H., Rittman, T., et al. (2014). Selective serotonin reuptake inhibition modulates response inhibition in Parkinson's disease. *Brain* 137, 1145–1155. doi: 10.1093/brain/awu032

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

Copyright © 2018 Magnard, Vachez, Carcenac, Boulet, Houeto, Savasta, Belin and Carnicella. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

BIBLIOGRAPHIE

A

- Aarsland, D., Bronnick, K., Alves, G., Tysnes, O.B., Pedersen, K.F., Ehrt, U., and Larsen, J.P. (2009a). The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 928-930.
- Aarsland, D., Larsen, J.P., Lim, N.G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., and Cummings, J.L. (1999). Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67, 492-496.
- Aarsland, D., Marsh, L., and Schrag, A. (2009b). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24, 2175-2186.
- Aarsland, D., Pahlhagen, S., Ballard, C.G., Ehrt, U., and Svenningsson, P. (2011). Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 8, 35-47.
- Aarts, E., Helmich, R.C., Janssen, M.J., Oyen, W.J., Bloem, B.R., and Cools, R. (2012). Aberrant reward processing in Parkinson's disease is associated with dopamine cell loss. *Neuroimage* 59, 3339-3346.
- Aarts, E., van Holstein, M., and Cools, R. (2011). Striatal Dopamine and the Interface between Motivation and Cognition. *Front Psychol* 2, 163.
- Abela, A.R., Dougherty, S.D., Fagen, E.D., Hill, C.J., and Chudasama, Y. (2013). Inhibitory control deficits in rats with ventral hippocampal lesions. *Cereb Cortex* 23, 1396-1409.
- Aberman, J.E., and Salamone, J.D. (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions make rats more sensitive to high ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience* 92, 545-552.
- Aberman, J.E., Ward, S.J., and Salamone, J.D. (1998). Effects of dopamine antagonists and accumbens dopamine depletions on time-constrained progressive-ratio performance. *Pharmacol Biochem Behav* 61, 341-348.
- Acheson, A., Farrar, A.M., Patak, M., Hausknecht, K.A., Kieres, A.K., Choi, S., de Wit, H., and Richards, J.B. (2006). Nucleus accumbens lesions decrease sensitivity to rapid changes in the delay to reinforcement. *Behav Brain Res* 173, 217-228.
- Adamantidis, A.R., Tsai, H.C., Boutrel, B., Zhang, F., Stuber, G.D., Budygin, E.A., Tourino, C., Bonci, A., Deisseroth, K., and de Lecea, L. (2011). Optogenetic interrogation of dopaminergic modulation of the multiple phases of reward-seeking behavior. *J Neurosci* 31, 10829-10835.
- Adams, D. (1981). INSTRUMENTAL RESPONDING FOLLOWING REINFORCER DEVALUATION. *Quarterly journal of experimental psychology* 33, 109-121.
- Adams, W.K., Vonder Haar, C., Tremblay, M., Cocker, P.J., Silveira, M.M., Kaur, S., Baunez, C., and Winstanley, C.A. (2017). Deep-Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Selectively Decreases Risky Choice in Risk-Preferring Rats. *eNeuro* 4.
- Adriani, W., Boyer, F., Gioiosa, L., Macri, S., Dreyer, J.L., and Laviola, G. (2009). Increased impulsive behavior and risk proneness following lentivirus-mediated dopamine transporter over-expression in rats' nucleus accumbens. *Neuroscience* 159, 47-58.
- Agid, Y. (1989). [Parkinson's disease: some physiopathologic aspects and clinical practice]. *Rev Prat* 39, 641-646.

- Agid, Y., Ruberg, M., Dubois, B., and Javoy Agid, F. (1984a). Biochemical substrates of mental disturbances in Parkinson's disease. <None Specified>, 211-218.
- Agid, Y., Ruberg, M., Dubois, B., and Javoy-Agid, F. (1984b). Biochemical substrates of mental disturbances in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 40, 211-218.
- Agnoli, L., and Carli, M. (2011). Synergistic interaction of dopamine D(1) and glutamate N-methyl-D-aspartate receptors in the rat dorsal striatum controls attention. *Neuroscience* 185, 39-49.
- Ahn, J.H., McAvoy, T., Rakhilin, S.V., Nishi, A., Greengard, P., and Nairn, A.C. (2007a). Protein kinase A activates protein phosphatase 2A by phosphorylation of the B56delta subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 2979-2984.
- Ahn, J.H., Sung, J.Y., McAvoy, T., Nishi, A., Janssens, V., Goris, J., Greengard, P., and Nairn, A.C. (2007b). The B⁵⁶/PR72 subunit mediates Ca²⁺-dependent dephosphorylation of DARPP-32 by protein phosphatase 2A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 9876-9881.
- Ainslie, G. (1975). Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychol Bull* 82, 463-496.
- Aizman, O., Brismar, H., Uhlen, P., Zettergren, E., Levey, A.I., Forssberg, H., Greengard, P., and Aperia, A. (2000). Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nat Neurosci* 3, 226-230.
- Al-Khaled, M., Heldmann, M., Bolstorff, I., Hagenah, J., and Munte, T.F. (2015). Intertemporal choice in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 1330-1335.
- Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12, 366-375.
- Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1995). The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 18, 63-64.
- Alcaraz, F., Marchand, A.R., Courtand, G., Coutureau, E., and Wolff, M. (2016). Parallel inputs from the mediodorsal thalamus to the prefrontal cortex in the rat. *Eur J Neurosci* 44, 1972-1986.
- Aleksandrova, L.R., Creed, M.C., Fletcher, P.J., Lobo, D.S., Hamani, C., and Nobrega, J.N. (2013). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus increases premature responding in a rat gambling task. *Behav Brain Res* 245, 76-82.
- Alexander, G.E., and Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13, 266-271.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357-381.
- Almanzar, S., Zapata-Vega, M.I., and Raya, J.A. (2013). Dopamine agonist-induced impulse control disorders in a patient with prolactinoma. *Psychosomatics* 54, 387-391.
- Altar, C.A., and Hauser, K. (1987). Topography of substantia nigra innervation by D1 receptor-containing striatal neurons. *Brain Res* 410, 1-11.
- Ambermoon, P., Carter, A., Hall, W.D., Dissanayaka, N.N., and O'Sullivan, J.D. (2011). Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease receiving dopamine replacement therapy: evidence and implications for the addictions field. *Addiction* 106, 283-293.
- Angulo, J.A., Coirini, H., Ledoux, M., and Schumacher, M. (1991). Regulation by dopaminergic neurotransmission of dopamine D2 mRNA and receptor levels in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Brain Res Mol Brain Res* 11, 161-166.

- Ansquer, S., Belin-Rauscent, A., Dugast, E., Duran, T., Benatru, I., Mar, A.C., Houeto, J.L., and Belin, D. (2014). Atomoxetine decreases vulnerability to develop compulsivity in high impulsive rats. *Biol Psychiatry* 75, 825-832.
- Antonelli, F., Ko, J.H., Miyasaki, J., Lang, A.E., Houle, S., Valzania, F., Ray, N.J., and Strafella, A.P. (2014). Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. *Hum Brain Mapp* 35, 2499-2506.
- Antonelli, F., Ray, N., and Strafella, A.P. (2011). Impulsivity and Parkinson's disease: more than just disinhibition. *J Neurol Sci* 310, 202-207.
- APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn (Washington, DC: American Psychiatric Association,).
- Aracil-Bolanos, I., and Strafella, A.P. (2016). Molecular imaging and neural networks in impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 22 Suppl 1, S101-105.
- Ardouin, C., Chereau, I., Llorca, P.M., Lhomme, E., Durif, F., Pollak, P., and Krack, P. (2009). [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 165, 845-856.
- Ariano, M.A., and Sibley, D.R. (1994). Dopamine receptor distribution in the rat CNS: elucidation using anti-peptide antisera directed against D1A and D3 subtypes. *Brain Res* 649, 95-110.
- Ariano, M.A., Wang, J., Noblett, K.L., Larson, E.R., and Sibley, D.R. (1997a). Cellular distribution of the rat D1B receptor in central nervous system using anti-receptor antisera. *Brain Res* 746, 141-150.
- Ariano, M.A., Wang, J., Noblett, K.L., Larson, E.R., and Sibley, D.R. (1997b). Cellular distribution of the rat D4 dopamine receptor protein in the CNS using anti-receptor antisera. *Brain Res* 752, 26-34.
- Armbruster, B.N., Li, X., Pausch, M.H., Herlitze, S., and Roth, B.L. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potentially activated by an inert ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 5163-5168.
- Auclair, A.L., Besnard, J., Newman-Tancredi, A., and Depoortere, R. (2009). The five choice serial reaction time task: comparison between Sprague-Dawley and Long-Evans rats on acquisition of task, and sensitivity to phencyclidine. *Pharmacol Biochem Behav* 92, 363-369.

B

- Baarendse, P.J., and Vanderschuren, L.J. (2012). Dissociable effects of monoamine reuptake inhibitors on distinct forms of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 219, 313-326.
- Bailey, M.R., Simpson, E.H., and Balsam, P.D. (2016). Neural substrates underlying effort, time, and risk-based decision making in motivated behavior. *Neurobiol Learn Mem* 133, 233-256.
- Baker, P.M., Jhou, T., Li, B., Matsumoto, M., Mizumori, S.J., Stephenson-Jones, M., and Vicentic, A. (2016). The Lateral Habenula Circuitry: Reward Processing and Cognitive Control. *J Neurosci* 36, 11482-11488.

- Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A.M., Hamani, C., Boulinguez, P., Pellecchia, G., Houle, S., Poon, Y.Y., Lang, A.E., *et al.* (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol* 66, 817-824.
- Balleine, B.W., and Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37, 407-419.
- Ballion, B., Frenois, F., Zold, C.L., Chetrit, J., Murer, M.G., and Gonon, F. (2009). D2 receptor stimulation, but not D1, restores striatal equilibrium in a rat model of Parkinsonism. *Neurobiol Dis* 35, 376-384.
- Bancos, I., Nannenga, M.R., Bostwick, J.M., Silber, M.H., Erickson, D., and Nippoldt, T.B. (2014). Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 80, 863-868.
- Banko, J.L., Merhav, M., Stern, E., Sonenberg, N., Rosenblum, K., and Klann, E. (2007). Behavioral alterations in mice lacking the translation repressor 4E-BP2. *Neurobiol Learn Mem* 87, 248-256.
- Banko, J.L., Poulin, F., Hou, L., DeMaria, C.T., Sonenberg, N., and Klann, E. (2005). The translation repressor 4E-BP2 is critical for eIF4F complex formation, synaptic plasticity, and memory in the hippocampus. *J Neurosci* 25, 9581-9590.
- Barak, S., Ben Hamida, S., Quinn, Y., Neasta, J., Kharazia, V., Janak, P.H., and Ron, D. (2013). Disruption of alcohol-related memories by mTORC1 inhibition prevents relapse. *Nature Neuroscience* 16, 1111-1117.
- Bari, A., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2008). The application of the 5-choice serial reaction time task for the assessment of visual attentional processes and impulse control in rats. *Nat Protoc* 3, 759-767.
- Barker, D.J., Root, D.H., Zhang, S., and Morales, M. (2016). Multiplexed neurochemical signaling by neurons of the ventral tegmental area. *J Chem Neuroanat* 73, 33-42.
- Barone, P. (2010). Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol* 17, 364-376.
- Barone, P., Poewe, W., Albrecht, S., Debieuvre, C., Massey, D., Rascol, O., Tolosa, E., and Weintraub, D. (2010). Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 9, 573-580.
- Barone, P., Scarzella, L., Marconi, R., Antonini, A., Morgante, L., Bracco, F., Zappia, M., and Musch, B. (2006). Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 253, 601-607.
- Barrus, M.M., and Winstanley, C.A. (2016). Dopamine D3 Receptors Modulate the Ability of Win-Paired Cues to Increase Risky Choice in a Rat Gambling Task. *J Neurosci* 36, 785-794.
- Basar, K., Sesia, T., Groenewegen, H., Steinbusch, H.W., Visser-Vandewalle, V., and Temel, Y. (2010). Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol* 92, 533-557.
- Basso, M.A., and May, P.J. (2017). Circuits for Action and Cognition: A View from the Superior Colliculus. *Annu Rev Vis Sci* 3, 197-226.
- Bastiaens, J., Dorfman, B.J., Christos, P.J., and Nirenberg, M.J. (2013). Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 28, 327-333.

- Bastide, M.F., Meissner, W.G., Picconi, B., Fasano, S., Fernagut, P.O., and Feyder, M. (2015). Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 132, 96-168.
- Baunez, C., and Robbins, T.W. (1997). Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *Eur J Neurosci* 9, 2086-2099.
- Bearn, J., Evans, A., Kelleher, M., Turner, K., and Lees, A. (2004). Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 76, 305-310.
- Beaulieu, J.M., Del'guidice, T., Sotnikova, T.D., Lemasson, M., and Gainetdinov, R.R. (2011). Beyond cAMP: The Regulation of Akt and GSK3 by Dopamine Receptors. *Front Mol Neurosci* 4, 38.
- Beaulieu, J.M., and Gainetdinov, R.R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 63, 182-217.
- Beaulieu, J.M., Sotnikova, T.D., Marion, S., Lefkowitz, R.J., Gainetdinov, R.R., and Caron, M.G. (2005). An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell* 122, 261-273.
- Beaulieu, J.M., Sotnikova, T.D., Yao, W.D., Kockeritz, L., Woodgett, J.R., Gainetdinov, R.R., and Caron, M.G. (2004). Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 5099-5104.
- Beaulieu, J.M., Tirota, E., Sotnikova, T.D., Masri, B., Salahpour, A., Gainetdinov, R.R., Borrelli, E., and Caron, M.G. (2007). Regulation of Akt signaling by D2 and D3 dopamine receptors in vivo. *J Neurosci* 27, 881-885.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., and Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Damasio, A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 275, 1293-1295.
- Beckley, J.T., Laguesse, S., Phamluong, K., Morisot, N., Wegner, S.A., and Ron, D. (2016). The First Alcohol Drink Triggers mTORC1-Dependent Synaptic Plasticity in Nucleus Accumbens Dopamine D1 Receptor Neurons. *The Journal of Neuroscience* 36, 701-713.
- Beckstead, R.M., Domesick, V.B., and Nauta, W.J. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res* 175, 191-217.
- Beckstead, R.M., and Kersey, K.S. (1985). Immunohistochemical demonstration of differential substance P-, met-enkephalin-, and glutamic-acid-decarboxylase-containing cell body and axon distributions in the corpus striatum of the cat. *J Comp Neurol* 232, 481-498.
- Belin, D., Deroche-Gamonet, V., and Jaber, M. (2007). Cocaine-induced sensitization is associated with altered dynamics of transcriptional responses of the dopamine transporter, tyrosine hydroxylase, and dopamine D2 receptors in C57Bl/6J mice. *Psychopharmacology (Berl)* 193, 567-578.
- Belin, D., Mar, A.C., Dalley, J.W., Robbins, T.W., and Everitt, B.J. (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 320, 1352-1355.
- Belin-Rauscent, A., Daniel, M.L., Puaud, M., Jupp, B., Sawiak, S., Howett, D., McKenzie, C., Caprioli, D., Besson, M., Robbins, T.W., *et al.* (2016). From impulses to maladaptive actions: the insula is a neurobiological gate for the development of compulsive behavior. *Mol Psychiatry* 21, 491-499.

- Bentivoglio, A.R., and Morelli, M. (2005). The organization and circuits of mesencephalicdopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain. In *Handbook of Chemical neuroanatomy*, S.B. Dunnett, A.R. Bentivoglio, A. Bjorklund, and B. Hokfelt, eds. (Elsevier).
- Berendse, H.W., Galis-de Graaf, Y., and Groenewegen, H.J. (1992). Topographical organization and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *J Comp Neurol* *316*, 314-347.
- Berg, D., Postuma, R.B., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G., Joseph, L., *et al.* (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* *30*, 1600-1611.
- Bergson, C., Mrzljak, L., Lidow, M.S., Goldman-Rakic, P.S., and Levenson, R. (1995a). Characterization of subtype-specific antibodies to the human D5 dopamine receptor: studies in primate brain and transfected mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* *92*, 3468-3472.
- Bergson, C., Mrzljak, L., Smiley, J.F., Pappy, M., Levenson, R., and Goldman-Rakic, P.S. (1995b). Regional, cellular, and subcellular variations in the distribution of D1 and D5 dopamine receptors in primate brain. *J Neurosci* *15*, 7821-7836.
- Berke, J.D. (2018). What does dopamine mean? *Nat Neurosci* *21*, 787-793.
- Berridge, K.C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* *191*, 391-431.
- Berridge, K.C., and Kringelbach, M.L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron* *86*, 646-664.
- Berridge, K.C., Venier, I.L., and Robinson, T.E. (1989). Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behav Neurosci* *103*, 36-45.
- Berridge, M.J. (2009). Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim Biophys Acta* *1793*, 933-940.
- Bertran-Gonzalez, J., Bosch, C., Maroteaux, M., Matamalas, M., Herve, D., Valjent, E., and Girault, J.A. (2008). Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *J Neurosci* *28*, 5671-5685.
- Bertran-Gonzalez, J., Hakansson, K., Borgkvist, A., Irinopoulou, T., Brami-Cherrier, K., Usiello, A., Greengard, P., Herve, D., Girault, J.A., Valjent, E., *et al.* (2009). Histone H3 phosphorylation is under the opposite tonic control of dopamine D2 and adenosine A2A receptors in striatopallidal neurons. *Neuropsychopharmacology* *34*, 1710-1720.
- Bertran-Gonzalez, J., Herve, D., Girault, J.A., and Valjent, E. (2010). What is the Degree of Segregation between Striatonigral and Striatopallidal Projections? *Front Neuroanat* *4*.
- Besson, M., Belin, D., McNamara, R., Theobald, D.E., Castel, A., Beckett, V.L., Crittenden, B.M., Newman, A.H., Everitt, B.J., Robbins, T.W., *et al.* (2010). Dissociable control of impulsivity in rats by dopamine d2/3 receptors in the core and shell subregions of the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* *35*, 560-569.
- Besson, M., Pelloux, Y., Dilleen, R., Theobald, D.E., Lyon, A., Belin-Rauscent, A., Robbins, T.W., Dalley, J.W., Everitt, B.J., and Belin, D. (2013). Cocaine modulation of frontostriatal expression of Zif268, D2, and 5-HT2c receptors in high and low impulsive rats. *Neuropsychopharmacology* *38*, 1963-1973.

- Beste, C., Saft, C., Andrich, J., Muller, T., Gold, R., and Falkenstein, M. (2007). Time processing in Huntington's disease: a group-control study. *PLoS One* 2, e1263.
- Bezzina, G., Cheung, T.H., Asgari, K., Hampson, C.L., Body, S., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., Deakin, J.F., and Anderson, I.M. (2007). Effects of quinolinic acid-induced lesions of the nucleus accumbens core on inter-temporal choice: a quantitative analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 195, 71-84.
- Bezzina, G., Cheung, T.H., Body, S., Deakin, J.F., Anderson, I.M., Bradshaw, C.M., and Szabadi, E. (2009). Quantitative analysis of the effect of lesions of the subthalamic nucleus on intertemporal choice: further evidence for enhancement of the incentive value of food reinforcers. *Behav Pharmacol* 20, 437-446.
- Bibb, J.A., Snyder, G.L., Nishi, A., Yan, Z., Meijer, L., Fienberg, A.A., Tsai, L.H., Kwon, Y.T., Girault, J.A., Czernik, A.J., *et al.* (1999). Phosphorylation of DARPP-32 by Cdk5 modulates dopamine signalling in neurons. *Nature* 402, 669-671.
- Biever, A., Boubaker-Vitre, J., Cutando, L., Gracia-Rubio, I., Costa-Mattioli, M., Puighermanal, E., and Valjent, E. (2017). Repeated Exposure to D-Amphetamine Decreases Global Protein Synthesis and Regulates the Translation of a Subset of mRNAs in the Striatum. *Front Mol Neurosci* 9.
- Biever, A., Valjent, E., and Puighermanal, E. (2015a). Ribosomal Protein S6 Phosphorylation in the Nervous System: From Regulation to Function. *Front Mol Neurosci* 8.
- Biever, A., Valjent, E., and Puighermanal, E. (2015b). Ribosomal Protein S6 Phosphorylation in the Nervous System: From Regulation to Function. *Front Mol Neurosci* 8, 75.
- Billieux, J., Rochat, L., and van der Linden, M. (2014). L'impulsivité: ses facettes, son évaluation et son expression clinique.
- Birkmayer, W., and Hornykiewicz, O. (1961). [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]. *Wien Klin Wochenschr* 73, 787-788.
- Birrell, J.M., and Brown, V.J. (2000). Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *J Neurosci* 20, 4320-4324.
- Bissonette, G.B., Martins, G.J., Franz, T.M., Harper, E.S., Schoenbaum, G., and Powell, E.M. (2008). Double dissociation of the effects of medial and orbital prefrontal cortical lesions on attentional and affective shifts in mice. *J Neurosci* 28, 11124-11130.
- Bjorklund, A., and Dunnett, S.B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 30, 194-202.
- Bock, R., Shin, J.H., Kaplan, A.R., Dobi, A., Markey, E., Kramer, P.F., Gremel, C.M., Christensen, C.H., Adrover, M.F., and Alvarez, V.A. (2013). Strengthening the accumbal indirect pathway promotes resilience to compulsive cocaine use. *Nat Neurosci* 16, 632-638.
- Boekhoudt, L., Voets, E.S., Flores-Dourojeanni, J.P., Luijendijk, M.C., Vanderschuren, L.J., and Adan, R.A. (2017). Chemogenetic Activation of Midbrain Dopamine Neurons Affects Attention, but not Impulsivity, in the Five-Choice Serial Reaction Time Task in Rats. *Neuropsychopharmacology* 42, 1315-1325.
- Boekhoudt, L., Wijbrans, E.C., Man, J.H.K., Luijendijk, M.C.M., de Jong, J.W., van der Plasse, G., Vanderschuren, L., and Adan, R.A.H. (2018). Enhancing excitability of dopamine neurons promotes motivational behaviour through increased action initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 28, 171-184.
- Boender, A.J., de Jong, J.W., Boekhoudt, L., Luijendijk, M.C., van der Plasse, G., and Adan, R.A. (2014). Combined use of the canine adenovirus-2 and DREADD-technology to activate specific neural pathways in vivo. *PLoS One* 9, e95392.

- Boileau, I., Dagher, A., Leyton, M., Welfeld, K., Booij, L., Diksic, M., and Benkelfat, C. (2007). Conditioned dopamine release in humans: a positron emission tomography [11C]raclopride study with amphetamine. *J Neurosci* 27, 3998-4003.
- Boileau, I., Guttman, M., Rusjan, P., Adams, J.R., Houle, S., Tong, J., Hornykiewicz, O., Furukawa, Y., Wilson, A.A., Kapur, S., *et al.* (2009). Decreased binding of the D3 dopamine receptor-preferring ligand [11C]-(+)-PHNO in drug-naive Parkinson's disease. *Brain* 132, 1366-1375.
- Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.A., and Bevan, M.D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 196 (Pt 4), 527-542.
- Bolam, J.P., and Smith, Y. (1990). The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat. *Brain Res* 529, 57-78.
- Bolam, J.P., and Smith, Y. (1992). The striatum and the globus pallidus send convergent synaptic inputs onto single cells in the entopeduncular nucleus of the rat: a double anterograde labelling study combined with postembedding immunocytochemistry for GABA. *J Comp Neurol* 321, 456-476.
- Bolan, E.A., Kivell, B., Jaligam, V., Oz, M., Jayanthi, L.D., Han, Y., Sen, N., Urizar, E., Gomes, I., Devi, L.A., *et al.* (2007). D2 receptors regulate dopamine transporter function via an extracellular signal-regulated kinases 1 and 2-dependent and phosphoinositide 3 kinase-independent mechanism. *Mol Pharmacol* 71, 1222-1232.
- Bonito-Oliva, A., Pallottino, S., Bertran-Gonzalez, J., Girault, J.A., Valjent, E., and Fisone, G. (2013). Haloperidol promotes mTORC1-dependent phosphorylation of ribosomal protein S6 via dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa and inhibition of protein phosphatase-1. *Neuropharmacology* 72, 197-203.
- Bostwick, J.M., Hecksel, K.A., Stevens, S.R., Bower, J.H., and Ahlskog, J.E. (2009). Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc* 84, 310-316.
- Boulougouris, V., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2007). Effects of orbitofrontal, infralimbic and prelimbic cortical lesions on serial spatial reversal learning in the rat. *Behav Brain Res* 179, 219-228.
- Bouthenet, M.L., Souil, E., Martres, M.P., Sokoloff, P., Giros, B., and Schwartz, J.C. (1991). Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Res* 564, 203-219.
- Boyson, S.J., McGonigle, P., and Molinoff, P.B. (1986). Quantitative autoradiographic localization of the D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain. *J Neurosci* 6, 3177-3188.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H., and Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318, 121-134.
- Brami-Cherrier, K., Valjent, E., Herve, D., Darragh, J., Corvol, J.C., Pages, C., Arthur, S.J., Girault, J.A., and Caboche, J. (2005). Parsing molecular and behavioral effects of cocaine in mitogen- and stress-activated protein kinase-1-deficient mice. *J Neurosci* 25, 11444-11454.
- Brancaccio, M., Enoki, R., Mazuski, C.N., Jones, J., Evans, J.A., and Azzi, A. (2014). Network-mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back. *J Neurosci* 34, 15192-15199.

- Brand, M., Labudda, K., Kalbe, E., Hilker, R., Emmans, D., Fuchs, G., Kessler, J., and Markowitsch, H.J. (2004). Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 15, 77-85.
- Brand, M., Labudda, K., and Markowitsch, H.J. (2006). Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Netw* 19, 1266-1276.
- Brand, M., Recknor, E.C., Grabenhorst, F., and Bechara, A. (2007). Decisions under ambiguity and decisions under risk: correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *J Clin Exp Neuropsychol* 29, 86-99.
- Broen, M.P., Narayan, N.E., Kuijf, M.L., Dissanayaka, N.N., and Leentjens, A.F. (2016). Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 31, 1125-1133.
- Brog, J.S., Salyapongse, A., Deutch, A.Y., and Zahm, D.S. (1993). The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *J Comp Neurol* 338, 255-278.
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2010a). Distinct tonic and phasic anticipatory activity in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron* 67, 144-155.
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2010b). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 68, 815-834.
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M., Nakahara, H., and Hikosaka, O. (2010c). Multiple timescales of memory in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron* 67, 499-510.
- Broos, N., Diergaarde, L., Schoffelmeer, A.N., Pattij, T., and De Vries, T.J. (2012a). Trait impulsive choice predicts resistance to extinction and propensity to relapse to cocaine seeking: a bidirectional investigation. *Neuropsychopharmacology* 37, 1377-1386.
- Broos, N., Schmaal, L., Wiskerke, J., Kosteljik, L., Lam, T., Stoop, N., Weierink, L., Ham, J., de Geus, E.J., Schoffelmeer, A.N., *et al.* (2012b). The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. *PLoS One* 7, e36781.
- Brown, L.L., Smith, D.M., and Goldbloom, L.M. (1998). Organizing principles of cortical integration in the rat neostriatum: corticostriate map of the body surface is an ordered lattice of curved laminae and radial points. *J Comp Neurol* 392, 468-488.
- Brown, M.T., Tan, K.R., O'Connor, E.C., Nikonenko, I., Muller, D., and Luscher, C. (2012). Ventral tegmental area GABA projections pause accumbal cholinergic interneurons to enhance associative learning. *Nature* 492, 452-456.
- Brown, R.G., and Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 23, 412-417.
- Buhusi, C.V., and Meck, W.H. (2002). Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. *Behav Neurosci* 116, 291-297.
- Buhusi, C.V., and Meck, W.H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 6, 755-765.
- Bunzow, J.R., Van Tol, H.H., Grandy, D.K., Albert, P., Salon, J., Christie, M., Machida, C.A., Neve, K.A., and Civelli, O. (1988). Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. *Nature* 336, 783-787.

- Burke, C.J., and Tobler, P.N. (2016). Time, Not Size, Matters for Striatal Reward Predictions to Dopamine. *Neuron* *91*, 8-11.
- Burke, D.A., Rotstein, H.G., and Alvarez, V.A. (2017). Striatal Local Circuitry: A New Framework for Lateral Inhibition. *Neuron* *96*, 267-284.

C

- Cahill, E., Pascoli, V., Trifilieff, P., Savoldi, D., Kappes, V., Luscher, C., Caboche, J., and Vanhoutte, P. (2014a). D1R/GluN1 complexes in the striatum integrate dopamine and glutamate signalling to control synaptic plasticity and cocaine-induced responses. *Mol Psychiatry* *19*, 1295-1304.
- Cahill, E., Salery, M., Vanhoutte, P., and Caboche, J. (2014b). Convergence of dopamine and glutamate signaling onto striatal ERK activation in response to drugs of abuse. *Front Pharmacol* *4*, 172.
- Calabresi, P., Ghiglieri, V., Mazzocchetti, P., Corbelli, I., and Picconi, B. (2015). Levodopa-induced plasticity: a double-edged sword in Parkinson's disease? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* *370*.
- Calandrella, D., and Antonini, A. (2012). Pulsatile or continuous dopaminomimetic strategies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* *18 Suppl 1*, S120-122.
- Caprioli, D., Jupp, B., Hong, Y.T., Sawiak, S.J., Ferrari, V., Wharton, L., Williamson, D.J., McNabb, C., Berry, D., Aigbirhio, F.I., *et al.* (2015). Dissociable rate-dependent effects of oral methylphenidate on impulsivity and D2/3 receptor availability in the striatum. *J Neurosci* *35*, 3747-3755.
- Cardinal, R.N., and Howes, N.J. (2005). Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neurosci* *6*, 37.
- Cardinal, R.N., Pennicott, D.R., Sugathapala, C.L., Robbins, T.W., and Everitt, B.J. (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* *292*, 2499-2501.
- Carli, M., Robbins, T.W., Evenden, J.L., and Everitt, B.J. (1983). Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behav Brain Res* *9*, 361-380.
- Carli, M., and Samanin, R. (2000). The 5-HT(1A) receptor agonist 8-OH-DPAT reduces rats' accuracy of attentional performance and enhances impulsive responding in a five-choice serial reaction time task: role of presynaptic 5-HT(1A) receptors. *Psychopharmacology (Berl)* *149*, 259-268.
- Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* *11*, 490-493.
- Carnicella, S., Drui, G., Boulet, S., Carcenac, C., Favier, M., Duran, T., and Savasta, M. (2014). Implication of dopamine D3 receptor activation in the reversion of Parkinson's disease-related motivational deficits. *Transl Psychiatry* *4*, e401.
- Carpenter, M.B., and Peter, P. (1972). Nigrostriatal and nigrothalamic fibers in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* *144*, 93-115.

- Carroll, C.A., Boggs, J., O'Donnell, B.F., Shekhar, A., and Hetrick, W.P. (2008). Temporal processing dysfunction in schizophrenia. *Brain Cogn* 67, 150-161.
- Carvalho, M.M., Campos, F.L., Marques, M., Soares-Cunha, C., Kokras, N., Dalla, C., Leite-Almeida, H., Sousa, N., and Salgado, A.J. (2017). Effect of Levodopa on Reward and Impulsivity in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Front Behav Neurosci* 11, 145.
- Casado-Anguera, V., Bonaventura, J., Moreno, E., Navarro, G., Cortes, A., Ferre, S., and Casado, V. (2016). Evidence for the heterotetrameric structure of the adenosine A2A-dopamine D2 receptor complex. *Biochem Soc Trans* 44, 595-600.
- Castane, A., Theobald, D.E., and Robbins, T.W. (2010). Selective lesions of the dorsomedial striatum impair serial spatial reversal learning in rats. *Behav Brain Res* 210, 74-83.
- Castrioto, A., Carnicella, S., Fraix, V., Chabardes, S., Moro, E., and Krack, P. (2017). Reversing dopaminergic sensitization. *Mov Disord* 32, 1679-1683.
- Castrioto, A., Thobois, S., Carnicella, S., Maillet, A., and Krack, P. (2016). Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis. *Mov Disord* 31, 1103-1113.
- Castro-Hernandez, J., Afonso-Oramas, D., Cruz-Muros, I., Salas-Hernandez, J., Barroso-Chinea, P., Moratalla, R., Millan, M.J., and Gonzalez-Hernandez, T. (2015). Prolonged treatment with pramipexole promotes physical interaction of striatal dopamine D3 autoreceptors with dopamine transporters to reduce dopamine uptake. *Neurobiol Dis* 74, 325-335.
- Cazorla, M., de Carvalho, F.D., Chohan, M.O., Shegda, M., Chuhma, N., Rayport, S., Ahmari, S.E., Moore, H., and Kellendonk, C. (2014). Dopamine D2 receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry. *Neuron* 81, 153-164.
- Cazorla, M., Kang, U.J., and Kellendonk, C. (2015). Balancing the basal ganglia circuitry: a possible new role for dopamine D2 receptors in health and disease. *Mov Disord* 30, 895-903.
- Cenci, M.A., Francardo, V., O'Sullivan, S.S., and Lindgren, H.S. (2015). Rodent models of impulsive-compulsive behaviors in Parkinson's disease: How far have we reached? *Neurobiol Dis* 82, 561-573.
- Cevik, M.O. (2003). Effects of methamphetamine on duration discrimination. *Behav Neurosci* 117, 774-784.
- Chamberlain, S.R., Del Campo, N., Dowson, J., Muller, U., Clark, L., Robbins, T.W., and Sahakian, B.J. (2007). Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 62, 977-984.
- Chandler, D.J., Lamperski, C.S., and Waterhouse, B.D. (2013). Identification and distribution of projections from monoaminergic and cholinergic nuclei to functionally differentiated subregions of prefrontal cortex. *Brain Res* 1522, 38-58.
- Chang, W.L., Breier, M.R., Yang, A., and Swerdlow, N.R. (2011). Disparate effects of pramipexole on locomotor activity and sensorimotor gating in Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Biochem Behav* 99, 634-638.
- Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., and Schapira, A.H. (2006a). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5, 235-245.
- Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., Schapira, A.H., and National Institute for Clinical, E. (2006b). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5, 235-245.
- Chaudhuri, K.R., and Odin, P. (2010). The challenge of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 184, 325-341.

- Chaudhuri, K.R., and Schapira, A.H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* *8*, 464-474.
- Chen, J., Zheng, X.F., Brown, E.J., and Schreiber, S.L. (1995). Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue. *Proc Natl Acad Sci U S A* *92*, 4947-4951.
- Chen, R., Daining, C.P., Sun, H., Fraser, R., Stokes, S.L., Leitges, M., and Gnegy, M.E. (2013). Protein kinase Cbeta is a modulator of the dopamine D2 autoreceptor-activated trafficking of the dopamine transporter. *J Neurochem* *125*, 663-672.
- Chesselet, M.F., and Graybiel, A.M. (1983). Met-enkephalin-like and dynorphin-like immunoreactivities of the basal ganglia of the cat. *Life Sci* *33 Suppl 1*, 37-40.
- Cheung, T.H., and Cardinal, R.N. (2005). Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. *BMC Neurosci* *6*, 36.
- Chudasama, Y., and Muir, J.L. (2001). Visual attention in the rat: a role for the prelimbic cortex and thalamic nuclei? *Behav Neurosci* *115*, 417-428.
- Chudasama, Y., Passetti, F., Rhodes, S.E., Lopian, D., Desai, A., and Robbins, T.W. (2003). Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. *Behav Brain Res* *146*, 105-119.
- Chudasama, Y., and Robbins, T.W. (2004). Dopaminergic modulation of visual attention and working memory in the rodent prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* *29*, 1628-1636.
- Chudasama, Y., and Robbins, T.W. (2006). Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol Psychol* *73*, 19-38.
- Chuhma, N., Tanaka, K.F., Hen, R., and Rayport, S. (2011). Functional connectome of the striatal medium spiny neuron. *J Neurosci* *31*, 1183-1192.
- Churchill, L., and Kalivas, P.W. (1994). A topographically organized gamma-aminobutyric acid projection from the ventral pallidum to the nucleus accumbens in the rat. *J Comp Neurol* *345*, 579-595.
- Cilia, R., Ko, J.H., Cho, S.S., van Eimeren, T., Marotta, G., Pellecchia, G., Pezzoli, G., Antonini, A., and Strafella, A.P. (2010). Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol Dis* *39*, 98-104.
- Ciliax, B.J., Nash, N., Heilman, C., Sunahara, R., Hartney, A., Tiberi, M., Rye, D.B., Caron, M.G., Niznik, H.B., and Levey, A.I. (2000). Dopamine D(5) receptor immunolocalization in rat and monkey brain. *Synapse* *37*, 125-145.
- Cingolani, L.A., and Goda, Y. (2008). Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat Rev Neurosci* *9*, 344-356.
- Clark, K.L., and Noudoost, B. (2014). The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory. *Front Neural Circuits* *8*, 33.
- Clarke, H.F., Hill, G.J., Robbins, T.W., and Roberts, A.C. (2011). Dopamine, but not serotonin, regulates reversal learning in the marmoset caudate nucleus. *J Neurosci* *31*, 4290-4297.

- Clatworthy, P.L., Lewis, S.J., Brichard, L., Hong, Y.T., Izquierdo, D., Clark, L., Cools, R., Aigbirhio, F.I., Baron, J.C., Fryer, T.D., *et al.* (2009). Dopamine release in dissociable striatal subregions predicts the different effects of oral methylphenidate on reversal learning and spatial working memory. *J Neurosci* *29*, 4690-4696.
- Cocker, P.J., Dinelle, K., Kornelson, R., Sossi, V., and Winstanley, C.A. (2012). Irrational choice under uncertainty correlates with lower striatal D(2/3) receptor binding in rats. *J Neurosci* *32*, 15450-15457.
- Cohen, A.I., Todd, R.D., Harmon, S., and O'Malley, K.L. (1992). Photoreceptors of mouse retinas possess D4 receptors coupled to adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A* *89*, 12093-12097.
- Coizet, V., Comoli, E., Westby, G.W., and Redgrave, P. (2003). Phasic activation of substantia nigra and the ventral tegmental area by chemical stimulation of the superior colliculus: an electrophysiological investigation in the rat. *Eur J Neurosci* *17*, 28-40.
- Cole, B.J., and Robbins, T.W. (1989). Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: implications for theories of selective attention and arousal. *Behav Brain Res* *33*, 165-179.
- Comoli, E., Coizet, V., Boyes, J., Bolam, J.P., Canteras, N.S., Quirk, R.H., Overton, P.G., and Redgrave, P. (2003). A direct projection from superior colliculus to substantia nigra for detecting salient visual events. *Nat Neurosci* *6*, 974-980.
- Cools, R., and D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* *69*, e113-125.
- Corbit, L.H., and Janak, P.H. (2010). Posterior dorsomedial striatum is critical for both selective instrumental and Pavlovian reward learning. *Eur J Neurosci* *31*, 1312-1321.
- Cornelius, J.R., Tippmann-Peikert, M., Slocumb, N.L., Frerichs, C.F., and Silber, M.H. (2010). Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep* *33*, 81-87.
- Corvol, J.C. (2014). Addictions comportementales dans la maladie de Parkinson *Bull. Acad. Natle Méd.* *198*, 1297-1308.
- Corvol, J.C., Artaud, F., Cormier-Dequaire, F., Rascol, O., Durif, F., Derkinderen, P., Marques, A.R., Bourdain, F., Brandel, J.P., Pico, F., *et al.* (2018). Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* *91*, e189-e201.
- Corvol, J.C., Studler, J.M., Schonn, J.S., Girault, J.A., and Herve, D. (2001). Galpha(olf) is necessary for coupling D1 and A2a receptors to adenylyl cyclase in the striatum. *J Neurochem* *76*, 1585-1588.
- Costa-Mattioli, M., and Monteggia, L.M. (2013). mTOR complexes in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* *16*, 1537-1543.
- Costa-Mattioli, M., Sossin, W.S., Klann, E., and Sonenberg, N. (2009). Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron* *61*, 10-26.
- Coull, J.T. (1998). Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol* *55*, 343-361.
- Crow, T.J. (1972). A map of the rat mesencephalon for electrical self-stimulation. *Brain Res* *36*, 265-273.
- Cubo, E., Benito-Leon, J., Coronell, C., Armesto, D., and Group, A.S. (2012). Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: the ANIMO study. *Neuroepidemiology* *38*, 48-55.

- Cummings, J.L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* *149*, 443-454.
- Cummings, J.L., and Masterman, D.L. (1999). Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* *14*, 711-718.
- Cybulski, N., and Hall, M.N. (2009). TOR complex 2: a signaling pathway of its own. *Trends Biochem Sci* *34*, 620-627.
- Czeisler, C.A., Duffy, J.F., Shanahan, T.L., Brown, E.N., Mitchell, J.F., Rimmer, D.W., Ronda, J.M., Silva, E.J., Allan, J.S., Emens, J.S., *et al.* (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* *284*, 2177-2181.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J.L., Pochon, J.B., Levy, R., and Dubois, B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* *40*, 2257-2267.
- Czernecki, V., Schupbach, M., Yaici, S., Levy, R., Bardinet, E., Yelnik, J., Dubois, B., and Agid, Y. (2008). Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord* *23*, 964-969.

D

- da Costa Araujo, S., Body, S., Hampson, C.L., Langley, R.W., Deakin, J.F., Anderson, I.M., Bradshaw, C.M., and Szabadi, E. (2009). Effects of lesions of the nucleus accumbens core on inter-temporal choice: further observations with an adjusting-delay procedure. *Behav Brain Res* *202*, 272-277.
- Dagher, A., and Robbins, T.W. (2009). Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron* *61*, 502-510.
- Dahlstrom, A., and Fuxe, K. (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* *20*, 398-399.
- Dalley, J.W., Cardinal, R.N., and Robbins, T.W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev* *28*, 771-784.
- Dalley, J.W., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* *69*, 680-694.
- Dalley, J.W., Fryer, T.D., Brichard, L., Robinson, E.S., Theobald, D.E., Laane, K., Pena, Y., Murphy, E.R., Shah, Y., Probst, K., *et al.* (2007). Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* *315*, 1267-1270.
- Dalley, J.W., Mar, A.C., Economidou, D., and Robbins, T.W. (2008). Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav* *90*, 250-260.
- Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2017). Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat Rev Neurosci* *18*, 158-171.
- Dalley, J.W., and Roiser, J.P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* *215*, 42-58.
- Dardou, D., Reyrolle, L., Chassain, C., and Durif, F. (2017). Chronic pramipexole treatment induces compulsive behavior in rats with 6-OHDA lesions of the substantia nigra and ventral tegmental area. *Behav Brain Res* *332*, 327-336.

- Darna, M., Chow, J.J., Yates, J.R., Charnigo, R.J., Beckmann, J.S., Bardo, M.T., and Dwoskin, L.P. (2015). Role of serotonin transporter function in rat orbitofrontal cortex in impulsive choice. *Behav Brain Res* 293, 134-142.
- Daruna, J.H., and Barnes, P.A. (1993). The impulsive client: Theory, research, and treatment. J.J.L. In: McCown W.G., Shure M.B., editors, ed. (Washington, DC, US: American Psychological Association.), pp. pp. 23-37.
- De Camilli, P., Macconi, D., and Spada, A. (1979). Dopamine inhibits adenylate cyclase in human prolactin-secreting pituitary adenomas. *Nature* 278, 252-254.
- de Lau, L.M., and Breteler, M.M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5, 525-535.
- De Mei, C., Ramos, M., litaka, C., and Borrelli, E. (2009). Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. *Curr Opin Pharmacol* 9, 53-58.
- de Visser, L., Homberg, J.R., Mitsogiannis, M., Zeeb, F.D., Rivalan, M., Fitoussi, A., Galhardo, V., van den Bos, R., Winstanley, C.A., and Dellsu-Hagedorn, F. (2011). Rodent versions of the iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Front Neurosci* 5, 109.
- Dearry, A., Gingrich, J.A., Falardeau, P., Fremeau, R.T., Jr., Bates, M.D., and Caron, M.G. (1990). Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptor. *Nature* 347, 72-76.
- Decressac, M., and Björklund, A. (2013). mTOR inhibition alleviates L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *J Parkinsons Dis* 3, 13-17.
- Defagot, M.C., and Antonelli, M.C. (1997). Autoradiographic localization of the putative D4 dopamine receptor in rat brain. *Neurochem Res* 22, 401-407.
- Defagot, M.C., Malchiodi, E.L., Villar, M.J., and Antonelli, M.C. (1997). Distribution of D4 dopamine receptor in rat brain with sequence-specific antibodies. *Brain Res Mol Brain Res* 45, 1-12.
- Delaville, C., Chetrit, J., Abdallah, K., Morin, S., Cardoit, L., De Deurwaerdere, P., and Benazzouz, A. (2012). Emerging dysfunctions consequent to combined monoaminergic depletions in Parkinsonism. *Neurobiol Dis* 45, 763-773.
- Delaville, C., Deurwaerdere, P.D., and Benazzouz, A. (2011). Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci* 5, 31.
- DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13, 281-285.
- DeLong, M.R., and Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 64, 20-24.
- den Brok, M.G., van Dalen, J.W., van Gool, W.A., Moll van Charante, E.P., de Bie, R.M., and Richard, E. (2015). Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 30, 759-769.
- Dias, R., Robbins, T.W., and Roberts, A.C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380, 69-72.
- Diaz, J., Levesque, D., Lammers, C.H., Griffon, N., Martres, M.P., Schwartz, J.C., and Sokoloff, P. (1995). Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D3 receptor in the rat brain. *Neuroscience* 65, 731-745.
- Diaz, J., Pilon, C., Le Foll, B., Gros, C., Triller, A., Schwartz, J.C., and Sokoloff, P. (2000). Dopamine D3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *J Neurosci* 20, 8677-8684.

- Dickinson, A. (1985). Actions and habits: the development of behavioral autonomy. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* *308*, 67-78.
- Dodd, M.L., Klos, K.J., Bower, J.H., Geda, Y.E., Josephs, K.A., and Ahlskog, J.E. (2005). Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* *62*, 1377-1381.
- Dommett, E., Coizet, V., Blaha, C.D., Martindale, J., Lefebvre, V., Walton, N., Mayhew, J.E., Overton, P.G., and Redgrave, P. (2005). How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science* *307*, 1476-1479.
- Doucet, J.P., Nakabeppu, Y., Bedard, P.J., Hope, B.T., Nestler, E.J., Jasmin, B.J., Chen, J.S., Iadarola, M.J., St-Jean, M., Wigle, N., *et al.* (1996). Chronic alterations in dopaminergic neurotransmission produce a persistent elevation of deltaFosB-like protein(s) in both the rodent and primate striatum. *Eur J Neurosci* *8*, 365-381.
- Drapier, D., Drapier, S., Sauleau, P., Haegelen, C., Raoul, S., Biseul, I., Peron, J., Lallement, F., Rivier, I., Reymann, J.M., *et al.* (2006). Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol* *253*, 1083-1091.
- Druj, G., Carnicella, S., Carcenac, C., Favier, M., Bertrand, A., Boulet, S., and Savasta, M. (2014). Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry*.
- Dujardin, K., Sockeel, P., Devos, D., Delliaux, M., Krystkowiak, P., Destee, A., and Defebvre, L. (2007). Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* *22*, 778-784.
- Durieux, P., Bearzatto, B., Guiducci, S., T., B., Waisman, A., Zoli, M., Schiffmann, S., and de Kerchove d'Exaerde, A. (2009). D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nature Neuroscience* *12*, 393-395.
- Dziedzicka-Wasylewska, M., Faron-Gorecka, A., Andrecka, J., Polit, A., Kusmider, M., and Wasylewski, Z. (2006). Fluorescence studies reveal heterodimerization of dopamine D1 and D2 receptors in the plasma membrane. *Biochemistry* *45*, 8751-8759.

E

- Eagle, D.M., Bari, A., and Robbins, T.W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology (Berl)* *199*, 439-456.
- Eagle, D.M., and Baunez, C. (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci Biobehav Rev* *34*, 50-72.
- Eagle, D.M., and Robbins, T.W. (2003). Lesions of the medial prefrontal cortex or nucleus accumbens core do not impair inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction time task. *Behav Brain Res* *146*, 131-144.
- Eblen, F., and Graybiel, A.M. (1995). Highly restricted origin of prefrontal cortical inputs to striosomes in the macaque monkey. *J Neurosci* *15*, 5999-6013.
- Economidou, D., Theobald, D.E., Robbins, T.W., Everitt, B.J., and Dalley, J.W. (2012). Norepinephrine and dopamine modulate impulsivity on the five-choice serial

- reaction time task through opponent actions in the shell and core sub-regions of the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 37, 2057-2066.
- Ehringer, H., and Hornykiewicz, O. (1960). [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr* 38, 1236-1239.
- Eichler, R.Y.M.V.B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research* 42, 201-206.
- Elena Erro, M., Lanciego, J.L., and Gimenez-Amaya, J.M. (2002). Re-examination of the thalamostriatal projections in the rat with retrograde tracers. *Neurosci Res* 42, 45-55.
- Eliason, M.J., and Richman, L.C. (1987). The Continuous Performance Test in learning disabled and nondisabled children. *J Learn Disabil* 20, 614-619.
- Elliott, R., Dolan, R.J., and Frith, C.D. (2000). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 10, 308-317.
- Elvevag, B., McCormack, T., Gilbert, A., Brown, G.D., Weinberger, D.R., and Goldberg, T.E. (2003). Duration judgements in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 33, 1249-1261.
- Emre, M. (2003). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord* 18 Suppl 6, S63-71.
- Engeln, M., Ansquer, S., Dugast, E., Bezard, E., Belin, D., and Fernagut, P.O. (2016). Multifaceted impulsivity following nigral degeneration and dopamine replacement therapy. *Neuropharmacology* 109, 69-77.
- Evans, A.H., Katzenschlager, R., Paviour, D., O'Sullivan, J.D., Appel, S., Lawrence, A.D., and Lees, A.J. (2004). Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 19, 397-405.
- Evans, A.H., and Lees, A.J. (2004). Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 17, 393-398.
- Evenden, J.L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 146, 348-361.
- Evenden, J.L., and Ryan, C.N. (1996). The pharmacology of impulsive behaviour in rats: the effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 128, 161-170.
- Evens, R., Stankevich, Y., Dshemuchadse, M., Storch, A., Wolz, M., Reichmann, H., Schlaepfer, T.E., Goschke, T., and Lueken, U. (2015). The impact of Parkinson's disease and subthalamic deep brain stimulation on reward processing. *Neuropsychologia* 75, 11-19.
- Eysenck, H.J. (1967). *The biological basis of personality* (Thomas, C.C. Pub Ltd).
- Eysenck, S.B.G., and Eysenck, H.J. (1975). *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire* (London: Hodder & Stoughton).

F

- Fallon, J.H., and Moore, R.Y. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *J Comp Neurol* 180, 545-580.
- Fasano, S., D'Antoni, A., Orban, P.C., Valjent, E., Putignano, E., Vara, H., Pizzorusso, T., Giustetto, M., Yoon, B., Soloway, P., *et al.* (2009). Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) controls activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling in the striatum and long-term behavioral responses to cocaine. *Biol Psychiatry* 66, 758-768.
- Favier, M., Carcenac, C., Drui, G., Vachez, Y., Boulet, S., Savasta, M., and Carnicella, S. (2017). Implication of dorsostriatal D3 receptors in motivational processes: a potential target for neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Sci Rep* 7, 41589.
- Favier, M., Duran, T., Carcenac, C., Drui, G., Savasta, M., and Carnicella, S. (2014). Pramipexole reverses Parkinson's disease-related motivational deficits in rats. *Mov Disord*.
- Felder, C.C., Albrecht, F., Eisner, G.M., and Jose, P.A. (1990). The signal transducer for the dopamine-1 regulated sodium transport in renal cortical brush border membrane vesicles. *Am J Hypertens* 3, 475-505.
- Felicio, A.C., Moriyama, T.S., Godeiro-Junior, C., Shih, M.C., Hoexter, M.Q., Borges, V., Silva, S.M., Amaro-Junior, E., Andrade, L.A., Ferraz, H.B., *et al.* (2010). Higher dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with depression. *Psychopharmacology (Berl)* 211, 27-31.
- Fellows, L.K., and Farah, M.J. (2003). Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 126, 1830-1837.
- Fenton, T.R., and Gout, I.T. (2011). Fonctions and regulation of the 70kDa ribosomal S6 kinases. *Int J Biochem Cell* 43, 47-59.
- Fernando, A.B., Economidou, D., Theobald, D.E., Zou, M.F., Newman, A.H., Spoelder, M., Caprioli, D., Moreno, M., Hipolito, L., Aspinal, A.T., *et al.* (2012). Modulation of high impulsivity and attentional performance in rats by selective direct and indirect dopaminergic and noradrenergic receptor agonists. *Psychopharmacology (Berl)* 219, 341-352.
- Ferrada, C., Ferre, S., Casado, V., Cortes, A., Justinova, Z., Barnes, C., Canela, E.I., Goldberg, S.R., Leurs, R., Lluís, C., *et al.* (2008). Interactions between histamine H3 and dopamine D2 receptors and the implications for striatal function. *Neuropharmacology* 55, 190-197.
- Ferrada, C., Moreno, E., Casado, V., Bongers, G., Cortes, A., Mallol, J., Canela, E.I., Leurs, R., Ferre, S., Lluís, C., *et al.* (2009). Marked changes in signal transduction upon heteromerization of dopamine D1 and histamine H3 receptors. *Br J Pharmacol* 157, 64-75.
- Ferre, S., Bonaventura, J., Zhu, W., Hatcher-Solis, C., Taura, J., Quiroz, C., Cai, N.S., Moreno, E., Casado-Anguera, V., Kravitz, A.V., *et al.* (2018). Essential Control of the Function of the Striatopallidal Neuron by Pre-coupled Complexes of Adenosine A2A-Dopamine D2 Receptor Heterotetramers and Adenylyl Cyclase. *Front Pharmacol* 9, 243.

- Ferre, S., Casado, V., Devi, L.A., Filizola, M., Jockers, R., Lohse, M.J., Milligan, G., Pin, J.P., and Guitart, X. (2014). G protein-coupled receptor oligomerization revisited: functional and pharmacological perspectives. *Pharmacol Rev* 66, 413-434.
- Fibiger, H.C., Phillips, A.G., and Clouston, R.A. (1973). Regulatory deficits after unilateral electrolytic or 6-OHDA lesions of the substantia nigra. *Am J Physiol* 225, 1282-1287.
- Fibiger, H.C., Phillips, A.G., and Zis, A.P. (1974). Deficits in instrumental responding after 6-hydroxydopamine lesions of the nigro-neostriatal dopaminergic projection. *Pharmacol Biochem Behav* 2, 87-96.
- Fieblinger, T., and Cenci, M.A. (2015). Zooming in on the small: the plasticity of striatal dendritic spines in L-DOPA-induced dyskinesia. *Mov Disord* 30, 484-493.
- Filloux, F.M., Wamsley, J.K., and Dawson, T.M. (1987). Presynaptic and postsynaptic D1 dopamine receptors in the nigrostriatal system of the rat brain: a quantitative autoradiographic study using the selective D1 antagonist [3H]SCH 23390. *Brain Res* 408, 205-209.
- Fink, J.S., Weaver, D.R., Rivkees, S.A., Peterfreund, R.A., Pollack, A.E., Adler, E.M., and Reppert, S.M. (1992). Molecular cloning of the rat A2 adenosine receptor: selective co-expression with D2 dopamine receptors in rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res* 14, 186-195.
- Fiorentini, C., Busi, C., Gorruso, E., Gotti, C., Spano, P., and Missale, C. (2008). Reciprocal regulation of dopamine D1 and D3 receptor function and trafficking by heterodimerization. *Mol Pharmacol* 74, 59-69.
- Fiorillo, C.D., Newsome, W.T., and Schultz, W. (2008). The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nat Neurosci* 11, 966-973.
- Fishburn, C.S., Belleli, D., David, C., Carmon, S., and Fuchs, S. (1993). A novel short isoform of the D3 dopamine receptor generated by alternative splicing in the third cytoplasmic loop. *J Biol Chem* 268, 5872-5878.
- Floresco, S.B., Ghods-Sharifi, S., Vexelman, C., and Magyar, O. (2006). Dissociable roles for the nucleus accumbens core and shell in regulating set shifting. *J Neurosci* 26, 2449-2457.
- Fouriez, G., Hansson, P., and Wise, R.A. (1978). Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats. *J Comp Physiol Psychol* 92, 661-671.
- Fouriez, G., and Wise, R.A. (1976). Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits. *Brain Res* 103, 377-380.
- Frank, M.J., Samanta, J., Moustafa, A.A., and Sherman, S.J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318, 1309-1312.
- Frederick, A.L., Yano, H., Trifilieff, P., Vishwasrao, H.D., Biezonski, D., Meszaros, J., Urizar, E., Sibley, D.R., Kellendonk, C., Sonntag, K.C., *et al.* (2015). Evidence against dopamine D1/D2 receptor heteromers. *Mol Psychiatry* 20, 1373-1385.
- Frederick, D.L., and Allen, J.D. (1996). Effects of selective dopamine D1- and D2-agonists and antagonists on timing performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 53, 759-764.
- Fredericks, D., Norton, J.C., Atchison, C., Schoenhaus, R., and Pill, M.W. (2017). Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: a perspective on the challenges, treatments, and economic burden. *Am J Manag Care* 23, S83-S92.

- Freeze, B.S., Kravitz, A.V., Hammack, N., Berke, J.D., and Kreitzer, A.C. (2013). Control of Basal Ganglia Output by Direct and Indirect Pathway Projection Neurons. *The Journal of Neuroscience* 33, 18531-18539.
- Freneau, R.T., Jr., Duncan, G.E., Fornaretto, M.G., Dearry, A., Gingrich, J.A., Breese, G.R., and Caron, M.G. (1991). Localization of D1 dopamine receptor mRNA in brain supports a role in cognitive, affective, and neuroendocrine aspects of dopaminergic neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 3772-3776.
- Friedman, J.H. (1994). Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 36, 350-351.
- Fu, Y., Yuan, Y., Halliday, G., Rusznak, Z., Watson, C., and Paxinos, G. (2012). A cytoarchitectonic and chemoarchitectonic analysis of the dopamine cell groups in the substantia nigra, ventral tegmental area, and retrorubral field in the mouse. *Brain Struct Funct* 217, 591-612.
- Fujiyama, F., Sohn, J., Nakano, T., Furuta, T., Nakamura, K.C., Matsuda, W., and Kaneko, T. (2011). Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector. *Eur J Neurosci* 33, 668-677.
- Fujiyama, F., Unzai, T., Nakamura, K., Nomura, S., and Kaneko, T. (2006). Difference in organization of corticostriatal and thalamostriatal synapses between patch and matrix compartments of rat neostriatum. *Eur J Neurosci* 24, 2813-2824.

G

- Gagnon, D., Petryszyn, S., Sanchez, M.G., Bories, C., Beaulieu, J.M., De Koninck, Y., Parent, A., and Parent, M. (2017). Striatal Neurons Expressing D1 and D2 Receptors are Morphologically Distinct and Differently Affected by Dopamine Denervation in Mice. *Sci Rep* 7, 41432.
- Gainetdinov, R.R., Bohn, L.M., Sotnikova, T.D., Cyr, M., Laakso, A., Macrae, A.D., Torres, G.E., Kim, K.M., Lefkowitz, R.J., Caron, M.G., *et al.* (2003). Dopaminergic supersensitivity in G protein-coupled receptor kinase 6-deficient mice. *Neuron* 38, 291-303.
- Gallagher, D.A., O'Sullivan, S.S., Evans, A.H., Lees, A.J., and Schrag, A. (2007). Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 22, 1757-1763.
- Gallagher, D.A., and Schrag, A. (2012). Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.*
- Gangarossa, G., Ceolin, L., Paucard, A., Lerner-Natoli, M., Perroy, J., Fagni, L., and Valjent, E. (2014). Repeated stimulation of dopamine D1-like receptor and hyperactivation of mTOR signaling lead to generalized seizures, altered dentate gyrus plasticity, and memory deficits. *Hippocampus* 24, 1466-1481.
- Gangarossa, G., Espallergues, J., de Kerchove d'Exaerde, A., El Mestikawy, S., Gerfen, C.R., Herve, D., Girault, J.A., and Valjent, E. (2013a). Distribution and compartmental organization of GABAergic medium-sized spiny neurons in the mouse nucleus accumbens. *Front Neural Circuits* 7, 22.

- Gangarossa, G., Perroy, J., and Valjent, E. (2013b). Combinatorial topography and cell-type specific regulation of the ERK pathway by dopaminergic agonists in the mouse striatum. *Brain Struct Funct* *218*, 405-419.
- Gao, X., Yuan, K., Cao, L., Yan, W., Luo, Y., Jian, M., Liu, J., and Fang, Q. (2017). AMPK signaling in the nucleus accumbens core mediates cue- induced reinstatement of cocaine seeking. *Sci Rep* *7*.
- Gardner, M.P.H., Conroy, J.S., Shaham, M.H., Styer, C.V., and Schoenbaum, G. (2017). Lateral Orbitofrontal Inactivation Dissociates Devaluation-Sensitive Behavior and Economic Choice. *Neuron* *96*, 1192-1203 e1194.
- George, S.R., O'Dowd, B.F., and Lee, S.P. (2002). G-protein-coupled receptor oligomerization and its potential for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* *1*, 808-820.
- Gerfen, and Surmeier (2011). Modulation of Striatal Projection Systems by Dopamine. *Annu. Rev. Neurosci* *34*, 441-466.
- Gerfen, C.R. (2000). Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci* *23*, S64-70.
- Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma, F.J., Jr., and Sibley, D.R. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* *250*, 1429-1432.
- German, D.C., and Manaye, K.F. (1993). Midbrain dopaminergic neurons (nuclei A8, A9, and A10): three-dimensional reconstruction in the rat. *J Comp Neurol* *331*, 297-309.
- Gesi, M., Soldani, P., Giorgi, F.S., Santinami, A., Bonaccorsi, I., and Fornai, F. (2000). The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* *24*, 655-668.
- Ghods-Sharifi, S., and Floresco, S.B. (2010). Differential effects on effort discounting induced by inactivations of the nucleus accumbens core or shell. *Behav Neurosci* *124*, 179-191.
- Ghods-Sharifi, S., St Onge, J.R., and Floresco, S.B. (2009). Fundamental contribution by the basolateral amygdala to different forms of decision making. *J Neurosci* *29*, 5251-5259.
- Gibbs, C.S., Knighton, D.R., Sowadski, J.M., Taylor, S.S., and Zoller, M.J. (1992). Systematic mutational analysis of cAMP-dependent protein kinase identifies unregulated catalytic subunits and defines regions important for the recognition of the regulatory subunit. *J Biol Chem* *267*, 4806-4814.
- Gingrich, J.A., and Caron, M.G. (1993). Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* *16*, 299-321.
- Giovannoni, G., O'Sullivan, J.D., Turner, K., Manson, A.J., and Lees, A.J. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* *68*, 423-428.
- Girault, J.A. (2012). Signaling in striatal neurons: the phosphoproteins of reward, addiction, and dyskinesia. *Prog Mol Biol Transl Sci* *106*, 33-62.
- Girault, J.A., Valjent, E., Caboche, J., and Herve, D. (2007). ERK2: a logical AND gate critical for drug-induced plasticity? *Curr Opin Pharmacol* *7*, 77-85.
- Giros, B., Sokoloff, P., Martres, M.P., Riou, J.F., Emorine, L.J., and Schwartz, J.C. (1989). Alternative splicing directs the expression of two D2 dopamine receptor isoforms. *Nature* *342*, 923-926.
- Gotham, A.M., Brown, R.G., and Marsden, C.D. (1986). Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* *49*, 381-389.

- Grall-Bronnec, M., Victorri-Vigneau, C., Donnio, Y., Leboucher, J., Rousselet, M., Thiabaud, E., Zreika, N., Derkinderen, P., and Challet-Bouju, G. (2018). Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf* 41, 19-75.
- Granon, S., Passetti, F., Thomas, K.L., Dalley, J.W., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2000). Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 20, 1208-1215.
- Graybiel, A.M. (1998). The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem* 70, 119-136.
- Graybiel, A.M. (2008). Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci* 31, 359-387.
- Green, L., and Myerson, J. (2004). A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. *Psychol Bull* 130, 769-792.
- Gremel, C.M., and Costa, R.M. (2013). Orbitofrontal and striatal circuits dynamically encode the shift between goal-directed and habitual actions. *Nat Commun* 4, 2264.
- Groenewegen, H.J., Vermeulen-Van der Zee, E., te Kortschot, A., and Witter, M.P. (1987). Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience* 23, 103-120.
- Groenewegen, H.J., Wright, C.I., Beijer, A.V., and Voorn, P. (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci* 877, 49-63.
- Guiramand, J., Montmayeur, J.P., Ceraline, J., Bhatia, M., and Borrelli, E. (1995). Alternative splicing of the dopamine D2 receptor directs specificity of coupling to G-proteins. *J Biol Chem* 270, 7354-7358.
- Guitart, X., Navarro, G., Moreno, E., Yano, H., Cai, N.S., Sanchez-Soto, M., Kumar-Barodia, S., Naidu, Y.T., Mallol, J., Cortes, A., *et al.* (2014). Functional selectivity of allosteric interactions within G protein-coupled receptor oligomers: the dopamine D1-D3 receptor heterotetramer. *Mol Pharmacol* 86, 417-429.
- Guo, Q., Wang, D., He, X., Feng, Q., Lin, R., Xu, F., Fu, L., and Luo, M. (2015). Whole-brain mapping of inputs to projection neurons and cholinergic interneurons in the dorsal striatum. *PLoS One* 10, e0123381.

H

- Haber, S.N. (2014). The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience* 282, 248-257.
- Haber, S.N., and Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 4-26.
- Haber, S.N., Kunishio, K., Mizobuchi, M., and Lynd-Balta, E. (1995). The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *J Neurosci* 15, 4851-4867.
- Haber, S.N., Lynd, E., Klein, C., and Groenewegen, H.J. (1990). Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol* 293, 282-298.

- Hallett, P.J., Spoelgen, R., Hyman, B.T., Standaert, D.G., and Dunah, A.W. (2006). Dopamine D1 activation potentiates striatal NMDA receptors by tyrosine phosphorylation-dependent subunit trafficking. *J Neurosci* 26, 4690-4700.
- Halliday, G.M., and Tork, I. (1986). Comparative anatomy of the ventromedial mesencephalic tegmentum in the rat, cat, monkey and human. *J Comp Neurol* 252, 423-445.
- Hamidovic, A., Kang, U.J., and de Wit, H. (2008). Effects of low to moderate acute doses of pramipexole on impulsivity and cognition in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 28, 45-51.
- Hamill, S., Trevitt, J.T., Nowend, K.L., Carlson, B.B., and Salamone, J.D. (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions and time-constrained progressive ratio performance: effects of different ratio requirements. *Pharmacol Biochem Behav* 64, 21-27.
- Hara, K., Maruki, Y., Long, X., Yoshino, K., Oshiro, N., Hidayat, S., Tokunaga, C., Avruch, J., and Yonezawa, K. (2002). Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action. *Cell* 110, 177-189.
- Harrison, A.A., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (1997). Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* 133, 329-342.
- Harrison, M.B., Tissot, M., and Wiley, R.G. (1996). Expression of m1 and m4 muscarinic receptor mRNA in the striatum following a selective lesion of striatonigral neurons. *Brain Res* 734, 323-326.
- Hart, A.S., Rutledge, R.B., Glimcher, P.W., and Phillips, P.E. (2014). Phasic dopamine release in the rat nucleus accumbens symmetrically encodes a reward prediction error term. *J Neurosci* 34, 698-704.
- Hasbi, A., Fan, T., Alijaniam, M., Nguyen, T., Perreault, M.L., O'Dowd, B.F., and George, S.R. (2009). Calcium signaling cascade links dopamine D1-D2 receptor heteromer to striatal BDNF production and neuronal growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 21377-21382.
- Hastings, M.H., Brancaccio, M., and Maywood, E.S. (2014). Circadian pacemaking in cells and circuits of the suprachiasmatic nucleus. *J Neuroendocrinol* 26, 2-10.
- Hay, N., and Sonenberg, N. (2004). Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 18, 1926-1945.
- Heilbronner, S.R., Rodriguez-Romaguera, J., Quirk, G.J., Groenewegen, H.J., and Haber, S.N. (2016). Circuit-Based Corticostriatal Homologies Between Rat and Primate. *Biol Psychiatry* 80, 509-521.
- Heimer, L., Zahm, D.S., Churchill, L., Kalivas, P.W., and Wohltmann, C. (1991). Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 41, 89-125.
- Hell, A.S.L.a.J.W. (1997). Cyclic AMP-dependent Protein Kinase and Protein Kinase C Phosphorylate N-Methyl-D-aspartate Receptors at Different Sites. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 272, 12107-11215.
- Helton, W.S. (2009). Impulsive responding and the sustained attention to response task. *J Clin Exp Neuropsychol* 31, 39-47.
- Hemmings, H.C., Jr., Greengard, P., Tung, H.Y., and Cohen, P. (1984). DARPP-32, a dopamine-regulated neuronal phosphoprotein, is a potent inhibitor of protein phosphatase-1. *Nature* 310, 503-505.

- Hernandez-Lopez, S., Tkatch, T., Perez-Garci, E., Galarraga, E., Bargas, J., Hamm, H., and Surmeier, D.J. (2000). D2 dopamine receptors in striatal medium spiny neurons reduce L-type Ca²⁺ currents and excitability via a novel PLC[β]-IP3-calcineurin-signaling cascade. *J Neurosci* *20*, 8987-8995.
- Hersch, S.M., Ciliax, B.J., Gutekunst, C.A., Rees, H.D., Heilman, C.J., Yung, K.K., Bolam, J.P., Ince, E., Yi, H., and Levey, A.I. (1995). Electron microscopic analysis of D1 and D2 dopamine receptor proteins in the dorsal striatum and their synaptic relationships with motor corticostriatal afferents. *J Neurosci* *15*, 5222-5237.
- Herve, D. (2011). Identification of a specific assembly of the g protein *golf* as a critical and regulated module of dopamine and adenosine-activated cAMP pathways in the striatum. *Front Neuroanat* *5*, 48.
- Herve, D., Le Moine, C., Corvol, J.C., Belluscio, L., Ledent, C., Fienberg, A.A., Jaber, M., Studler, J.M., and Girault, J.A. (2001). Galpha(olf) levels are regulated by receptor usage and control dopamine and adenosine action in the striatum. *J Neurosci* *21*, 4390-4399.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y., and Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* *80*, 953-978.
- Hilario, M., Holloway, T., Jin, X., and Costa, R.M. (2012). Different dorsal striatum circuits mediate action discrimination and action generalization. *Eur J Neurosci* *35*, 1105-1114.
- Hintiryan, H., Foster, N.N., Bowman, I., Bay, M., Song, M.Y., Gou, L., Yamashita, S., Bienkowski, M.S., Zingg, B., Zhu, M., *et al.* (2016). The mouse cortico-striatal projectome. *Nat Neurosci* *19*, 1100-1114.
- Hoeffler, C.A., and Klann, E. (2010). mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends Neurosci* *33*, 67-75.
- Holden, C. (2001). 'Behavioral addictions': do they exist? *Science* *294*, 980-982.
- Hollerman, J.R., and Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* *1*, 304-309.
- Holtz, N.A., Tedford, S.E., Persons, A.L., Grasso, S.A., and Napier, T.C. (2016). Pharmacologically distinct pramipexole-mediated akinesia vs. risk-taking in a rat model of Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* *70*, 77-84.
- Holz, M.K., Ballif, B.A., Gygi, S.P., and Blenis, J. (2005). mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell* *123*, 569-580.
- Homberg, J.R., Pattij, T., Janssen, M.C., Ronken, E., De Boer, S.F., Schoffelmeer, A.N., and Cuppen, E. (2007). Serotonin transporter deficiency in rats improves inhibitory control but not behavioural flexibility. *Eur J Neurosci* *26*, 2066-2073.
- Hoover, W.B., and Vertes, R.P. (2011). Projections of the medial orbital and ventral orbital cortex in the rat. *J Comp Neurol* *519*, 3766-3801.
- Houeto, J.L., Magnard, R., Dalley, J.W., Belin, D., and Carnicella, S. (2016). Trait Impulsivity and Anhedonia: Two Gateways for the Development of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease? *Front Psychiatry* *7*, 91.
- Huang, Q., Zhou, D., Chase, K., Gusella, J.F., Aronin, N., and DiFiglia, M. (1992). Immunohistochemical localization of the D1 dopamine receptor in rat brain reveals its axonal transport, pre- and postsynaptic localization, and prevalence in

- the basal ganglia, limbic system, and thalamic reticular nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* *89*, 11988-11992.
- Huang, S., Wu, W., Lee, L., Huang, P., and Chen, J. (2018). mTOR signaling in the nucleus accumbens mediates behavioral sensitization to methamphetamine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* *86*, 331-339.
- Huang, W., Zhu, P.J., Zhang, S., Zhou, H., Stoica, L., Galiano, M., Krnjevic, K., Roman, G., and Costa-Mattioli, M. (2013). mTORC2 controls actin polymerization required for consolidation of long-term memory. *Nat Neurosci* *16*, 441-448.
- Hunnicutt, B.J., Jongbloets, B.C., Birdsong, W.T., Gertz, K.J., Zhong, H., and Mao, T. (2016). A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *Elife* *5*.
- Hurley, M.J., and Jenner, P. (2006). What has been learnt from study of dopamine receptors in Parkinson's disease? *Pharmacol Ther* *111*, 715-728.

I

- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* *56*, 27-78.
- Ikemoto, S., and Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev* *31*, 6-41.
- Ilango, A., Kesner, A.J., Keller, K.L., Stuber, G.D., Bonci, A., and Ikemoto, S. (2014). Similar roles of substantia nigra and ventral tegmental dopamine neurons in reward and aversion. *J Neurosci* *34*, 817-822.
- Isaias, I.U., Siri, C., Cilia, R., De Gaspari, D., Pezzoli, G., and Antonini, A. (2008). The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* *23*, 411-415.
- Isella, V., Melzi, P., Grimaldi, M., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L., and Appollonio, I. (2002). Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* *17*, 366-371.
- Izquierdo, A., Brigman, J.L., Radke, A.K., Rudebeck, P.H., and Holmes, A. (2017). The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience* *345*, 12-26.
- Izquierdo, A., Suda, R.K., and Murray, E.A. (2004). Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *J Neurosci* *24*, 7540-7548.

J

- Jaber, M., Robinson, S.W., Missale, C., and Caron, M.G. (1996). Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology* 35, 1503-1519.
- Jacinto, E., Facchinetti, V., Liu, D., Soto, N., Wei, S., Jung, S.Y., Huang, Q., Qin, J., and Su, B. (2006). SIN1/MIP1 maintains rictor-mTOR complex integrity and regulates Akt phosphorylation and substrate specificity. *Cell* 127, 125-137.
- Jacinto, E., Loewith, R., Schmidt, A., Lin, S., Ruegg, M.A., Hall, A., and Hall, M.N. (2004). Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol* 6, 1122-1128.
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Baunez, C., Alegre, M., and Krack, P. (2015). Parkinson's disease, the subthalamic nucleus, inhibition, and impulsivity. *Mov Disord* 30, 128-140.
- James, M.H., Quinn, R.K., Ong, L.K., Levi, E.M., Charnley, J.L., Smith, D.W., Dickson, P.W., and Dayas, C.V. (2014). mTORC1 inhibition in the nucleus accumbens 'protects' against the expression of drug seeking and 'relapse' and is associated with reductions in GluA1 AMPAR and CAMKII α levels. *Neuropsychopharmacology* 39, 1694-1702.
- James, M.H., Quinn, R.K., Ong, L.K., Levi, E.M., Smith, D.W., Dickson, P.W., and Dayas, C.V. (2016). Rapamycin reduces motivated responding for cocaine and alters GluA1 expression in the ventral but not dorsal striatum. *Eur J Pharmacol* 5, 147-154.
- Jang, M., Um, K.B., Jang, J., Kim, H.J., Cho, H., Chung, S., and Park, M.K. (2015). Coexistence of glutamatergic spine synapses and shaft synapses in substantia nigra dopamine neurons. *Sci Rep* 5, 14773.
- Jellinger, K.A. (1991). Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 14, 153-197.
- Jenkins, M.A., and Traynelis, S.F. (2012). PKC phosphorylates GluA1-Ser831 to enhance AMPA receptor conductance. *Channels (Austin)* 6, 60-64.
- Jenner, P., Sheehy, M., and Marsden, C.D. (1983). Noradrenaline and 5-hydroxytryptamine modulation of brain dopamine function: implications for the treatment of Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 15 Suppl 2, 277S-289S.
- Jensen, A.A., Pedersen, U.B., Din, N., and Andersen, P.H. (1996). The dopamine D1 receptor family: structural and functional aspects. *Biochem Soc Trans* 24, 163-169.
- Jentsch, J.D., Ashenurst, J.R., Cervantes, M.C., Groman, S.M., James, A.S., and Pennington, Z.T. (2014). Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Ann N Y Acad Sci* 1327, 1-26.
- Jijon-Lorenzo, R., Caballero-Floran, I.H., Recillas-Morales, S., Cortes, H., Avalos-Fuentes, J.A., Paz-Bermudez, F.J., Erlij, D., and Florian, B. (2018). Presynaptic Dopamine D2 Receptors Modulate [(3)H]GABA Release at StriatoPallidal Terminals via Activation of PLC-->IP3-->Calcineurin and Inhibition of AC-->cAMP-->PKA Signaling Cascades. *Neuroscience* 372, 74-86.
- Jin, L.Q., Wang, H.Y., and Friedman, E. (2001). Stimulated D(1) dopamine receptors couple to multiple Galpha proteins in different brain regions. *J Neurochem* 78, 981-990.
- Johnson, P.S., Madden, G.J., Brewer, A.T., Pinkston, J.W., and Fowler, S.C. (2011). Effects of acute pramipexole on preference for gambling-like schedules of reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 213, 11-18.

- Joutsa, J., Martikainen, K., Vahlberg, T., and Kaasinen, V. (2012). Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18, 1079-1083.
- Joutsa, J., Voon, V., Johansson, J., Niemela, S., Bergman, J., and Kaasinen, V. (2015). Dopaminergic function and intertemporal choice. *Transl Psychiatry* 5, e520.
- Joyce, J.N., Loesch, S.K., and Marshall, J.F. (1985). Dopamine D-2 receptors in rat caudate-putamen: the lateral to medial gradient does not correspond to dopaminergic innervation. *Brain Res* 338, 209-218.
- Jupp, B., Caprioli, D., and Dalley, J.W. (2013a). Highly impulsive rats: modelling an endophenotype to determine the neurobiological, genetic and environmental mechanisms of addiction. *Dis Model Mech* 6, 302-311.
- Jupp, B., Caprioli, D., Saigal, N., Reverte, I., Shrestha, S., Cumming, P., Everitt, B.J., Robbins, T.W., and Dalley, J.W. (2013b). Dopaminergic and GABA-ergic markers of impulsivity in rats: evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 37, 1519-1528.

K

- Kaizuka, T., Hara, T., Oshiro, N., Kikkawa, U., Yonezawa, K., Takehana, K., Iemura, S., Natsume, T., and Mizushima, N. (2010). Tti1 and Tel2 are critical factors in mammalian target of rapamycin complex assembly. *J Biol Chem* 285, 20109-20116.
- Kandel, E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294, 1030-1038.
- Kawaguchi, Y. (1997). Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neurosci Res* 27, 1-8.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., Augood, S.J., and Emson, P.C. (1995). Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci* 18, 527-535.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., and Emson, P.C. (1990). Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *J Neurosci* 10, 3421-3438.
- Kebabian, J.W., and Calne, D.B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277, 93-96.
- Keiflin, R., and Janak, P.H. (2015). Dopamine Prediction Errors in Reward Learning and Addiction: From Theory to Neural Circuitry. *Neuron* 88, 247-263.
- Keiflin, R., Reese, R.M., Woods, C.A., and Janak, P.H. (2013). The orbitofrontal cortex as part of a hierarchical neural system mediating choice between two good options. *J Neurosci* 33, 15989-15998.
- Kelz, M.B., Chen, J., Carlezon, W.A., Jr., Whisler, K., Gilden, L., Beckmann, A.M., Steffen, C., Zhang, Y.J., Marotti, L., Self, D.W., *et al.* (1999). Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine. *Nature* 401, 272-276.
- Khaled, M.A., Pushparaj, A., Di Ciano, P., Diaz, J., and Le Foll, B. (2014). Dopamine D3 receptors in the basolateral amygdala and the lateral habenula modulate cue-induced reinstatement of nicotine seeking. *Neuropsychopharmacology* 39, 3049-3058.

- Khan, Z.U., Gutierrez, A., Martin, R., Penafiel, A., Rivera, A., and de la Calle, A. (2000). Dopamine D5 receptors of rat and human brain. *Neuroscience* *100*, 689-699.
- Khan, Z.U., Mrzljak, L., Gutierrez, A., de la Calle, A., and Goldman-Rakic, P.S. (1998). Prominence of the dopamine D2 short isoform in dopaminergic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* *95*, 7731-7736.
- Kim, D.H., Sarbassov, D.D., Ali, S.M., King, J.E., Latek, R.R., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., and Sabatini, D.M. (2002). mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell* *110*, 163-175.
- Kim, J.I., Ganesan, S., Luo, S.X., Wu, Y.W., Park, E., Huang, E.J., Chen, L., and Ding, J.B. (2015). Aldehyde dehydrogenase 1a1 mediates a GABA synthesis pathway in midbrain dopaminergic neurons. *Science* *350*, 102-106.
- Kim, K.M., Valenzano, K.J., Robinson, S.R., Yao, W.D., Barak, L.S., and Caron, M.G. (2001). Differential regulation of the dopamine D2 and D3 receptors by G protein-coupled receptor kinases and beta-arrestins. *J Biol Chem* *276*, 37409-37414.
- Kim, Y.C., Han, S.W., Alberico, S.L., Ruggiero, R.N., De Corte, B., Chen, K.H., and Narayanan, N.S. (2017). Optogenetic Stimulation of Frontal D1 Neurons Compensates for Impaired Temporal Control of Action in Dopamine-Depleted Mice. *Curr Biol* *27*, 39-47.
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H.H., Marsiske, M., Okun, M.S., and Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* *67*, 33-38.
- Kish, S.J., Shannak, K., and Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* *318*, 876-880.
- Klanker, M., Sandberg, T., Joosten, R., Willuhn, I., Feenstra, M., and Denys, D. (2015). Phasic dopamine release induced by positive feedback predicts individual differences in reversal learning. *Neurobiol Learn Mem* *125*, 135-145.
- Klann, E. (2009). Thwarting Dyskinesia by Targeting mTORC1. *Science Signaling* *2*, 42-44.
- Kliem, M.A., Pare, J.F., Khan, Z.U., Wichmann, T., and Smith, Y. (2010). Ultrastructural localization and function of dopamine D1-like receptors in the substantia nigra pars reticulata and the internal segment of the globus pallidus of parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci* *31*, 836-851.
- Kluger, B.M. (2017). Fatigue in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* *133*, 743-768.
- Knapska, E., and Kaczmarek, L. (2004). A gene for neuronal plasticity in the mammalian brain: Zif268/Egr-1/NGFI-A/Krox-24/TIS8/ZENK? *Prog Neurobiol* *74*, 183-211.
- Kobayashi, S., and Schultz, W. (2008). Influence of reward delays on responses of dopamine neurons. *J Neurosci* *28*, 7837-7846.
- Koffarnus, M.N., Newman, A.H., Grundt, P., Rice, K.C., and Woods, J.H. (2011). Effects of selective dopaminergic compounds on a delay-discounting task. *Behav Pharmacol* *22*, 300-311.
- Kolch, W. (2005). Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors. *Nat Rev Mol Cell Biol* *6*, 827-837.
- Krack, P., Limousin, P., Benabid, A.L., and Pollak, P. (1997). Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet* *350*, 1676.
- Kravitz, A.V., Freeze, B.S., Parker, P.R., Kay, K., Thwin, M.T., Deisseroth, K., and Kreitzer, A.C. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* *466*, 622-626.

- Kravitz, A.V., Tye, L.D., and Kreitzer, A.C. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat Neurosci* 15, 816-818.
- Krenz, W.D., Parker, A.R., Rodgers, E.W., and Baro, D.J. (2014). Dopaminergic tone persistently regulates voltage-gated ion current densities through the D1R-PKA axis, RNA polymerase II transcription, RNAi, mTORC1, and translation. *Front Cell Neurosci* 8, 39.
- Kulisevsky, J., Pascual-Sedano, B., Barbanoj, M., Gironell, A., Pagonabarraga, J., and Garcia-Sanchez, C. (2007). Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: A double-blind study. *Mov Disord* 22, 62-67.
- Kupchik, Y.M., Brown, R.M., Heinsbroek, J.A., Lobo, M.K., Schwartz, D.J., and Kalivas, P.W. (2015). Coding the direct/indirect pathways by D1 and D2 receptors is not valid for accumbens projections. *Nat Neurosci* 18, 1230-1232.
- Kupchik, Y.M., and Kalivas, P.W. (2017). The Direct and Indirect Pathways of the Nucleus Accumbens are not What You Think. *Neuropsychopharmacology* 42, 369-370.

L

- Laguesse, S., Morisot, N., Phamluong, K., and Ron, D. (2017). Region specific activation of the AKT and mTORC1 pathway in response to excessive alcohol intake in rodents. *Addict Biol* 22, 1856-1869.
- Laguesse, S., Morisot, N., Phamluong, K., Sakhal, S.A., and Ron, D. (2018). mTORC2 in the dorsomedial striatum of mice contributes to alcohol-dependent F-Actin polymerization, structural modifications, and consumption. *Neuropsychopharmacology* 43, 1539-1547.
- Lake, J.I., and Meck, W.H. (2013). Differential effects of amphetamine and haloperidol on temporal reproduction: dopaminergic regulation of attention and clock speed. *Neuropsychologia* 51, 284-292.
- Lalchandani, R.R., van der Goes, M.S., Partridge, J.G., and Vicini, S. (2013). Dopamine D2 receptors regulate collateral inhibition between striatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 33, 14075-14086.
- Lammel, S., Hetzel, A., Hackel, O., Jones, I., Liss, B., and Roeper, J. (2008). Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron* 57, 760-773.
- Lamprecht, R., and LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* 5, 45-54.
- Lane, S.D., Cherek, D.R., Pietras, C.J., and Tcheremissine, O.V. (2003). Measurement of delay discounting using trial-by-trial consequences. *Behav Processes* 64, 287-303.
- Lang, A.E., and Obeso, J.A. (2004). Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 3, 309-316.
- Laplante, M., and Sabatini, D.M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 149, 274-293.
- Latapy, C., and Beaulieu, J.M. (2013). beta-Arrestins in the central nervous system. *Prog Mol Biol Transl Sci* 118, 267-295.

- Lawrence, A.D., Evans, A.H., and Lees, A.J. (2003). Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2, 595-604.
- Lawrence, A.J., Blackwell, A.D., Barker, R.A., Spagnolo, F., Clark, L., Aitken, M.R., and Sahakian, B.J. (2007). Predictors of punning in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Mov Disord* 22, 2339-2345.
- Le Moal, M., and Simon, H. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 71, 155-234.
- Le Moine, C., and Bloch, B. (1996). Expression of the D3 dopamine receptor in peptidergic neurons of the nucleus accumbens: comparison with the D1 and D2 dopamine receptors. *Neuroscience* 73, 131-143.
- Le Moine, C., Normand, E., and Bloch, B. (1991). Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing the D1 dopamine receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 4205-4209.
- Le Moine, C., Tison, F., and Bloch, B. (1990). D2 dopamine receptor gene expression by cholinergic neurons in the rat striatum. *Neurosci Lett* 117, 248-252.
- Lecca, S., Meye, F.J., and Mameli, M. (2014). The lateral habenula in addiction and depression: an anatomical, synaptic and behavioral overview. *Eur J Neurosci* 39, 1170-1178.
- Lecourtier, L., and Kelly, P.H. (2005). Bilateral lesions of the habenula induce attentional disturbances in rats. *Neuropsychopharmacology* 30, 484-496.
- Lee, D., Rushworth, M.F., Walton, M.E., Watanabe, M., and Sakagami, M. (2007a). Functional specialization of the primate frontal cortex during decision making. *J Neurosci* 27, 8170-8173.
- Lee, F.J., Xue, S., Pei, L., Vukusic, B., Chery, N., Wang, Y., Wang, Y.T., Niznik, H.B., Yu, X.M., and Liu, F. (2002). Dual regulation of NMDA receptor functions by direct protein-protein interactions with the dopamine D1 receptor. *Cell* 111, 219-230.
- Lee, J., Pei, L., Moszczynska, A., Vukusic, B., Fletcher, J., and Liu, F. (2007b). Dopamine transporter cell surface localization facilitated by a direct interaction with the dopamine D2 receptor. *The EMBO Journal* 26, 2127-2136.
- Lee, S.M., Kant, A., Blake, D., Murthy, V., Boyd, K., Wyrick, S.J., and Mailman, R.B. (2014). SKF-83959 is not a highly-biased functionally selective D1 dopamine receptor ligand with activity at phospholipase C. *Neuropharmacology* 86, 145-154.
- Lee, S.P., So, C.H., Rashid, A.J., Varghese, G., Cheng, R., Lanca, A.J., O'Dowd, B.F., and George, S.R. (2004). Dopamine D1 and D2 receptor Co-activation generates a novel phospholipase C-mediated calcium signal. *J Biol Chem* 279, 35671-35678.
- Leentjens, A.F., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I.H., Starkstein, S.E., Weintraub, D., Sampaio, C., Poewe, W., Rascol, O., *et al.* (2008). Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 23, 2004-2014.
- Leentjens, A.F., Dujardin, K., Marsh, L., Richard, I.H., Starkstein, S.E., and Martinez-Martin, P. (2011). Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord* 26, 407-415.
- Leentjens, A.F., Koester, J., Fruh, B., Shephard, D.T., Barone, P., and Houben, J.J. (2009). The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther* 31, 89-98.

- Leroi, I., Andrews, M., McDonald, K., Harbshettar, V., Elliott, R., Byrne, E.J., and Burns, A. (2012). Apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease: a direct comparison. *Parkinsonism Relat Disord* 18, 198-203.
- Levant, B. (1997). The D3 dopamine receptor: neurobiology and potential clinical relevance. *Pharmacol Rev* 49, 231-252.
- Levesque, M., and Parent, A. (2005). The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 11888-11893.
- Levey, A.I., Hersch, S.M., Rye, D.B., Sunahara, R.K., Niznik, H.B., Kitt, C.A., Price, D.L., Maggio, R., Brann, M.R., and Ciliax, B.J. (1993). Localization of D1 and D2 dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 8861-8865.
- Levitt, M., Spector, S., Sjoerdsma, A., and Udenfriend, S. (1965). Elucidation of the Rate-Limiting Step in Norepinephrine Biosynthesis in the Perfused Guinea-Pig Heart. *J Pharmacol Exp Ther* 148, 1-8.
- Levy, R., and Czernecki, V. (2006). Apathy and the basal ganglia. *J Neurol* 253 Suppl 7, VII54-61.
- Levy, R., and Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 16, 916-928.
- Lezcano, N., and Bergson, C. (2002). D1/D5 dopamine receptors stimulate intracellular calcium release in primary cultures of neocortical and hippocampal neurons. *J Neurophysiol* 87, 2167-2175.
- Li, N., Lee, B., Liu, R.J., Banasr, M., Dwyer, J.M., Iwata, M., Li, X.Y., Aghajanian, G., and Duman, R.S. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 329, 959-964.
- Liao, G.Y., Wagner, D.A., Hsu, M.H., and Leonard, J.P. (2001). Evidence for direct protein kinase-C mediated modulation of N-methyl-D-aspartate receptor current. *Mol Pharmacol* 59, 960-964.
- Lieberman, A. (2006). Depression in Parkinson's disease -- a review. *Acta Neurol Scand* 113, 1-8.
- Lim, S.Y., Evans, A.H., and Miyasaki, J.M. (2008). Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann N Y Acad Sci* 1142, 85-107.
- Limbird, L.E. (1981). Activation and attenuation of adenylate cyclase. The role of GTP-binding proteins as macromolecular messengers in receptor--cyclase coupling. *Biochem J* 195, 1-13.
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Broussolle, E., Perret, J.E., and Benabid, A.L. (1995a). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 10, 672-674.
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J.F., Broussolle, E., Perret, J.E., and Benabid, A.L. (1995b). Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345, 91-95.
- Lipford, M.C., and Silber, M.H. (2012). Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Med* 13, 1280-1285.
- Lipton, J.O., and Sahin, M. (2014). The neurology of mTOR. *Neuron* 84, 275-291.
- Lisovoski, F., Haby, C., Borrelli, E., Schleef, C., Revel, M.O., Hindelang, C., and Zwiller, J. (1992). Induction of D2 dopamine receptor mRNA synthesis in a 6-hydroxydopamine parkinsonian rat model. *Brain Res Bull* 28, 697-701.

- Liu, C.Y., Wang, S.J., Fuh, J.L., Lin, C.H., Yang, Y.Y., and Liu, H.C. (1997). The correlation of depression with functional activity in Parkinson's disease. *J Neurol* 244, 493-498.
- Lobo, M.K., Covington, H.E., 3rd, Chaudhury, D., Friedman, A.K., Sun, H., Damez-Werno, D., Dietz, D.M., Zaman, S., Koo, J.W., Kennedy, P.J., *et al.* (2010). Cell type-specific loss of BDNF signaling mimics optogenetic control of cocaine reward. *Science* 330, 385-390.
- Lobo, M.K., and Nestler, E.J. (2011). The striatal balancing act in drug addiction: distinct roles of direct and indirect pathway medium spiny neurons. *Front Neuroanat* 5, 41.
- Loewith, R., Jacinto, E., Wullschleger, S., Lorberg, A., Crespo, J.L., Bonenfant, D., Oppliger, W., Jenoe, P., and Hall, M.N. (2002). Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control. *Mol Cell* 10, 457-468.
- Logan, G.D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A user's guide to the stop-signal paradigm. . In *Inhibitory processes in attention, memory, and language* (San Diego, CA: Academic Press), pp. pp. 189-239.
- Logan, G.D., Cowan, W.B., and Davis, K.A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 10, 276-291.
- Logue, S.F., and Gould, T.J. (2014). The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacol Biochem Behav* 123, 45-54.
- Loos, M., Pattij, T., Janssen, M.C., Counotte, D.S., Schoffelmeer, A.N., Smit, A.B., Spijker, S., and van Gaalen, M.M. (2010). Dopamine receptor D1/D5 gene expression in the medial prefrontal cortex predicts impulsive choice in rats. *Cereb Cortex* 20, 1064-1070.
- Lou, J.S. (2009). Physical and mental fatigue in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging* 26, 195-208.
- Lu, X.Y., Ghasemzadeh, M.B., and Kalivas, P.W. (1998). Expression of D1 receptor, D2 receptor, substance P and enkephalin messenger RNAs in the neurons projecting from the nucleus accumbens. *Neuroscience* 82, 767-780.
- Luchicchi, A., Mnie-Filali, O., Terra, H., Bruinsma, B., de Kloet, S.F., Obermayer, J., Heistek, T.S., de Haan, R., de Kock, C.P., Deisseroth, K., *et al.* (2016). Sustained Attentional States Require Distinct Temporal Involvement of the Dorsal and Ventral Medial Prefrontal Cortex. *Front Neural Circuits* 10, 70.
- Lynd-Balta, E., and Haber, S.N. (1994). Primate striatonigral projections: a comparison of the sensorimotor-related striatum and the ventral striatum. *J Comp Neurol* 345, 562-578.

M

- Ma, X.M., and Blenis, J. (2009). Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10, 307-318.

- MacDonald, C.J., and Meck, W.H. (2005). Differential effects of clozapine and haloperidol on interval timing in the supraseconds range. *Psychopharmacology (Berl)* *182*, 232-244.
- Madden, G.J., Begotka, A.M., Raiff, B.R., and Kastern, L.L. (2003). Delay discounting of real and hypothetical rewards. *Exp Clin Psychopharmacol* *11*, 139-145.
- Madden, G.J., Johnson, P.S., Brewer, A.T., Pinkston, J.W., and Fowler, S.C. (2010). Effects of pramipexole on impulsive choice in male wistar rats. *Exp Clin Psychopharmacol* *18*, 267-276.
- Maggio, R., and Millan, M.J. (2010). Dopamine D2-D3 receptor heteromers: pharmacological properties and therapeutic significance. *Curr Opin Pharmacol* *10*, 100-107.
- Maggio, R., Scarselli, M., Capannolo, M., and Millan, M.J. (2015). Novel dimensions of D3 receptor function: Focus on heterodimerisation, transactivation and allosteric modulation. *Eur Neuropsychopharmacol* *25*, 1470-1479.
- Maggio, R., Scarselli, M., Novi, F., Millan, M.J., and Corsini, G.U. (2003). Potent activation of dopamine D3/D2 heterodimers by the antiparkinsonian agents, S32504, pramipexole and ropinirole. *J Neurochem* *87*, 631-641.
- Magnard, R., Vachez, Y., Carcenac, C., Boulet, S., Houeto, J.L., Savasta, M., Belin, D., and Carnicella, S. (2018). Nigrostriatal Dopaminergic Denervation Does Not Promote Impulsive Choice in the Rat: Implication for Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Frontiers in Behav. Neurosci.* *12*.
- Magnard, R., Vachez, Y., Carcenac, C., Krack, P., David, O., Savasta, M., Boulet, S., and Carnicella, S. (2016). What can rodent models tell us about apathy and associated neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease? *Transl. psychiatry* *6*.
- Mahan, L.C., Burch, R.M., Monsma, F.J., Jr., and Sibley, D.R. (1990). Expression of striatal D1 dopamine receptors coupled to inositol phosphate production and Ca²⁺ mobilization in *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* *87*, 2196-2200.
- Maillet, A., Krack, P., Lhomme, E., Metereau, E., Klinger, H., Favre, E., Le Bars, D., Schmitt, E., Bichon, A., Pelissier, P., *et al.* (2016). The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain* *139*, 2486-2502.
- Malapani, C., Rakitin, B., Levy, R., Meck, W.H., Deweer, B., Dubois, B., and Gibbon, J. (1998). Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *J Cogn Neurosci* *10*, 316-331.
- Mamikonyan, E., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Potenza, M.N., Horn, S., Stern, M.B., and Weintraub, D. (2008). Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* *23*, 75-80.
- Mar, A.C., and Robbins, T.W. (2007). Delay discounting and impulsive choice in the rat. *Current protocols in neuroscience* *8*, 1-18.
- Mar, A.C., Walker, A.L., Theobald, D.E., Eagle, D.M., and Robbins, T.W. (2011). Dissociable effects of lesions to orbitofrontal cortex subregions on impulsive choice in the rat. *J Neurosci* *31*, 6398-6404.
- Marcellino, D., Carriba, P., Filip, M., Borgkvist, A., Frankowska, M., Bellido, I., Tanganelli, S., Muller, C.E., Fisone, G., Lluís, C., *et al.* (2008a). Antagonistic cannabinoid CB1/dopamine D2 receptor interactions in striatal CB1/D2 heteromers. A combined neurochemical and behavioral analysis. *Neuropharmacology* *54*, 815-823.

- Marcellino, D., Ferre, S., Casado, V., Cortes, A., Le Foll, B., Mazzola, C., Drago, F., Saur, O., Stark, H., Soriano, A., *et al.* (2008b). Identification of dopamine D1-D3 receptor heteromers. Indications for a role of synergistic D1-D3 receptor interactions in the striatum. *J Biol Chem* **283**, 26016-26025.
- Maricq, A.V., Roberts, S., and Church, R.M. (1981). Methamphetamine and time estimation. *J Exp Psychol Anim Behav Process* **7**, 18-30.
- Marin, R. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* **147**, 22-30.
- Marin, R.S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **3**, 243-254.
- Marsden, C.D. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* **32**, 514-539.
- Martin, K.A., and Blenis, J. (2002). Coordinate regulation of translation by the PI 3-kinase and mTOR pathways. *Adv Cancer Res* **86**, 1-39.
- Martinez, D., Broft, A., Foltin, R.W., Slifstein, M., Hwang, D.R., Huang, Y., Perez, A., Frankle, W.G., Cooper, T., Kleber, H.D., *et al.* (2004). Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* **29**, 1190-1202.
- Martinez, D., Gil, R., Slifstein, M., Hwang, D.R., Huang, Y., Perez, A., Kegeles, L., Talbot, P., Evans, S., Krystal, J., *et al.* (2005). Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* **58**, 779-786.
- Martinez, D., Saccone, P.A., Liu, F., Slifstein, M., Orlowska, D., Grasseti, A., Cook, S., Broft, A., Van Heertum, R., and Comer, S.D. (2012). Deficits in dopamine D(2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction. *Biol Psychiatry* **71**, 192-198.
- Martres, M.P., Sales, N., Bouthenet, M.L., and Schwartz, J.C. (1985). Localisation and pharmacological characterisation of D-2 dopamine receptors in rat cerebral neocortex and cerebellum using [¹²⁵I]iodosulpride. *Eur J Pharmacol* **118**, 211-219.
- Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2007). Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature* **447**, 1111-1115.
- Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* **459**, 837-841.
- Mazei-Robison, M.S., Koo, J.W., Friedman, A.K., Lansink, C.S., Robison, A.J., Vinish, M., Krishnan, V., Kim, S., Siuta, M.A., Galli, A., *et al.* (2011). Role for mTOR Signaling and Neuronal Activity in Morphine-Induced Adaptations in Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *Neuron* **72**, 977-990.
- McElroy, S.L., Keck, P.E., Jr., Pope, H.G., Jr., Smith, J.M., and Strakowski, S.M. (1994). Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* **55**, 242-248.
- McGuire, P.S., and Seiden, L.S. (1980). The effects of tricyclic antidepressants on performance under a differential-reinforcement-of-low-rates schedule in rats. *J Pharmacol Exp Ther* **214**, 635-641.
- McVittie, L.D., Ariano, M.A., and Sibley, D.R. (1991). Characterization of anti-peptide antibodies for the localization of D2 dopamine receptors in rat striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* **88**, 1441-1445.
- Meador-Woodruff, J.H., Mansour, A., Grandy, D.K., Damask, S.P., Civelli, O., and Watson, S.J., Jr. (1992). Distribution of D5 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Neurosci Lett* **145**, 209-212.

- Meck, W.H. (1986). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacol Biochem Behav* 25, 1185-1189.
- Meck, W.H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Brain Res Cogn Brain Res* 3, 227-242.
- Meck, W.H. (2005). Neuropsychology of timing and time perception. *Brain Cogn* 58, 1-8.
- Meck, W.H. (2006). Neuroanatomical localization of an internal clock: a functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. *Brain Res* 1109, 93-107.
- Mendez, M., and Shapira, J.S. (2011). Pedophilic behavior from brain disease. *J Sex Med* 8, 1092-1100.
- Merola, A., Romagnolo, A., Rizzi, L., Rizzone, M.G., Zibetti, M., Lanotte, M., Mandybur, G., Duker, A.P., Espay, A.J., and Lopiano, L. (2017). Impulse control behaviors and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol* 264, 40-48.
- Meyuhas, O. (2015). Ribosomal Protein S6 Phosphorylation: Four Decades of Research. *Int Rev Cell Mol Biol* 320, 41-73.
- Milenkova, M., Mohammadi, B., Kollwe, K., Schrader, C., Fellbrich, A., Wittfoth, M., Dengler, R., and Munte, T.F. (2011). Intertemporal choice in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 2004-2010.
- Milligan, G. (2004). G protein-coupled receptor dimerization: function and ligand pharmacology. *Mol Pharmacol* 66, 1-7.
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., and Caron, M.G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78, 189-225.
- Miyachi, S., Hikosaka, O., and Lu, X. (2002). Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Exp Brain Res* 146, 122-126.
- Mobini, S., Body, S., Ho, M.Y., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., Deakin, J.F., and Anderson, I.M. (2002). Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 160, 290-298.
- Monsma, F.J., Jr., McVittie, L.D., Gerfen, C.R., Mahan, L.C., and Sibley, D.R. (1989). Multiple D2 dopamine receptors produced by alternative RNA splicing. *Nature* 342, 926-929.
- Montaron, M.F., Deniau, J.M., Menetrey, A., Glowinski, J., and Thierry, A.M. (1996). Prefrontal cortex inputs of the nucleus accumbens-nigro-thalamic circuit. *Neuroscience* 71, 371-382.
- Montmayeur, J.P., Bausero, P., Amlaiky, N., Maroteaux, L., Hen, R., and Borrelli, E. (1991). Differential expression of the mouse D2 dopamine receptor isoforms. *FEBS Lett* 278, 239-243.
- Moore, T.J., Glenmullen, J., and Mattison, D.R. (2014). Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med* 174, 1930-1933.
- Morales, M., and Margolis, E.B. (2017). Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 18, 73-85.
- Morales, M., and Root, D.H. (2014). Glutamate neurons within the midbrain dopamine regions. *Neuroscience* 282, 60-68.
- Morelli, M., Mennini, T., and Di Chiara, G. (1988). Nigral dopamine autoreceptors are exclusively of the D2 type: quantitative autoradiography of [¹²⁵I]iodosulpride and [¹²⁵I]SCH 23982 in adjacent brain sections. *Neuroscience* 27, 865-870.

- Moreno, M., Economidou, D., Mar, A.C., Lopez-Granero, C., Caprioli, D., Theobald, D.E., Fernando, A., Newman, A.H., Robbins, T.W., and Dalley, J.W. (2013). Divergent effects of D(2)/(3) receptor activation in the nucleus accumbens core and shell on impulsivity and locomotor activity in high and low impulsive rats. *Psychopharmacology (Berl)* 228, 19-30.
- Moriyama, T.S., Felicio, A.C., Chagas, M.H., Tardelli, V.S., Ferraz, H.B., Tumas, V., Amaro-Junior, E., Andrade, L.A., Crippa, J.A., and Bressan, R.A. (2011). Increased dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with Social Anxiety Disorder. *J Neurol Sci* 310, 53-57.
- Morrison, S.E., McGinty, V.B., du Hoffmann, J., and Nicola, S.M. (2017). Limbic-motor integration by neural excitations and inhibitions in the nucleus accumbens. *J Neurophysiol* 118, 2549-2567.
- Muir, J.L., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (1996). The cerebral cortex of the rat and visual attentional function: dissociable effects of mediofrontal, cingulate, anterior dorsolateral, and parietal cortex lesions on a five-choice serial reaction time task. *Cereb Cortex* 6, 470-481.
- Mulcrone, J., and Kerwin, R.W. (1997). The regional pattern of D4 gene expression in human brain. *Neurosci Lett* 234, 147-150.
- Murphy, E.R., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2005). Local glutamate receptor antagonism in the rat prefrontal cortex disrupts response inhibition in a visuospatial attentional task. *Psychopharmacology (Berl)* 179, 99-107.
- Murphy, E.R., Robinson, E.S., Theobald, D.E., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2008). Contrasting effects of selective lesions of nucleus accumbens core or shell on inhibitory control and amphetamine-induced impulsive behaviour. *Eur J Neurosci* 28, 353-363.
- Murphy, M.J.M., and Deutch, A.Y. (2018). Organization of afferents to the orbitofrontal cortex in the rat. *J Comp Neurol* 526, 1498-1526.
- Myerson, J., Green, L., and Warusawitharana, M. (2001). Area under the curve as a measure of discounting. *J Exp Anal Behav* 76, 235-243.
- Myslobodsky, M., Lalonde, F.M., and Hicks, L. (2001). Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 14, 120-124.

N

- Nadjar, A., Brotchie, J.M., Guigoni, C., Li, Q., Zhou, S.B., Wang, G.J., Ravenscroft, P., Georges, F., Crossman, A.R., and Bezard, E. (2006). Phenotype of striatofugal medium spiny neurons in parkinsonian and dyskinetic nonhuman primates: a call for a reappraisal of the functional organization of the basal ganglia. *J Neurosci* 26, 8653-8661.
- Nair-Roberts, R.G., Chatelain-Badie, S.D., Benson, E., White-Cooper, H., Bolam, J.P., and Ungless, M.A. (2008). Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience* 152, 1024-1031.

- Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T., and Ushiro, H. (2000). Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol* 247 *Suppl* 5, V1-15.
- Namkung, Y., Dipace, C., Javitch, J.A., and Sibley, D.R. (2009). G protein-coupled receptor kinase-mediated phosphorylation regulates post-endocytic trafficking of the D2 dopamine receptor. *J Biol Chem* 284, 15038-15051.
- Nauta, W.J., and Domesick, V.B. (1984). Afferent and efferent relationships of the basal ganglia. *Ciba Found Symp* 107, 3-29.
- Navarro, G., Cordini, A., Casado-Anguera, V., Moreno, E., Cai, N.S., Cortes, A., Canela, E.I., Dessauer, C.W., Casado, V., Pardo, L., *et al.* (2018). Evidence for functional pre-coupled complexes of receptor heteromers and adenylyl cyclase. *Nat Commun* 9, 1242.
- Neasta, J., Barak, S., Hamida, S.B., and Ron, D. (2014). mTOR complex 1: a key player in neuroadaptations induced by drugs of abuse. *J Neurochem* 130, 172-184.
- Neasta, J., Ben Hamida, S., Quinn, Y., Carnicella, S., and Ron, D. (2010). Role for mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in neuroadaptations underlying alcohol-related disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 16.
- Negre-Pages, L., Grandjean, H., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J.L., Fourrier, A., Lepine, J.P., and Rascol, O. (2010). Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Mov Disord* 25, 157-166.
- Nestler, E.J. (2008). Review. Transcriptional mechanisms of addiction: role of DeltaFosB. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363, 3245-3255.
- Neve, K.A., Seamans, J.K., and Trantham-Davidson, H. (2004). Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res* 24, 165-205.
- Neves, S.R., Ram, P.T., and Iyengar, R. (2002). G protein pathways. *Science* 296, 1636-1639.
- Nicola, S.M. (2007). The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 521-550.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 67, 53-83.
- Nieoullon, A., and Coquerel, A. (2003). Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol* 16 *Suppl* 2, S3-9.
- Nimchinsky, E.A., Hof, P.R., Janssen, W.G., Morrison, J.H., and Schmauss, C. (1997). Expression of dopamine D3 receptor dimers and tetramers in brain and in transfected cells. *J Biol Chem* 272, 29229-29237.
- Nirenberg, M.J., and Waters, C. (2006). Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 21, 524-529.
- Nishi, A., Bibb, J.A., Matsuyama, S., Hamada, M., Higashi, H., Nairn, A.C., and Greengard, P. (2002). Regulation of DARPP-32 dephosphorylation at PKA- and Cdk5-sites by NMDA and AMPA receptors: distinct roles of calcineurin and protein phosphatase-2A. *J Neurochem* 81, 832-841.
- Nishi, A., Bibb, J.A., Snyder, G.L., Higashi, H., Nairn, A.C., and Greengard, P. (2000). Amplification of dopaminergic signaling by a positive feedback loop. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 12840-12845.
- Nishi, A., and Shuto, T. (2017). Potential for targeting dopamine/DARPP-32 signaling in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *Expert Opin Ther Targets* 21, 259-272.
- Nishi, A., Snyder, G.L., and Greengard, P. (1997). Bidirectional regulation of DARPP-32 phosphorylation by dopamine. *J Neurosci* 17, 8147-8155.

- Nishi, A., Snyder, G.L., Nairn, A.C., and Greengard, P. (1999). Role of calcineurin and protein phosphatase-2A in the regulation of DARPP-32 dephosphorylation in neostriatal neurons. *J Neurochem* 72, 2015-2021.
- Nussbaum, R.L., and Ellis, C.E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 348, 1356-1364.

O

- O'Doherty, J.P. (2007). Lights, camembert, action! The role of human orbitofrontal cortex in encoding stimuli, rewards, and choices. *Ann N Y Acad Sci* 1121, 254-272.
- O'Donnell, P., Lavin, A., Enquist, L.W., Grace, A.A., and Card, J.P. (1997). Interconnected parallel circuits between rat nucleus accumbens and thalamus revealed by retrograde transynaptic transport of pseudorabies virus. *J Neurosci* 17, 2143-2167.
- O'Hare, J.K., Ade, K.K., Sukharnikova, T., Van Hooser, S.D., Palmeri, M.L., Yin, H.H., and Calakos, N. (2016). Pathway-Specific Striatal Substrates for Habitual Behavior. *Neuron* 89, 472-479.
- O'Sullivan, S.S., Evans, A.H., and Lees, A.J. (2007). Punding in Parkinson's disease. *Pract Neurol* 7, 397-399.
- Oades, R.D., and Halliday, G.M. (1987). Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Res* 434, 117-165.
- Olds, J. (1977). Drives and Reinforcements. *Behavioral Studies of Hypothalamic Functions* (New York).
- Olds, J., and Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47, 419-427.
- Ongur, D., and Price, J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10, 206-219.

P

- Padoa-Schioppa, C., and Assad, J.A. (2006). Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature* 441, 223-226.
- Padoa-Schioppa, C., Jandolo, L., and Visalberghi, E. (2006). Multi-stage mental process for economic choice in capuchins. *Cognition* 99, B1-B13.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A.P., and Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 14, 518-531.
- Pagonabarraga, J., Martinez-Horta, S., Fernandez de Bobadilla, R., Perez, J., Ribosa-Nogue, R., Marin, J., Pascual-Sedano, B., Garcia, C., Gironell, A., and Kulisevsky, J. (2016).

- Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord* 31, 45-52.
- Pais-Vieira, M., Lima, D., and Galhardo, V. (2007). Orbitofrontal cortex lesions disrupt risk assessment in a novel serial decision-making task for rats. *Neuroscience* 145, 225-231.
- Palmiter, R.D. (2008). Dopamine signaling in the dorsal striatum is essential for motivated behaviors: lessons from dopamine-deficient mice. *Ann N Y Acad Sci* 1129, 35-46.
- Parent, A., Charara, A., and Pinault, D. (1995). Single striatofugal axons arborizing in both pallidal segments and in the substantia nigra in primates. *Brain Res* 698, 280-284.
- Parent, A., and Cicchetti, F. (1998). The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 13, 199-202.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14, 223-236; discussion 222.
- Pascoli, V., Besnard, A., Herve, D., Pages, C., Heck, N., Girault, J.A., Caboche, J., and Vanhoutte, P. (2011). Cyclic adenosine monophosphate-independent tyrosine phosphorylation of NR2B mediates cocaine-induced extracellular signal-regulated kinase activation. *Biol Psychiatry* 69, 218-227.
- Paterson, N.E., Wetzler, C., Hackett, A., and Hanania, T. (2012). Impulsive action and impulsive choice are mediated by distinct neuropharmacological substrates in rat. *Int J Neuropsychopharmacol* 15, 1473-1487.
- Pattij, T., Janssen, M.C., Vanderschuren, L.J., Schoffelmeer, A.N., and van Gaalen, M.M. (2007). Involvement of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens core and shell in inhibitory response control. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 587-598.
- Patton, J.H., Stanford, M.S., and Barratt, E.S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51, 768-774.
- Paul, S., Nairn, A.C., Wang, P., and Lombroso, P.J. (2003). NMDA-mediated activation of the tyrosine phosphatase STEP regulates the duration of ERK signaling. *Nat Neurosci* 6, 34-42.
- Paxinos, G., and Watson, C. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San diego: Elsevier Academic Press.
- Payer, D.E., Guttman, M., Kish, S.J., Tong, J., Strafella, A., Zack, M., Adams, J.R., Rusjan, P., Houle, S., Furukawa, Y., *et al.* (2015). [(1)(1)C]-(+)-PHNO PET imaging of dopamine D(2/3) receptors in Parkinson's disease with impulse control disorders. *Mov Disord* 30, 160-166.
- Pearce, L.R., Huang, X., Boudeau, J., Pawlowski, R., Wullschleger, S., Deak, M., Ibrahim, A.F., Gourlay, R., Magnuson, M.A., and Alessi, D.R. (2007). Identification of Protor as a novel Rictor-binding component of mTOR complex-2. *Biochem J* 405, 513-522.
- Pecina, S., and Berridge, K.C. (2005). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J Neurosci* 25, 11777-11786.
- Pecina, S., Berridge, K.C., and Parker, L.A. (1997). Pimozide does not shift palatability: separation of anhedonia from sensorimotor suppression by taste reactivity. *Pharmacol Biochem Behav* 58, 801-811.
- Pecina, S., Cagniard, B., Berridge, K.C., Aldridge, J.W., and Zhuang, X. (2003). Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. *J Neurosci* 23, 9395-9402.

- Pedersen, K.F., Alves, G., Bronnick, K., Aarsland, D., Tysnes, O.B., and Larsen, J.P. (2010). Apathy in drug-naive patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol* 257, 217-223.
- Perreault, M.L., Hasbi, A., Alijaniam, M., Fan, T., Varghese, G., Fletcher, P.J., Seeman, P., O'Dowd, B.F., and George, S.R. (2010). The dopamine D1-D2 receptor heteromer localizes in dynorphin/enkephalin neurons: increased high affinity state following amphetamine and in schizophrenia. *J Biol Chem* 285, 36625-36634.
- Perreault, M.L., Hasbi, A., O'Dowd, B.F., and George, S.R. (2011). The dopamine d1-d2 receptor heteromer in striatal medium spiny neurons: evidence for a third distinct neuronal pathway in Basal Ganglia. *Front Neuroanat* 5, 31.
- Perreault, M.L., Hasbi, A., O'Dowd, B.F., and George, S.R. (2014). Heteromeric dopamine receptor signaling complexes: emerging neurobiology and disease relevance. *Neuropsychopharmacology* 39, 156-168.
- Perry, J.L., and Carroll, M.E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 200, 1-26.
- Pes, R., Godar, S.C., Fox, A.T., Burgeno, L.M., Strathman, H.J., Jarmolowicz, D.P., Devoto, P., Levant, B., Phillips, P.E., Fowler, S.C., *et al.* (2017). Pramipexole enhances disadvantageous decision-making: Lack of relation to changes in phasic dopamine release. *Neuropharmacology* 114, 77-87.
- Peters, J., and Buchel, C. (2011). The neural mechanisms of inter-temporal decision-making: understanding variability. *Trends Cogn Sci* 15, 227-239.
- Peterson, T.R., Laplante, M., Thoreen, C.C., Sancak, Y., Kang, S.A., Kuehl, W.M., Gray, N.S., and Sabatini, D.M. (2009). DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for their survival. *Cell* 137, 873-886.
- Pezze, M.A., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2007). Differential roles of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in attentional performance on the five-choice serial reaction time task. *Neuropsychopharmacology* 32, 273-283.
- Phillipson, O.T., and Griffiths, A.C. (1985). The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience* 16, 275-296.
- Phu, A.L., Xu, Z., Brakoulias, V., Mahant, N., Fung, V.S., Moore, G.D., Martin, A., Starcevic, V., and Krause, M. (2014). Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci* 21, 63-66.
- Pluck, G.C., and Brown, R.G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 636-642.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., Halliday, G.M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.E., and Lang, A.E. (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17013.
- Poewe, W.H. (1994). Clinical aspects of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 44, S6-9.
- Poirier, L.J., Giguere, M., and Marchand, R. (1983). Comparative morphology of the substantia nigra and ventral tegmental area in the monkey, cat and rat. *Brain Res Bull* 11, 371-397.
- Politis, M., and Niccolini, F. (2015). Serotonin in Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 277, 136-145.
- Pontone, G.M., Williams, J.R., Anderson, K.E., Chase, G., Goldstein, S.A., Grill, S., Hirsch, E.S., Lehmann, S., Little, J.T., Margolis, R.L., *et al.* (2009). Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 24, 1333-1338.

- Popescu, A.T., Zhou, M.R., and Poo, M.M. (2016). Phasic dopamine release in the medial prefrontal cortex enhances stimulus discrimination. *Proc Natl Acad Sci U S A* *113*, E3169-3176.
- Pothuizen, H.H., Jongen-Relo, A.L., Feldon, J., and Yee, B.K. (2005). Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice behaviour and salience learning in rats. *Eur J Neurosci* *22*, 2605-2616.
- Pou, C., Mannoury la Cour, C., Stoddart, L.A., Millan, M.J., and Milligan, G. (2012). Functional homomers and heteromers of dopamine D2L and D3 receptors co-exist at the cell surface. *J Biol Chem* *287*, 8864-8878.
- Probst, C.C., and van Eimeren, T. (2013). The functional anatomy of impulse control disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* *13*, 386.
- Proulx, C.D., Aronson, S., Milivojevic, D., Molina, C., Loi, A., Monk, B., Shabel, S.J., and Malinow, R. (2018). A neural pathway controlling motivation to exert effort. *Proc Natl Acad Sci U S A* *115*, 5792-5797.
- Prybylowski, K., Chang, K., Sans, N., Kan, L., Vicini, S., and Wenthold, R.J. (2005). The synaptic localization of NR2B-containing NMDA receptors is controlled by interactions with PDZ proteins and AP-2. *Neuron* *47*, 845-857.
- Pulido, R., Zuniga, A., and Ullrich, A. (1998). PTP-SL and STEP protein tyrosine phosphatases regulate the activation of the extracellular signal-regulated kinases ERK1 and ERK2 by association through a kinase interaction motif. *EMBO J* *17*, 7337-7350.

Q

- Qamhawi, Z., Towey, D., Shah, B., Pagano, G., Seibyl, J., Marek, K., Borghammer, P., Brooks, D.J., and Pavese, N. (2015). Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain* *138*, 2964-2973.

R

- Rabinak, C.A., and Nirenberg, M.J. (2010). Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* *67*, 58-63.
- Rachlin, H., Raineri, A., and Cross, D. (1991). Subjective probability and delay. *J Exp Anal Behav* *55*, 233-244.
- Radl, D., Chiacchiarretta, M., Lewis, R.G., Brami-Cherrier, K., Arcuri, L., and Borrelli, E. (2018). Differential regulation of striatal motor behavior and related cellular responses by dopamine D2L and D2S isoforms. *Proc Natl Acad Sci U S A* *115*, 198-203.
- Rakhilin, S.V., Olson, P.A., Nishi, A., Starkova, N.N., Fienberg, A.A., Nairn, A.C., Surmeier, D.J., and Greengard, P. (2004). A network of control mediated by regulator of calcium/calmodulin-dependent signaling. *Science* *306*, 698-701.

- Rangel, A., Camerer, C., and Montague, P.R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 9, 545-556.
- Rashid, A.J., O'Dowd, B.F., Verma, V., and George, S.R. (2007a). Neuronal Gq/11-coupled dopamine receptors: an uncharted role for dopamine. *Trends Pharmacol Sci* 28, 551-555.
- Rashid, A.J., So, C.H., Kong, M.M., Furtak, T., El-Ghundi, M., Cheng, R., O'Dowd, B.F., and George, S.R. (2007b). D1-D2 dopamine receptor heterooligomers with unique pharmacology are coupled to rapid activation of Gq/11 in the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 654-659.
- Raught, B., Gingras, A.C., and Sonenberg, N. (2001). The target of rapamycin (TOR) proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 7037-7044.
- Ravel, S., Legallet, E., and Apicella, P. (1999). Tonically active neurons in the monkey striatum do not preferentially respond to appetitive stimuli. *Exp Brain Res* 128, 531-534.
- Rawlins, J.N., Feldon, J., and Butt, S. (1985). The effects of delaying reward on choice preference in rats with hippocampal or selective septal lesions. *Behav Brain Res* 15, 191-203.
- Ray, J.P., and Price, J.L. (1993). The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 337, 1-31.
- Ray, N., and Strafella, A.P. (2010). Dopamine, reward, and frontostriatal circuitry in impulse control disorders in Parkinson's disease: insights from functional imaging. *Clin EEG Neurosci* 41, 87-93.
- Redgrave, P., Coizet, V., Comoli, E., McHaffie, J.G., Leriche, M., Vautrelle, N., Hayes, L.M., and Overton, P. (2010a). Interactions between the Midbrain Superior Colliculus and the Basal Ganglia. *Front Neuroanat* 4.
- Redgrave, P., Prescott, T.J., and Gurney, K. (1999). Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends Neurosci* 22, 146-151.
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M.C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M.R., and Obeso, J.A. (2010b). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 11, 760-772.
- Regier, P.S., Amemiya, S., and Redish, A.D. (2015). Hippocampus and subregions of the dorsal striatum respond differently to a behavioral strategy change on a spatial navigation task. *J Neurophysiol* 114, 1399-1416.
- Reijnders, J.S., Ehart, U., Weber, W.E., Aarsland, D., and Leentjens, A.F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23, 183-189; quiz 313.
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., and Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128, 1314-1322.
- Riba, J., Kramer, U.M., Heldmann, M., Richter, S., and Munte, T.F. (2008). Dopamine agonist increases risk taking but blunts reward-related brain activity. *PLoS One* 3, e2479.
- Rich, E.L., Stoll, F.M., and Rudebeck, P.H. (2018). Linking dynamic patterns of neural activity in orbitofrontal cortex with decision making. *Curr Opin Neurobiol* 49, 24-32.
- Richard, I.H. (2005). Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 96, 42-55.
- Richard, I.H. (2007). Depression and apathy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7, 295-301.

- Richfield, E.K., Penney, J.B., and Young, A.B. (1989). Anatomical and affinity state comparisons between dopamine D1 and D2 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 30, 767-777.
- Richter, J.D., and Sonenberg, N. (2005). Regulation of cap-dependent translation by eIF4E inhibitory proteins. *Nature* 433, 477-480.
- Rieu, I., Houeto, J.L., Pereira, B., De Chazeron, I., Bichon, A., Chereau, I., Ulla, M., Brefel-Courbon, C., Ory-Magne, F., Dujardin, K., *et al.* (2016). Impact of Mood and Behavioral Disorders on Quality of Life in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 6, 267-277.
- Rivalan, M., Ahmed, S.H., and Dellu-Hagedorn, F. (2009). Risk-prone individuals prefer the wrong options on a rat version of the Iowa Gambling Task. *Biol Psychiatry* 66, 743-749.
- Rivera, A., Alberti, I., Martin, A.B., Narvaez, J.A., de la Calle, A., and Moratalla, R. (2002a). Molecular phenotype of rat striatal neurons expressing the dopamine D5 receptor subtype. *Eur J Neurosci* 16, 2049-2058.
- Rivera, A., Cuellar, B., Giron, F.J., Grandy, D.K., de la Calle, A., and Moratalla, R. (2002b). Dopamine D4 receptors are heterogeneously distributed in the striosomes/matrix compartments of the striatum. *J Neurochem* 80, 219-229.
- Rivera, A., Trias, S., Penafiel, A., Angel Narvaez, J., Diaz-Cabiale, Z., Moratalla, R., and de la Calle, A. (2003). Expression of D4 dopamine receptors in striatonigral and striatopallidal neurons in the rat striatum. *Brain Res* 989, 35-41.
- Rizos, A., Sauerbier, A., Antonini, A., Weintraub, D., Martinez-Martin, P., Kessel, B., Henriksen, T., Falup-Pecurariu, C., Silverdale, M., Durner, G., *et al.* (2016). A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol* 23, 1255-1261.
- Robbins, T.W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)* 163, 362-380.
- Robbins, T.W., and Clark, L. (2015). Behavioral addictions. *Curr Opin Neurobiol* 30, 66-72.
- Robinson, E.S. (2012). Blockade of noradrenaline re-uptake sites improves accuracy and impulse control in rats performing a five-choice serial reaction time tasks. *Psychopharmacology (Berl)* 219, 303-312.
- Robinson, E.S., Eagle, D.M., Mar, A.C., Bari, A., Banerjee, G., Jiang, X., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2008). Similar effects of the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine on three distinct forms of impulsivity in the rat. *Neuropsychopharmacology* 33, 1028-1037.
- Robinson, T.E., and Berridge, K.C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18, 247-291.
- Robison, A.J., and Nestler, E.J. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci* 12, 623-637.
- Rodgers, E.W., Krenz, W.D., Jiang, X., Li, L., and Baro, D.J. (2013). Dopaminergic tone regulates transient potassium current maximal conductance through a translational mechanism requiring D1Rs, cAMP/PKA, Erk and mTOR. *BMC Neurosci* 14, 143.
- Roesch, M.R., Calu, D.J., and Schoenbaum, G. (2007). Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nat Neurosci* 10, 1615-1624.

- Rogers, R.D., Baunez, C., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2001). Lesions of the medial and lateral striatum in the rat produce differential deficits in attentional performance. *Behav Neurosci* 115, 799-811.
- Roitman, M.F., Stuber, G.D., Phillips, P.E., Wightman, R.M., and Carelli, R.M. (2004). Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J Neurosci* 24, 1265-1271.
- Rokosik, S.L., and Napier, T.C. (2012). Pramipexole-induced increased probabilistic discounting: comparison between a rodent model of Parkinson's disease and controls. *Neuropsychopharmacology* 37, 1397-1408.
- Rommelfanger, K.S., and Weinshenker, D. (2007). Norepinephrine: The redheaded stepchild of Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 74, 177-190.
- Room, P., Russchen, F.T., Groenewegen, H.J., and Lohman, A.H. (1985). Efferent connections of the prelimbic (area 32) and the infralimbic (area 25) cortices: an anterograde tracing study in the cat. *J Comp Neurol* 242, 40-55.
- Roskoski, R., Jr. (2012). ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacol Res* 66, 105-143.
- Rossi, M.A., Sukharnikova, T., Hayrapetyan, V.Y., Yang, L., and Yin, H.H. (2013). Operant self-stimulation of dopamine neurons in the substantia nigra. *PLoS One* 8, e65799.
- Rudebeck, P.H., Saunders, R.C., Lundgren, D.A., and Murray, E.A. (2017). Specialized Representations of Value in the Orbital and Ventrolateral Prefrontal Cortex: Desirability versus Availability of Outcomes. *Neuron* 95, 1208-1220 e1205.
- Rudebeck, P.H., Saunders, R.C., Prescott, A.T., Chau, L.S., and Murray, E.A. (2013). Prefrontal mechanisms of behavioral flexibility, emotion regulation and value updating. *Nat Neurosci* 16, 1140-1145.
- Rudebeck, P.H., Walton, M.E., Smyth, A.N., Bannerman, D.M., and Rushworth, M.F. (2006). Separate neural pathways process different decision costs. *Nat Neurosci* 9, 1161-1168.
- Rylander, G. (1972). Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* 75, 203-212.

S

- Sabatini, D.M. (2006). mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer* 6, 729-734.
- Safer, D.J., Zito, J.M., and Fine, E.M. (1996). Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics* 98, 1084-1088.
- Sahin, B., Hawasli, A.H., Greene, R.W., Molkentin, J.D., and Bibb, J.A. (2008). Negative regulation of cyclin-dependent kinase 5 targets by protein kinase C. *Eur J Pharmacol* 581, 270-275.
- Salamone, J.D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res* 61, 117-133.
- Salamone, J.D., and Correa, M. (2012). The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron* 76, 470-485.

- Salamone, J.D., Correa, M., Farrar, A., and Mingote, S.M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 461-482.
- Salamone, J.D., Correa, M., Mingote, S., and Weber, S.M. (2003). Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 305, 1-8.
- Salles, M.J., Herve, D., Rivet, J.M., Longueville, S., Millan, M.J., Girault, J.A., and Mannoury la Cour, C. (2013). Transient and rapid activation of Akt/GSK-3beta and mTORC1 signaling by D3 dopamine receptor stimulation in dorsal striatum and nucleus accumbens. *J Neurochem* 125, 532-544.
- Samii, A., Nutt, J.G., and Ransom, B.R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet* 363, 1783-1793.
- Samuel, M., Rodriguez-Oroz, M., Antonini, A., Brotchie, J.M., Ray Chaudhuri, K., Brown, R.G., Galpern, W.R., Nirenberg, M.J., Okun, M.S., and Lang, A.E. (2015). Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. *Mov Disord* 30, 150-159.
- Sancak, Y., Thoreen, C.C., Peterson, T.R., Lindquist, R.A., Kang, S.A., Spooner, E., Carr, S.A., and Sabatini, D.M. (2007). PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase. *Mol Cell* 25, 903-915.
- Santangelo, G., Trojano, L., Barone, P., Errico, D., Grossi, D., and Vitale, C. (2013). Apathy in Parkinson's disease: diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment. *Behav Neurol* 27, 501-513.
- Santini, E., Heiman, M., Greengard, P., Valjent, E., and Fisone, G. (2009). Inhibition of mTOR signaling in Parkinson's disease prevents L-DOPA-induced dyskinesia. *Sci Signal* 2, ra36.
- Santini, E., and Klann, E. (2011). Dysregulated mTORC1-dependent translational control: from brain disorders to psychoactive drugs. *Front Behav Neurosci* 5.
- Sarbassov, D.D., Ali, S.M., Kim, D.H., Guertin, D.A., Latek, R.R., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., and Sabatini, D.M. (2004). Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol* 14, 1296-1302.
- Sarbassov, D.D., Ali, S.M., Sengupta, S., Sheen, J.H., Hsu, P.P., Bagley, A.F., Markhard, A.L., and Sabatini, D.M. (2006). Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell* 22, 159-168.
- Saunders, A., Oldenburg, I.A., Berezovskii, V.K., Johnson, C.A., Kingery, N.D., Elliott, H.L., Xie, T., Gerfen, C.R., and Sabatini, B.L. (2015). A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. *Nature* 521, 85-89.
- Savasta, M., Dubois, A., Benavides, J., and Scatton, B. (1988). Different plasticity changes in D1 and D2 receptors in rat striatal subregions following impairment of dopaminergic transmission. *Neurosci Lett* 85, 119-124.
- Savasta, M., Dubois, A., Feuerstein, C., Manier, M., and Scatton, B. (1987). Denervation supersensitivity of striatal D2 dopamine receptors is restricted to the ventro- and dorsolateral regions of the striatum. *Neurosci Lett* 74, 180-186.
- Savasta, M., Dubois, A., and Scatton, B. (1986). Autoradiographic localization of D1 dopamine receptors in the rat brain with [3H]SCH 23390. *Brain Res* 375, 291-301.

- Scarselli, M., Novi, F., Schallmach, E., Lin, R., Baragli, A., Colzi, A., Griffon, N., Corsini, G.U., Sokoloff, P., Levenson, R., *et al.* (2001). D2/D3 dopamine receptor heterodimers exhibit unique functional properties. *J Biol Chem* 276, 30308-30314.
- Scheid, M.P., and Woodgett, J.R. (2001). PKB/AKT: functional insights from genetic models. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2, 760-768.
- Schiffer, R.B., Kurlan, R., Rubin, A., and Boer, S. (1988). Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 145, 1020-1022.
- Schilman, E.A., Uylings, H.B., Galis-de Graaf, Y., Joel, D., and Groenewegen, H.J. (2008). The orbital cortex in rats topographically projects to central parts of the caudate-putamen complex. *Neurosci Lett* 432, 40-45.
- Schiorring, E. (1981). Psychopathology induced by "speed drugs". *Pharmacol Biochem Behav* 14 Suppl 1, 109-122.
- Schoenbaum, G., and Shaham, Y. (2008). The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biol Psychiatry* 63, 256-262.
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 7, 191-197.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80, 1-27.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* 30, 203-210.
- Schultz, W., and Romo, R. (1990). Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioral reactions. *J Neurophysiol* 63, 607-624.
- Schwartz, R.K., and Huston, J.P. (1996). Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of mesostriatal dopamine neurons and their physiological sequelae. *Prog Neurobiol* 49, 215-266.
- Seamans, J.K., Lapish, C.C., and Durstewitz, D. (2008). Comparing the prefrontal cortex of rats and primates: insights from electrophysiology. *Neurotox Res* 14, 249-262.
- Seeman, P. (2006). Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets* 10, 515-531.
- Seeman, P. (2015). Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* 69, 183-189.
- Seinstra, M., Wojtecki, L., Storzer, L., Schnitzler, A., and Kalenscher, T. (2016). No Effect of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Intertemporal Decision-Making in Parkinson Patients. *eNeuro* 3.
- Sesia, T., Temel, Y., Lim, L.W., Blokland, A., Steinbusch, H.W., and Visser-Vandewalle, V. (2008). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens core and shell: opposite effects on impulsive action. *Exp Neurol* 214, 135-139.
- Seymour, B., Singer, T., and Dolan, R. (2007). The neurobiology of punishment. *Nat Rev Neurosci* 8, 300-311.
- Shan, Q., Christie, M.J., and Balleine, B.W. (2015). Plasticity in striatopallidal projection neurons mediates the acquisition of habitual actions. *Eur J Neurosci* 42, 2097-2104.
- Shan, Q., Ge, M., Christie, M.J., and Balleine, B.W. (2014). The acquisition of goal-directed actions generates opposing plasticity in direct and indirect pathways in dorsomedial striatum. *J Neurosci* 34, 9196-9201.
- Shetreat, M.E., Lin, L., Wong, A.C., and Rayport, S. (1996). Visualization of D1 dopamine receptors on living nucleus accumbens neurons and their colocalization with D2 receptors. *J Neurochem* 66, 1475-1482.

- Shuen, J.A., Chen, M., Gloss, B., and Calakos, N. (2008). *Drd1a*-tdTomato BAC transgenic mice for simultaneous visualization of medium spiny neurons in the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *J Neurosci* 28, 2681-2685.
- Siciliano, M., Trojano, L., De Micco, R., De Mase, A., Garramone, F., Russo, A., Tedeschi, G., and Tessitore, A. (2017). Motor, behavioural, and cognitive correlates of fatigue in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 45, 63-68.
- Sidhu, A., and Niznik, H.B. (2000). Coupling of dopamine receptor subtypes to multiple and diverse G proteins. *Int J Dev Neurosci* 18, 669-677.
- Sierra, M., Carnicella, S., Strafella, A.P., Bichon, A., Lhomme, E., Castrioto, A., Chabardes, S., Thobois, S., and Krack, P. (2015). Apathy and Impulse Control Disorders: Yin & Yang of Dopamine Dependent Behaviors. *J Parkinsons Dis* 5, 625-636.
- Simon, H., Le Moal, M., and Calas, A. (1979). Efferents and afferents of the ventral tegmental-A10 region studied after local injection of [³H]leucine and horseradish peroxidase. *Brain Res* 178, 17-40.
- Simon, M.J., Higuera-Matas, A., Roura-Martinez, D., Ucha, M., Santos-Toscano, R., Garcia-Lecumberri, C., Ambrosio, E., and Puerto, A. (2016). Changes in D1 but not D2 dopamine or mu-opioid receptor expression in limbic and motor structures after lateral hypothalamus electrical self-stimulation: A quantitative autoradiographic study. *Neurobiol Learn Mem* 127, 17-26.
- Simon, N.W., Beas, B.S., Montgomery, K.S., Haberman, R.P., Bizon, J.L., and Setlow, B. (2013). Prefrontal cortical-striatal dopamine receptor mRNA expression predicts distinct forms of impulsivity. *Eur J Neurosci* 37, 1779-1788.
- Sinha, N., Manohar, S., and Husain, M. (2013). Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychol* 7, 255-283.
- Siri, C., Cilia, R., Reali, E., Pozzi, B., Cereda, E., Colombo, A., Meucci, N., Canesi, M., Zecchinelli, A.L., Tesei, S., *et al.* (2015). Long-term cognitive follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Mov Disord* 30, 696-704.
- Smith, K.M., Xie, S.X., and Weintraub, D. (2016). Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87, 864-870.
- Smith, K.S., and Graybiel, A.M. (2013). A dual operator view of habitual behavior reflecting cortical and striatal dynamics. *Neuron* 79, 361-374.
- Smith, K.S., and Graybiel, A.M. (2016). Habit formation. *Dialogues Clin Neurosci* 18, 33-43.
- Smith, Y., Raju, D.V., Pare, J.F., and Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci* 27, 520-527.
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Deneve, C., Destee, A., and Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 579-584.
- Sohtaoglu, M., Demiray, D.Y., Kenangil, G., Ozekmekci, S., and Erginoz, E. (2010). Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 16, 334-337.
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., Bouthenet, M.L., and Schwartz, J.C. (1990). Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 347, 146-151.
- Solla, P., Bortolato, M., Cannas, A., Mulas, C.S., and Marrosu, F. (2015). Paraphilias and paraphilic disorders in Parkinson's disease: A systematic review of the literature. *Mov Disord* 30, 604-613.

- Solla, P., Cannas, A., Marrosu, M.G., and Marrosu, F. (2012). Dopaminergic-induced paraphilias associated with impulse control and related disorders in patients with Parkinson disease. *J Neurol* 259, 2752-2754.
- Spector, S., Sjoerdsma, A., Zaltzman-Nirenberg, P., Levitt, M., and Udenfriend, S. (1963). Norepinephrine synthesis from tyrosine-C-14 in isolated perfused guinea pig heart. *Science* 139, 1299-1301.
- St Onge, J.R., and Floresco, S.B. (2010). Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cereb Cortex* 20, 1816-1828.
- Stamatakis, A.M., and Stuber, G.D. (2012). Activation of lateral habenula inputs to the ventral midbrain promotes behavioral avoidance. *Nat Neurosci* 15, 1105-1107.
- Stan, R., McLaughlin, M.M., Cafferkey, R., Johnson, R.K., Rosenberg, M., and Livi, G.P. (1994). Interaction between FKBP12-rapamycin and TOR involves a conserved serine residue. *J Biol Chem* 269, 32027-32030.
- Stark, A.J., Smith, C.T., Lin, Y.C., Petersen, K.J., Trujillo, P., van Wouwe, N.C., Kang, H., Donahue, M.J., Kessler, R.M., Zald, D.H., *et al.* (2018). Nigrostriatal and Mesolimbic D2/3 Receptor Expression in Parkinson's Disease Patients with Compulsive Reward-Driven Behaviors. *J Neurosci* 38, 3230-3239.
- Starkstein, S.E., and Brockman, S. (2011). Apathy and Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 13, 267-273.
- Stauffer, W.R., Lak, A., Kobayashi, S., and Schultz, W. (2016). Components and characteristics of the dopamine reward utility signal. *J Comp Neurol* 524, 1699-1711.
- Steeves, T.D., Miyasaki, J., Zurovski, M., Lang, A.E., Pellecchia, G., Van Eimeren, T., Rusjan, P., Houle, S., and Strafella, A.P. (2009). Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain* 132, 1376-1385.
- Steinberg, E.E., Keiflin, R., Boivin, J.R., Witten, I.B., Deisseroth, K., and Janak, P.H. (2013). A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nat Neurosci* 16, 966-973.
- Stephan, F.K., and Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 69, 1583-1586.
- Stoica, L., Zhu, P.J., Huang, W., Zhou, H., Kozma, S.C., and Costa-Mattioli, M. (2011). Selective pharmacogenetic inhibition of mammalian target of Rapamycin complex I (mTORC1) blocks long-term synaptic plasticity and memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 3791-3796.
- Stoof, J.C., and Kebabian, J.W. (1981). Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. *Nature* 294, 366-368.
- Stopper, C.M., and Floresco, S.B. (2011). Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci* 11, 97-112.
- Stopper, C.M., and Floresco, S.B. (2014). What's better for me? Fundamental role for lateral habenula in promoting subjective decision biases. *Nat Neurosci* 17, 33-35.
- Stopper, C.M., Khayambashi, S., and Floresco, S.B. (2013). Receptor-specific modulation of risk-based decision making by nucleus accumbens dopamine. *Neuropsychopharmacology* 38, 715-728.

- Stuber, G.D., Hnasko, T.S., Britt, J.P., Edwards, R.H., and Bonci, A. (2010). Dopaminergic terminals in the nucleus accumbens but not the dorsal striatum corelease glutamate. *J Neurosci* 30, 8229-8233.
- Sun, H., Cocker, P.J., Zeeb, F.D., and Winstanley, C.A. (2012). Chronic atomoxetine treatment during adolescence decreases impulsive choice, but not impulsive action, in adult rats and alters markers of synaptic plasticity in the orbitofrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 219, 285-301.
- Surmeier, D.J., Song, W.J., and Yan, Z. (1996). Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 16, 6579-6591.
- Sutton, L.P., and Caron, M.G. (2015). Essential role of D1R in the regulation of mTOR complex1 signaling induced by cocaine. *Neuropharmacology* 99, 610-619.
- Swanson, L.W. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull* 9, 321-353.

T

- Takagishi, M., and Chiba, T. (1991). Efferent projections of the infralimbic (area 25) region of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tracer PHA-L study. *Brain Res* 566, 26-39.
- Takahashi, Y.K., Langdon, A.J., Niv, Y., and Schoenbaum, G. (2016). Temporal Specificity of Reward Prediction Errors Signaled by Putative Dopamine Neurons in Rat VTA Depends on Ventral Striatum. *Neuron* 91, 182-193.
- Takahashi, Y.K., and Schoenbaum, G. (2016). Ventral striatal lesions disrupt dopamine neuron signaling of differences in cue value caused by changes in reward timing but not number. *Behav Neurosci* 130, 593-599.
- Tang, S.J., Reis, G., Kang, H., Gingras, A.C., Sonenberg, N., and Schuman, E.M. (2002). A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 467-472.
- Tarazi, F.I., Campbell, A., Yeghiayan, S.K., and Baldessarini, R.J. (1998). Localization of dopamine receptor subtypes in corpus striatum and nucleus accumbens septi of rat brain: comparison of D1-, D2-, and D4-like receptors. *Neuroscience* 83, 169-176.
- Taverna, S., Ilijic, E., and Surmeier, D.J. (2008). Recurrent collateral connections of striatal medium spiny neurons are disrupted in models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 28, 5504-5512.
- Taylor, S.S., Buechler, J.A., and Yonemoto, W. (1990). cAMP-dependent protein kinase: framework for a diverse family of regulatory enzymes. *Annu Rev Biochem* 59, 971-1005.
- Tedford, S.E., Persons, A.L., and Napier, T.C. (2015). Dopaminergic lesions of the dorsolateral striatum in rats increase delay discounting in an impulsive choice task. *PLoS One* 10, e0122063.
- Tepper, J.M., and Bolam, J.P. (2004). Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr Opin Neurobiol* 14, 685-692.

- Terrillon, S., and Bouvier, M. (2004). Roles of G-protein-coupled receptor dimerization. *EMBO Rep* 5, 30-34.
- Thobois, S., Ardouin, C., Lhomme, E., Klinger, H., Lagrange, C., Xie, J., Fraix, V., Coelho Braga, M.C., Hassani, R., Kistner, A., *et al.* (2010). Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 133, 1111-1127.
- Thobois, S., Vingerhoets, F., Fraix, V., Xie-Brustolin, J., Mollion, H., Costes, N., Mertens, P., Benabid, A.L., Pollak, P., and Broussolle, E. (2004). Role of dopaminergic treatment in dopamine receptor down-regulation in advanced Parkinson disease: a positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 61, 1705-1709.
- Thomanetz, V., Angliker, N., Cloetta, D., Lustenberger, R.M., Schweighauser, M., Oliveri, F., Suzuki, N., and Ruegg, M.A. (2013). Ablation of the mTORC2 component rictor in brain or Purkinje cells affects size and neuron morphology. *J Cell Biol* 201, 293-308.
- Thomas, G.M., and Huganir, R.L. (2004). MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 5, 173-183.
- Thorn, C.A., Atallah, H., Howe, M., and Graybiel, A.M. (2010). Differential dynamics of activity changes in dorsolateral and dorsomedial striatal loops during learning. *Neuron* 66, 781-795.
- Tian, J., and Uchida, N. (2015). Habenula Lesions Reveal that Multiple Mechanisms Underlie Dopamine Prediction Errors. *Neuron* 87, 1304-1316.
- Tiberi, M., Jarvie, K.R., Silvia, C., Falardeau, P., Gingrich, J.A., Godinot, N., Bertrand, L., Yang-Feng, T.L., Fremeau, R.T., Jr., and Caron, M.G. (1991). Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 7491-7495.
- Tingley, W.G., Ehlers, M.D., Kameyama, K., Doherty, C., Ptak, J.B., Riley, C.T., and Huganir, R.L. (1997). Characterization of protein kinase A and protein kinase C phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit using phosphorylation site-specific antibodies. *J Biol Chem* 272, 5157-5166.
- Tokunaga, N., Choudhury, M.E., Nishikawa, N., Nagai, M., Tujii, T., Iwaki, H., Kaneta, M., and Nomoto, M. (2012). Pramipexole upregulates dopamine receptor D(2) and D(3) expression in rat striatum. *J Pharmacol Sci* 120, 133-137.
- Tolosa, E., Compta, Y., and Gaig, C. (2007). The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 13 Suppl, S2-7.
- Tolosa, E., and Pont-Sunyer, C. (2011). Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 310, 4-8.
- Total, N.K., Jackson, M.E., and Moghaddam, B. (2013). Preparatory attention relies on dynamic interactions between prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. *Cereb Cortex* 23, 729-738.
- Total, N.K., Kim, Y.B., Homayoun, H., and Moghaddam, B. (2009). Anterior cingulate neurons represent errors and preparatory attention within the same behavioral sequence. *J Neurosci* 29, 6418-6426.
- Tremblay, M., Silveira, M.M., Kaur, S., Hosking, J.G., Adams, W.K., Baunez, C., and Winstanley, C.A. (2017). Chronic D2/3 agonist ropinirole treatment increases preference for uncertainty in rats regardless of baseline choice patterns. *Eur J Neurosci* 45, 159-166.

- Tricomi, E., Balleine, B.W., and O'Doherty, J.P. (2009). A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur J Neurosci* 29, 2225-2232.
- Tritsch, N.X., Ding, J.B., and Sabatini, B.L. (2012). Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature* 490, 262-266.
- Tritsch, N.X., and Sabatini, B.L. (2012). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 76, 33-50.
- Turner, K.M., Peak, J., and Burne, T.H. (2015). Measuring Attention in Rodents: Comparison of a Modified Signal Detection Task and the 5-Choice Serial Reaction Time Task. *Front Behav Neurosci* 9, 370.

U

- Ungerstedt, U. (1971a). Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 367, 95-122.
- Ungerstedt, U. (1971b). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand Suppl* 367, 1-48.
- Usiello, A., Baik, J.H., Rouge-Pont, F., Picetti, R., Dierich, A., LeMeur, M., Piazza, P.V., and Borrelli, E. (2000). Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* 408, 199-203.
- Uslaner, J.M., and Robinson, T.E. (2006). Subthalamic nucleus lesions increase impulsive action and decrease impulsive choice - mediation by enhanced incentive motivation? *Eur J Neurosci* 24, 2345-2354.
- Usuda, I., Tanaka, K., and Chiba, T. (1998). Efferent projections of the nucleus accumbens in the rat with special reference to subdivision of the nucleus: biotinylated dextran amine study. *Brain Res* 797, 73-93.
- Uylings, H.B., Groenewegen, H.J., and Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res* 146, 3-17.

V

- Valjent, E., Aubier, B., Corbille, A.G., Brami-Cherrier, K., Caboche, J., Topilko, P., Girault, J.A., and Herve, D. (2006). Plasticity-associated gene *Krox24/Zif268* is required for long-lasting behavioral effects of cocaine. *J Neurosci* 26, 4956-4960.
- Valjent, E., Bertran-Gonzalez, J., Bowling, H., Lopez, S., Santini, E., Matamales, M., Bonito-Oliva, A., Herve, D., Hoeffler, C., Klann, E., *et al.* (2011). Haloperidol regulates the state of phosphorylation of ribosomal protein S6 via activation of PKA and phosphorylation of DARPP-32. *Neuropsychopharmacology* 36, 2561-2570.
- Valjent, E., Bertran-Gonzalez, J., Herve, D., Fisone, G., and Girault, J.A. (2009). Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends Neurosci* 32, 538-547.

- Valjent, E., Corvol, J.C., Pages, C., Besson, M.J., Maldonado, R., and Caboche, J. (2000). Involvement of the extracellular signal-regulated kinase cascade for cocaine-rewarding properties. *J Neurosci* 20, 8701-8709.
- Valjent, E., Pascoli, V., Svenningsson, P., Paul, S., Enslen, H., Corvol, J.C., Stipanovich, A., Caboche, J., Lombroso, P.J., Nairn, A.C., *et al.* (2005). Regulation of a protein phosphatase cascade allows convergent dopamine and glutamate signals to activate ERK in the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 491-496.
- Vallone, D., Picetti, R., and Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 24, 125-132.
- van der Velden, R.M.J., Broen, M.P.G., Kuijff, M.L., and Leentjens, A.F.G. (2018). Frequency of mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Mov Disord*.
- van Gaalen, M.M., van Koten, R., Schoffelmeer, A.N., and Vanderschuren, L.J. (2006). Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biol Psychiatry* 60, 66-73.
- VanderBroek, L., Acker, J., Palmer, A.A., de Wit, H., and MacKillop, J. (2016). Interrelationships among parental family history of substance misuse, delay discounting, and personal substance use. *Psychopharmacology (Berl)* 233, 39-48.
- Verbruggen, F., and Logan, G.D. (2008). Automatic and controlled response inhibition: associative learning in the go/no-go and stop-signal paradigms. *J Exp Psychol Gen* 137, 649-672.
- Vertes, R.P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* 51, 32-58.
- Vicente, A.M., Galvao-Ferreira, P., Tecuapetla, F., and Costa, R.M. (2016). Direct and indirect dorsolateral striatum pathways reinforce different action strategies. *Curr Biol* 26, R267-269.
- Volkman, J., Daniels, C., and Witt, K. (2010). Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 6, 487-498.
- Voon, V., and Dalley, J.W. (2011). Parkinson disease: impulsive choice-Parkinson disease and dopaminergic therapy. *Nat Rev Neurol* 7, 541-542.
- Voon, V., Fernagut, P.O., Wickens, J., Baunez, C., Rodriguez, M., Pavon, N., Juncos, J.L., Obeso, J.A., and Bezdard, E. (2009). Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 8, 1140-1149.
- Voon, V., and Fox, S.H. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 64, 1089-1096.
- Voon, V., Hassan, K., Zurowski, M., de Souza, M., Thomsen, T., Fox, S., Lang, A.E., and Miyasaki, J. (2006). Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 67, 1254-1257.
- Voon, V., Mehta, A.R., and Hallett, M. (2011a). Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol* 24, 324-330.
- Voon, V., Napier, T.C., Frank, M.J., Sgambato-Faure, V., Grace, A.A., Rodriguez-Oroz, M., Obeso, J., Bezdard, E., and Fernagut, P.O. (2017). Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol* 16, 238-250.
- Voon, V., Reynolds, B., Brezing, C., Gallea, C., Skaljic, M., Ekanayake, V., Fernandez, H., Potenza, M.N., Dolan, R.J., and Hallett, M. (2010). Impulsive choice and response

- in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl)* 207, 645-659.
- Voon, V., Schoerling, A., Wenzel, S., Ekanayake, V., Reiff, J., Trenkwalder, C., and Sixel-Doring, F. (2011b). Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol* 11, 117.
- Voon, V., Sohr, M., Lang, A.E., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Whetteckey, J., Weintraub, D., Wunderlich, G.R., and Stacy, M. (2011c). Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. *Ann Neurol* 69, 986-996.
- Voon, V.P., M.N.; Thomsen, T. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 20, 484-492.
- Voon, V.R., B.; Brezing, C.; Gallea, C.; Skaljic, M.; Ekanayake, V.; Fernandez, H.; Potenza, M.N.; Dolan, R.J.; Hallett, M. (2010). Impulsive choice and resonance in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology* 207, 645-659.
- Voorn, P., Vanderschuren, L.J., Groenewegen, H.J., Robbins, T.W., and Pennartz, C.M. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci* 27, 468-474.
- Vriend, C., Pattij, T., van der Werf, Y.D., Voorn, P., Booij, J., Rutten, S., Berendse, H.W., and van den Heuvel, O.A. (2014). Depression and impulse control disorders in Parkinson's disease: Two sides of the same coin? *Neurosci Biobehav Rev* 38, 60-71.

W

- Walaas, S.I., Hemmings, H.C., Jr., Greengard, P., and Nairn, A.C. (2011). Beyond the dopamine receptor: regulation and roles of serine/threonine protein phosphatases. *Front Neuroanat* 5, 50.
- Walsh, K., and Bennett, G. (2001). Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 77, 89-93.
- Wamsley, J.K., Gehlert, D.R., Filloux, F.M., and Dawson, T.M. (1989). Comparison of the distribution of D-1 and D-2 dopamine receptors in the rat brain. *J Chem Neuroanat* 2, 119-137.
- Wang, J., Carnicella, S., Phamluong, K., Jeanblanc, J., Ronesi, J.A., Chaudhri, N., Janak, P.H., Lovinger, D.M., and Ron, D. (2007a). Ethanol induces long-term facilitation of NR2B-NMDA receptor activity in the dorsal striatum: implications for alcohol drinking behavior. *J Neurosci* 27, 3593-3602.
- Wang, L., Harris, T.E., Roth, R.A., and Lawrence, J.C., Jr. (2007b). PRAS40 regulates mTORC1 kinase activity by functioning as a direct inhibitor of substrate binding. *J Biol Chem* 282, 20036-20044.
- Wang, X., Luo, Y., He, Y., Li, F., Shi, H., Xue, L., Xue, Y., and Lu, L. (2010). Nucleus Accumbens Core Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway Is Critical for Cue-Induced Reinstatement of Cocaine Seeking in Rats. *The Journal of Neuroscience* 30, 12632-12641.
- Warburton, J.W. (1967). Depressive symptoms in Parkinson patients referred for thalamotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 30, 368-370.

- Wareham, J.D., and Potenza, M.N. (2010). Pathological gambling and substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 36, 242-247.
- Wei, W., Ding, S., and Zhou, F.M. (2017). Dopaminergic treatment weakens medium spiny neuron collateral inhibition in the parkinsonian striatum. *J Neurophysiol* 117, 987-999.
- Weiner, D.M., Levey, A.I., Sunahara, R.K., Niznik, H.B., O'Dowd, B.F., Seeman, P., and Brann, M.R. (1991). D1 and D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 1859-1863.
- Weintraub, D. (2008). Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 64 Suppl 2, S93-100.
- Weintraub, D. (2009). Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism Relat Disord* 15 Suppl 3, S110-113.
- Weintraub, D., David, A.S., Evans, A.H., Grant, J.E., and Stacy, M. (2015a). Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30, 121-127.
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G.R., and Lang, A.E. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 67, 589-595.
- Weintraub, D., Newberg, A.B., Cary, M.S., Siderowf, A.D., Moberg, P.J., Kleiner-Fisman, G., Duda, J.E., Stern, M.B., Mozley, D., and Katz, I.R. (2005). Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 46, 227-232.
- Weintraub, D., Siderowf, A.D., Potenza, M.N., Goveas, J., Morales, K.H., Duda, J.E., Moberg, P.J., and Stern, M.B. (2006). Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 63, 969-973.
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D., Chahine, L.M., *et al.* (2015b). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 30, 919-927.
- Weintraub, W.K., J.; Potenza, M.N.; Siderowf, A.D.; Stacy, M.; Voon, V.; Whetteckey, J.; Wunderlick; G.R.; Lang, A.E. (2010). Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 67, 589-595.
- Westerink, B.H., and Spaan, S.J. (1982). Estimation of the turnover of 3-methoxytyramine in the rat striatum by HPLC with electrochemical detection: implications for the sequence in the cerebral metabolism of dopamine. *J Neurochem* 38, 342-347.
- Weston, M.C., Chen, H., and Swann, J.W. (2012). Multiple roles for mammalian target of rapamycin signaling in both glutamatergic and GABAergic synaptic transmission. *J Neurosci* 32, 11441-11452.
- Whiteside, S.P., and Lynam, D.R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences* 30, 669-689.
- Whiteside, S.P.L.D.R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and individual differences* 30, 669-689.
- Winstanley, C.A., Bachtell, R.K., Theobald, D.E., Laali, S., Green, T.A., Kumar, A., Chakravarty, S., Self, D.W., and Nestler, E.J. (2009). Increased impulsivity during withdrawal from cocaine self-administration: role for DeltaFosB in the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 19, 435-444.

- Winstanley, C.A., Baunez, C., Theobald, D.E., and Robbins, T.W. (2005a). Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: the importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur J Neurosci* *21*, 3107-3116.
- Winstanley, C.A., Theobald, D.E., Cardinal, R.N., and Robbins, T.W. (2004). Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *J Neurosci* *24*, 4718-4722.
- Winstanley, C.A., Theobald, D.E., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2005b). Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders. *Neuropsychopharmacology* *30*, 669-682.
- Winstanley, C.A., Zeeb, F.D., Bedard, A., Fu, K., Lai, B., Steele, C., and Wong, A.C. (2010). Dopaminergic modulation of the orbitofrontal cortex affects attention, motivation and impulsive responding in rats performing the five-choice serial reaction time task. *Behav Brain Res* *210*, 263-272.
- Wise, R.A. (1978). Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain Res* *152*, 215-247.
- Wise, R.A. (2009). Roles for nigrostriatal--not just mesocorticolimbic--dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci* *32*, 517-524.
- Wise, R.A., and Bozarth, M.A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* *94*, 469-492.
- Wise, R.A., Spindler, J., deWit, H., and Gerberg, G.J. (1978). Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science* *201*, 262-264.
- Wise, S.P. (2008). Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends Neurosci* *31*, 599-608.
- Witten, I.B., Steinberg, E.E., Lee, S.Y., Davidson, T.J., Zalocusky, K.A., Brodsky, M., Yizhar, O., Cho, S.L., Gong, S., Ramakrishnan, C., *et al.* (2011). Recombinase-driver rat lines: tools, techniques, and optogenetic application to dopamine-mediated reinforcement. *Neuron* *72*, 721-733.
- Wittmann, M., and Paulus, M.P. (2008). Decision making, impulsivity and time perception. *Trends Cogn Sci* *12*, 7-12.
- Worbe, Y., Savulich, G., Voon, V., Fernandez-Egea, E., and Robbins, T.W. (2014). Serotonin depletion induces 'waiting impulsivity' on the human four-choice serial reaction time task: cross-species translational significance. *Neuropsychopharmacology* *39*, 1519-1526.
- Worby, C.A., and Dixon, J.E. (2014). Pten. *Annu Rev Biochem* *83*, 641-669.
- Wright, C.I., Beijer, A.V., and Groenewegen, H.J. (1996). Basal amygdaloid complex afferents to the rat nucleus accumbens are compartmentally organized. *J Neurosci* *16*, 1877-1893.
- Wu, Y., Richard, S., and Parent, A. (2000). The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neurosci Res* *38*, 49-62.
- Wylie, S.A., Ridderinkhof, K.R., Elias, W.J., Frysinger, R.C., Bashore, T.R., Downs, K.E., van Wouwe, N.C., and van den Wildenberg, W.P. (2010). Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain* *133*, 3611-3624.

Y

- Yamada, H., Matsumoto, N., and Kimura, M. (2004). Tonically active neurons in the primate caudate nucleus and putamen differentially encode instructed motivational outcomes of action. *J Neurosci* *24*, 3500-3510.
- Yamaguchi, T., Sheen, W., and Morales, M. (2007). Glutamatergic neurons are present in the rat ventral tegmental area. *Eur J Neurosci* *25*, 106-118.
- Yamaguchi, T., Wang, H.L., Li, X., Ng, T.H., and Morales, M. (2011). Mesocorticolimbic glutamatergic pathway. *J Neurosci* *31*, 8476-8490.
- Yamaguchi, T., Wang, H.L., and Morales, M. (2013). Glutamate neurons in the substantia nigra compacta and retrorubral field. *Eur J Neurosci* *38*, 3602-3610.
- Yan, Z., and Surmeier, D.J. (1997). D5 dopamine receptors enhance Zn²⁺-sensitive GABA(A) currents in striatal cholinergic interneurons through a PKA/PP1 cascade. *Neuron* *19*, 1115-1126.
- Yang, B., Chan, R.C., Zou, X., Jing, J., Mai, J., and Li, J. (2007). Time perception deficit in children with ADHD. *Brain Res* *1170*, 90-96.
- Yang, H., Rudge, D.G., Koos, J.D., Vaidialingam, B., Yang, H.J., and Pavletich, N.P. (2013). mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature* *497*, 217-223.
- Yates, J.R., Perry, J.L., Meyer, A.C., Gipson, C.D., Charnigo, R., and Bardo, M.T. (2014). Role of medial prefrontal and orbitofrontal monoamine transporters and receptors in performance in an adjusting delay discounting procedure. *Brain Res* *1574*, 26-36.
- Yau, Y.H., and Potenza, M.N. (2015). Gambling disorder and other behavioral addictions: recognition and treatment. *Harv Rev Psychiatry* *23*, 134-146.
- Yetnikoff, L., Cheng, A.Y., Lavezzi, H.N., Parsley, K.P., and Zahm, D.S. (2015). Sources of input to the rostromedial tegmental nucleus, ventral tegmental area, and lateral habenula compared: A study in rat. *J Comp Neurol* *523*, 2426-2456.
- Yin, H.H., Knowlton, B.J., and Balleine, B.W. (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *Eur J Neurosci* *19*, 181-189.
- Yin, H.H., Knowlton, B.J., and Balleine, B.W. (2005a). Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci* *22*, 505-512.
- Yin, H.H., Ostlund, S.B., Knowlton, B.J., and Balleine, B.W. (2005b). The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci* *22*, 513-523.
- Yun, I.A., Nicola, S.M., and Fields, H.L. (2004). Contrasting effects of dopamine and glutamate receptor antagonist injection in the nucleus accumbens suggest a neural mechanism underlying cue-evoked goal-directed behavior. *Eur J Neurosci* *20*, 249-263.
- Yung, K.K., Bolam, J.P., Smith, A.D., Hersch, S.M., Ciliax, B.J., and Levey, A.I. (1995). Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. *Neuroscience* *65*, 709-730.

Z

- Zahm, D.S., and Brog, J.S. (1992). On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 50, 751-767.
- Zahm, D.S., and Heimer, L. (1990). Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *J Comp Neurol* 302, 437-446.
- Zahm, D.S., Williams, E., and Wohltmann, C. (1996). Ventral striatopallidothalamic projection: IV. Relative involvements of neurochemically distinct subterritories in the ventral pallidum and adjacent parts of the rostroventral forebrain. *J Comp Neurol* 364, 340-362.
- Zalocusky, K.A., Ramakrishnan, C., Lerner, T.N., Davidson, T.J., Knutson, B., and Deisseroth, K. (2016). Nucleus accumbens D2R cells signal prior outcomes and control risky decision-making. *Nature* 531, 642-646.
- Zapata, A., Kivell, B., Han, Y., Javitch, J.A., Bolan, E.A., Kuraguntla, D., Jaligam, V., Oz, M., Jayanthi, L.D., Samuvel, D.J., *et al.* (2007). Regulation of dopamine transporter function and cell surface expression by D3 dopamine receptors. *J Biol Chem* 282, 35842-35854.
- Zapata, A., and Shippenberg, T.S. (2002). D(3) receptor ligands modulate extracellular dopamine clearance in the nucleus accumbens. *J Neurochem* 81, 1035-1042.
- Zapata, A., Witkin, J.M., and Shippenberg, T.S. (2001). Selective D3 receptor agonist effects of (+)-PD 128907 on dialysate dopamine at low doses. *Neuropharmacology* 41, 351-359.
- Zeeb, F.D., and Winstanley, C.A. (2011). Lesions of the basolateral amygdala and orbitofrontal cortex differentially affect acquisition and performance of a rodent gambling task. *J Neurosci* 31, 2197-2204.
- Zhang, B., Guo, F., Ma, Y., Song, Y., Lin, R., Shen, F.Y., Jin, G.Z., Li, Y., and Liu, Z.Q. (2017). Activation of D1R/PKA/mTOR signaling cascade in medial prefrontal cortex underlying the antidepressant effects of l-SPD. *Sci Rep* 7, 3809.
- Zhou, Q.Y., and Palmiter, R.D. (1995). Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. *Cell* 83, 1197-1209.
- Zhu, P.J., Chen, C.J., Mays, J., Stoica, L., and Costa-Mattioli, M. (2018). mTORC2, but not mTORC1, is required for hippocampal mGluR-LTD and associated behaviors. *Nat Neurosci* 21, 799-802.
- Zuckerman, M., and Link, K. (1968). Construct validity for the sensation-seeking scale. *J Consult Clin Psychol* 32, 420-426.

Résumé :

Au-delà des symptômes moteurs, la maladie de Parkinson (MP) est également caractérisée par une myriade de symptômes neuropsychiatriques allant de l'apathie et la dépression aux troubles du contrôle des impulsions (TCI). Les TCI représentent un groupe d'addictions comportementales incluant le jeu pathologique, l'hypersexualité et les achats faits de manière compulsive. Observés chez 10 à 14 % des patients parkinsoniens sous traitement dopaminergique, ils affectent fortement leur qualité de vie. L'impulsivité cognitive reflétant notamment l'incapacité à tolérer les délais de renforcements, est au cœur des TCI. En effet, différentes études suggèrent que cette impulsivité serait exacerbée dans la MP et sous traitements dopaminergiques. Cependant, les mécanismes sous-tendant les TCI dans la MP demeurent méconnus, et la contribution respective de la lésion, du traitement dopaminergique, et de certains facteurs de vulnérabilité reste à déterminer. De plus, l'impulsivité d'attente, une autre forme de déficit d'inhibition qui peut conduire au développement de comportements compulsifs, a été peu étudiée dans le cadre des TCI.

L'objectif de ce projet de thèse a été d'évaluer l'influence d'une dénervation dopaminergique de la voie nigrostriée, avec ou sans adjonction d'agoniste dopaminergique, sur le développement d'impulsivité. Pour cela, nous avons utilisé un modèle lésionnel des troubles non-moteurs de la MP. Ces rats ont reçu une injection bilatérale de neurotoxine 6-OHDA dans la SNC, afin d'induire une dénervation sélective, bilatérale et partielle du striatum dorsal. Ils ont ensuite été traités avec du pramipexole, un agoniste des récepteurs $D_{2/3}$, connu pour favoriser le développement de TCI chez les patients parkinsoniens. Les tâches d'intolérance au délai et de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT) ont été utilisées pour évaluer respectivement l'impulsivité cognitive et l'impulsivité d'attente. Dans le premier paradigme, les rats doivent appuyer sur un levier pour choisir entre une petite récompense immédiate, ou une plus grosse récompense, avec un délai. Dans le second paradigme, ils doivent inhiber l'émission d'une réponse motrice jusqu'à l'apparition d'un stimulus lumineux. Le traitement chronique au pramipexole augmente considérablement les choix impulsifs effectués dans la tâche d'intolérance au délai, mais seulement chez les rats non lésés. En effet, la lésion dopaminergique seule ou avec le traitement ne favorise pas les comportements impulsifs. Dans la tâche de 5-CSRTT, le pramipexole semble également promouvoir l'émission de réponses prématurées (effet pro-impulsif), lorsque l'intervalle inter-essais est constant. Cependant, lorsque cet intervalle augmente, le pramipexole provoque à l'inverse une diminution des réponses prématurées (effet anti-impulsif). Cette modulation d'impulsivité étant seulement observée chez les rats hautement impulsifs, ceci suggère qu'un endophénotype impulsif puisse être un facteur de vulnérabilité à l'effet iatrogène du pramipexole.

A l'échelle neuronale, ce traitement favorise la surexpression des ARNm codants pour les récepteurs dopaminergiques D_2 dans le striatum et y modifie la connectivité glutamatergique telle qu'observée en microscopie électronique. De plus, nous avons observé une suractivation de la voie mTORC1 dans le noyau accumbens, comme déjà constaté dans les processus addictifs. Afin d'apporter un lien causal à cette étude, nous avons bloqué l'activité de la voie mTORC1 par un inhibiteur spécifique, la rapamycine, chez des rats traités au pramipexole. Étonnamment, cette combinaison accentue fortement l'intolérance au délai, alors que la rapamycine seule ne provoque aucun effet notable. Ceci pourrait s'expliquer par une cinétique d'activation et d'inhibition complexe de cette voie.

L'ensemble de ces résultats suggère que l'impulsivité observée dans la MP serait causée par une action iatrogène du pramipexole *via* une activation anormale de la voie mTORC1 dans le noyau accumbens.

Mot clés : Maladie de Parkinson, trouble du contrôle des impulsions, impulsivité cognitive, impulsivité d'action, système dopaminergique nigrostrié, 6-OHDA, pramipexole, mTORC1.

Abstract:

Beyond motor symptoms, Parkinson's disease (PD) is also characterized by a plethora of neuropsychiatric deficits, ranging from apathy and depression to Impulse control disorders (ICDs). ICDs represent a complex group of behavioral addictions including gambling disorders, hypersexuality and compulsive shopping, displayed by 10 to 14% of PD patients under dopamine replacement therapies, whose quality of life is greatly diminished. Importantly, cognitive impulsivity reflecting in particular, an inability to tolerate delays to reinforcements, appears as a core symptom of ICDs. Indeed, recent evidence suggested that this kind of impulsivity would be exacerbated in PD and under treatment by dopaminergic $D_{2/3}$ receptor agonists. However, the mechanisms underlying ICDs in PD remain unknown and the respective contribution of dopamine lesion and treatment, combined with factors of vulnerability, remain to be determined. Moreover, waiting impulsivity, another form of behavioral inhibition which may lead to compulsive behaviors, has been poorly investigated in the framework of ICDs.

In this thesis project, using a lesional rodent model of non-motor symptoms of PD, we addressed the question of whether denervation of the dopaminergic nigrostriatal system would promote the development of impulsivity when combined with dopamine agonist treatments. Rats were bilaterally injected in the SNC with the neurotoxin 6-OHDA to induce selective and partial denervation of the dorsal striatum. We then treated them with the dopamine $D_{2/3}$ receptor agonist, pramipexole, a medication known to favor the development of ICDs in PD patients. Two different tasks were used to measure cognitive and motor impulsivity: the delay discounting task (DDT) and the 5-choice serial reaction time task (5-CSRTT) respectively. In the former, rats have to press a lever and choose between a smaller, but immediate reward and a larger, but delayed reward. For the latter, they have to wait for a stimulus light to come on. In the DDT, chronic administration of pramipexole treatment only increased impulsive choices in non-lesioned rats. Indeed, the dopaminergic lesion by itself, or in adjunction with the treatment, did not increase impulsivity. In the 5-CSRTT, pramipexole progressively increased premature responses, reflecting a pro-impulsive effect when the inter-trial interval is constant. However, when the interval was increased, pramipexole reduced the premature responses, exhibiting an anti-impulsive effect. Interestingly, this modulation of motor impulsivity was only observed in rats with a high level of impulsivity, suggesting that an impulsive endophenotype might be an important factor of vulnerability to the iatrogenic effects of pramipexole.

The effect of this treatment was then investigated at a cellular level. It promotes overexpression of the dopamine D_2 receptor mRNA within the striatum, and seems to alter glutamatergic synaptic connectivity suggested by electron microscopy. Moreover, we showed that the mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) pathway is lastingly over-activated in the nucleus accumbens, as already observed in drug addictions. In an attempt to make a causal link between this pathway and the behavioral changes, we treated rats with pramipexole and rapamycin, a specific inhibitor of this pathway. Surprisingly, this combination accentuated impulsivity even more, whereas rapamycin by itself did not promote impulsivity. This effect may be explained by the complexity of the kinetics of activation and inhibition of mTORC1 pathway.

Taken together, these results suggest that impulsivity in PD may be triggered by an iatrogenic effect of the dopaminergic pramipexole treatment through an abnormal activation of the mTORC1 pathway within the nucleus accumbens.

Key words: Parkinson's disease, impulse control disorders, cognitive impulsivity, motor impulsivity, dopaminergic nigrostriatal system, 6-OHDA, pramipexole, mTORC1.