



HAL
open science

Vulnérabilité anatomofonctionnelle de la transmission dopaminergique à des manipulations du statut en vitamine A

Pauline Couty

► **To cite this version:**

Pauline Couty. Vulnérabilité anatomofonctionnelle de la transmission dopaminergique à des manipulations du statut en vitamine A. Neurosciences. Université de Bordeaux, 2024. Français. NNT : 2024BORD0203 . tel-04845485

HAL Id: tel-04845485

<https://theses.hal.science/tel-04845485v1>

Submitted on 18 Dec 2024

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

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

Par

Pauline COUTY

Vulnérabilité anatomofonctionnelle de la transmission
dopaminergique à des manipulations du statut en vitamine A

Sous la direction du Dr. Katia TOUYAROT

Soutenue le 21 octobre 2024

Membres du jury :

Dr. Francis CHAOULOFF, Directeur de recherche, Université de Bordeaux	Président
Dr. Corinne BEURRIER, Chargé de recherche, Aix-Marseille Université	Rapporteuse
Dr. Wojciech KREZEL, Directeur de recherche, Université de Strasbourg	Rapporteur
Dr. Élodie FINO, Chargé de recherche, Aix-Marseille Université	Examinatrice
Dr. Patrick BOREL, Directeur de recherche, Aix-Marseille Université	Examineur
Dr. Katia TOUYAROT, Maître de conférences, Bordeaux INP	Directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à adresser mes remerciements à l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ces travaux de thèse. Je remercie le Dr. **Corinne Beurrier** et le Dr. **Wojciech Krezel** pour avoir accepté le rôle de rapporteur, ainsi que le Dr. **Élodie Fino** et le Dr. **Patrick Borel**, en leur qualité d'examineur et le Dr. **Francis Chaouloff** pour la présidence du jury. Merci d'avoir consacré du temps à l'évaluation de mon travail.

Merci au Dr. **Patrick Borel** et à **Charlotte Halimi** pour la réalisation des nombreux dosages tout au long de cette thèse.

Je tiens ensuite à remercier ma directrice de thèse, le Dr. **Katia Touyarot**. Merci d'avoir accepté de me prendre pour mon stage de Master 1, qui a vite tourné en stage bibliographique à cause du premier confinement. Puis, merci d'avoir accepté que je revienne pour le Master 2 où je n'aurais pas rêvé meilleur encadrement, ce qui m'a d'ailleurs convaincu de continuer en thèse avec toi. Mais avant de commencer cette thèse, il a fallu passer le fameux concours de l'école doctorale et ce n'a pas été de tout repos, mais encore une fois, j'ai pu compter sur toi pour m'épauler et m'aider à décrocher ce fameux sésame. Merci pour ton encadrement durant ces trois années de thèse, qui a été le fruit de nombreuses discussions très scientifiques ou plus légères. Merci d'avoir été là au cours de ces derniers mois de rédaction pour corriger la tonne de pages que je t'envoyais, à des horaires pas toujours très convenables. Au cours de ces cinq années, je me suis vraiment épanouie scientifiquement, et je peux affirmer que c'est en grande partie grâce à toi.

Je souhaite remercier l'ensemble des membres de la « dream team » ou « FoodCircus team ». Merci au Dr. **Pierre Trifilieff** pour ta grande implication dans ce projet et d'avoir toujours été là pour discuter manip ou résultats, et de réussir à déchiffrer si les nouvelles étaient bonnes ou pas en fonction du sourire que j'avais quand j'arrivais dans ton bureau. Merci au Dr. **Guillaume Ferreira** pour ses analyses et toutes les discussions enrichissantes sur le projet pendant les réunions d'équipes, qui ont toujours été de super moments de partage. Un grand merci à **Serge Alfos** pour ton aide précieuse dans les moments les moins drôles de ce projet, à savoir les euthanasies, et pour ton aide pour les dosages. Merci au Dr. **Clémentine Bosch-Bouju** et à son ancienne doctorante, le Dr. **Anaïs Marie**, pour m'avoir formé à la biologie moléculaire. Je ne peux pas parler de biologie moléculaire sans remercier **Jean-Christophe Helbling**, merci pour ton aide lorsque j'avais des galères de Bioanalyzer et pour m'avoir formé à la réalisation et à l'analyse des PCR. Merci à **Maria Florencia Angelo** (Flor) pour avoir passé du temps à me former aux western blot, toujours dans la bonne humeur. Merci à **Céline Ducroix-Crépy** pour les génotypages et pour les heures que l'on a passé ensemble à faire des immunos et à monter des coupes sur lames, principalement pendant mon stage de Master 2. Merci à **Lola Hardt**, au Dr. **Anna Petitbon** et au Dr. **Fabien Ducrocq** arrivé plus tardivement, la team « souris sous privation alimentaire » pour

avoir nourri mes souris lorsque j'en avais besoin et pour m'avoir formé au conditionnement opérant, à la photométrie de fibre et pour m'avoir initié à ce doux moment qu'est l'analyse des signaux de fibre par MATLAB, j'imagine que comme vous, je cherche encore la meilleure baseline. Merci également au Dr. **Pauline Lafenêtre**, au Dr. **Mylène Potier**, au Dr. **Eva Ducourneau**, à **Alice Fermigier**, à **Camille Ruffier** et au Dr. **Matéo N'Diaye**.

Un grand merci à la team « étudiante » de NutriNeuro, avec qui j'ai pu partager des soirées mémorables en congrès (je me souviendrai longtemps des JFN à Toulouse) ou au cours d'apéros improvisés sur les quais. Merci au groupe du bureau 8, les anciens comme les actuels : **Lola Hardt**, **Ivan Marniquet**, **Anna Petitbon**, **Alice Fermigier**, **Mathilde Châtaigner**, **Matéo N'Diaye**, **Emie Debenay**, **Anaïs Taoufik** et **Eva Ducourneau** (qui vient souvent nous rendre visite), pour avoir rendu ce bureau toujours joyeux, grâce à des discussions sans queue ni tête ou des blind-tests improvisés.

Une énorme merci à mes étudiants en stage ou mes petites mains en or : **Kévin Lard**, **Lorelei Berger**, **Ilona Dulapt** et **Adrien Santoro**. Je souhaite particulièrement remercier Ilona, cela a été un réel plaisir de travailler avec toi, et je te souhaite le meilleur pour ta thèse, et Adrien qui a été d'une efficacité incroyable. Merci à vous deux, sans vous la fin de cette thèse n'aurait certainement pas été la même.

Je remercie également le Dr. **Sophie Layé** et le Dr. **Lucile Capuron**, qui lui a succédé à la direction du laboratoire, merci pour votre accueil. Je souhaite aussi remercier l'ensemble des membres du laboratoire. Merci à l'équipe du secrétariat : **Marie-Pierre Manain**, **Isabelle Moreau**, **Florence Rouillet** et **Charlotte Chereau**. Un grand merci à la team animalerie : **Grégory Artaxet**, **Grégoire Routier**, **Hugo Clerget** et **Claudine Tridon**, pour votre aide, notamment pour la gestion des reproductions et le soin apporté à mes animaux. Enfin, je remercie l'ensemble des membres des autres équipes du laboratoire avec qui j'ai pu interagir de près ou de loin, notamment au cours des journées NutriNeuro.

Merci à mes meilleurs amis ou ma « deuxième famille » : **Célia**, **Sabine**, **Nicolas**, **Campoy** et **Théo** (et bébé **Charles**). Merci pour nos soirées quizz (un jour je vais en gagner un), nos soirées Karafun, nos soirées arrosées pleines de déclarations d'amour et nos week-ends à l'île d'Oléron. Vous avez été ma petite bulle me permettant d'oublier la thèse pendant un instant.

Un immense merci à ma famille. Merci à mes parents, **Katy** et **Pascal**, pour leur soutien inconditionnel au cours de ces années de thèse et tout au long de mes études (promis maintenant j'ai fini). Je vous dédis cette thèse, sans vous je ne serais pas là où je suis aujourd'hui. Je vous remercie du fond du cœur. Merci à ma petite sœur, **Léa**, l'âme créative de la famille, pour sa bonne humeur au quotidien (même si parfois tu es un peu mal luné). Pour m'envoyer 10 messages à la minute alors que tu peux en faire un seul, pour nos échanges de vidéos drôles, nos appels qui durent des heures parfois sans se parler et nos vocaux où on s'entend juste pouffer de rire. Promis

je resterai toujours « Crésus » pour toi. Merci aussi à mes grands-parents maternels pour être mes approvisionneurs de bons légumes du jardin et pour nos discussions, et à mes grands-parents paternels, mes tantes et oncles, cousins et cousines pour être là et pour tous les bons moments que l'on a pu passer ensemble.

Pour finir ces remerciements, merci à toi **Rémi**, qui partage ma vie depuis bientôt 10 ans (et oui déjà). Merci pour ta bonne humeur quotidienne, pour tes jeux de mots et tes blagues pourries (promis je resterai toujours ton meilleur public) et pour m'avoir soutenue au cours de ces trois ans de thèse et pendant ces derniers mois de rédaction. Pleins de nouveaux projets nous attendent et il nous reste encore plein de choses à vivre ensemble.

PUBLICATION

P. Couty, I. Dulapt, L. Berger, A. Santoro, K. Lard, S. Alfos, J.C. Helbling, M.F. Angelo, C. Halimi, P. Borel, C. Bosch-Bouju, P. Trifilieff, K. Touyarot. Vitamin A deficiency started during gestation impaired reward processing by affecting the integrity of mesolimbic transmission. ***En préparation pour soumission.***

COMMUNICATIONS

Liste des communications affichées

- **Journée Bordeaux Neurocampus** – 8 novembre 2022, Talence – Effects of gestational vitamin A deficiency in mice on dopamine transmission in striatum and impact on motivational processes – **P. Couty**, K. Lard, S. Alfos, J.C. Helbling, C. Halimi, P. Borel, C. Bosh-Bouju, P. Trifilieff, K. Touyarot.
- **Journées Francophones de Nutrition** – 16-18 novembre 2022, Toulouse – Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A chez la souris sur la transmission dopaminergique au sein du striatum et impact sur les processus motivationnels - **P. Couty**, K. Lard, S. Alfos, J.C. Helbling, C. Halimi, P. Borel, C. Bosh-Bouju, P. Trifilieff, K. Touyarot.
- **NeuroFrance** – 24-26 mai 2023 – Gestational vitamin A deficiency : impact on striatal dopamine transmission and associated motivational processes - **P. Couty**, K. Lard, L. Berger, S. Alfos, J.C. Helbling, C. Halimi, P. Borel, C. Bosh-Bouju, P. Trifilieff, K. Touyarot.

Liste des communications orales

- **NutriNeuro's day** – 31 mars 2022, Bordeaux – Effects of gestational vitamin A deficiency in mice on mesocorticolimbic dopamine transmission in decision-making control – **P. Couty**, S. Alfos, J.C. Helbling, C. Halimi, P. Borel, C. Bosh-Bouju, P. Trifilieff, K. Touyarot.
- **NutriNeuro's day** – 04 mai 2023, Talence – Gestational vitamin A deficiency : impact on striatal dopamine transmission and associated motivational processes – **P. Couty**, K. Lard, L. Berger, S. Alfos, J.C. Helbling, C. Halimi, P. Borel, C. Bosh-Bouju, P. Trifilieff, K. Touyarot.
- **Colloque SF-DOHAD** – 16-17 novembre 2023, Rennes – Carence gestationnelle en vitamine A : impact sur les transmissions dopaminergiques striatales et les processus motivationnels - **P. Couty**, K. Lard, L. Berger, S. Alfos, J.C. Helbling, C. Halimi, P. Borel, C. Bosh-Bouju, P. Trifilieff, K. Touyarot.
- **NutriNeuro's day** – 30-31 mai 2024, Cestas – Gestational vitamin A deficiency altered mesolimbic dopamine transmission and associated reward processes – **P. Couty**, L. Berger, I. Dulapt, K. Lard, S. Alfos, J.C. Helbling, M.F. Angelo, C. Halimi, P. Borel, C. Bosh-Bouju, P. Trifilieff, K. Touyarot.

RÉSUMÉ

La carence en vitamine A au cours de la période périnatale, causée par un régime appauvri en vitamine A, reste un enjeu de santé publique majeur, notamment dans les pays en voie de développement. En effet, l'acide rétinoïque (AR), le métabolite actif de la vitamine A, est essentiel pour le développement cérébral du fœtus et du nouveau-né, et joue un rôle très important dans les fonctions cérébrales à l'âge adulte. En se fixant sur ses récepteurs nucléaires qui jouent le rôle de facteur de transcription, l'AR régule l'expression de nombreux gènes, notamment impliqués dans la transmission dopaminergique au sein du striatum. D'autre part, une diminution du statut en vitamine A au cours de la gestation chez la mère ou des polymorphismes génétiques des acteurs de la voie de signalisation des rétinoïdes ont été associés à certaines maladies psychiatriques neurodéveloppementales, comme la schizophrénie, en revanche, les mécanismes sous-jacents restent à établir.

C'est dans ce contexte que s'inscrit cette thèse, dont l'objectif était d'étudier les conséquences d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation, chez la souris, sur la modulation du métabolisme de la vitamine A et son impact sur la fonctionnalité de la transmission dopaminergique chez la descendance adulte. Nous faisons l'hypothèse qu'une hypoactivité de la signalisation des rétinoïdes pourrait conduire à un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique au sein du striatum, caractéristique de certaines pathologies neurodéveloppementales.

Dans cette étude, nous montrons qu'une carence périnatale en vitamine A chez la souris induit une hypoactivité de la signalisation des rétinoïdes associée à des altérations de la transmission dopaminergique chez la descendance adulte, qui sont plus prononcées dans le noyau accumbens (NAc) que dans le striatum dorsal. Plus précisément, une diminution d'expression de l'ARNm du transporteur de la dopamine (DAT) et du récepteur dopaminergique 3 (D3R) est observée chez la descendance carencée en vitamine A, au sein de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et du NAc, respectivement. Ces altérations neurobiologiques de la voie de transmission dopaminergique mésolimbique s'accompagnent chez la descendance mâle carencée d'une augmentation des processus motivationnels et de l'impulsivité évalués dans des tâches de conditionnement opérant, contrairement à la descendance femelle carencée qui semble protégée. Pour approfondir l'étude de la transmission mésolimbique, nous avons étudié l'activité dopaminergique mésolimbique *in vivo* dans notre modèle, en combinant le biosenseur dopaminergique dLight à la photométrie de fibre. Nous avons ainsi montré que la carence périnatale en vitamine A altère la dynamique dopaminergique *in vivo*, conduisant à une augmentation de la libération de dopamine phasique dans le NAc pendant des tâches de conditionnement opérant. Enfin, le lien causal entre les altérations de la transmission dopaminergique mésolimbique et les altérations comportementales

observées chez la descendance carencée en vitamine A a été étudié par l'utilisation d'approches virales (DREADD) permettant de manipuler l'activité des neurones dopaminergiques.

En conclusion, ce travail de thèse démontre l'importance de la signalisation des rétinoïdes, pendant et après la période périnatale, pour maintenir l'intégrité de la transmission dopaminergique mésolimbique. Cette étude suggère que la diminution du statut en vitamine A dans le cadre de plusieurs pathologies psychiatriques neurodéveloppementales pourrait jouer un rôle dans certains aspects de la symptomatologie de ces maladies, tels que les troubles motivationnels ou impulsifs. Ainsi, la supplémentation nutritionnelle en vitamine A pourrait être envisagée comme stratégie nutritionnelle pour prévenir les processus cognitifs altérés par la carence en vitamine A, dans le cadre de ces pathologies, et permettre un développement cérébral normal chez l'enfant.

Mots-clés : Vitamine A, acide rétinoïque, noyau accumbens, striatum, dopamine, mésolimbique, motivation.

ABSTRACT

Vitamin A deficiency during the perinatal period, caused by a vitamin A-deficient diet, remains a major public health issue, especially in developing countries. Retinoic acid (RA), the active metabolite of vitamin A, is essential for the brain development of the fetus and newborn and plays a very important role in brain function in adulthood. By binding to its nuclear receptors, which act as transcription factors, RA regulates the expression of numerous genes, notably those involved in dopaminergic transmission within the striatum. On the other hand, reduced maternal vitamin A status during gestation or genetic polymorphisms in the retinoid signaling pathway have been associated with certain neurodevelopmental psychiatric diseases, such as schizophrenia, although the underlying mechanisms remain to be established.

This is the background to this thesis, with the aim of studying the consequences of vitamin A deficiency initiated during gestation, in mice, on the modulation of vitamin A metabolism and its impact on the functionality of dopaminergic transmission in adult offspring. We hypothesize that hypoactivity of retinoid signaling could lead to dysfunction of dopaminergic transmission in the striatum, characteristic of certain neurodevelopmental pathologies.

In this study, we show that perinatal vitamin A deficiency in mice induces hypoactivity of retinoid signaling associated with alterations in dopaminergic transmission in adult offspring, which are more pronounced in the nucleus accumbens (NAc) than in the dorsal striatum. More specifically, decreased expression of dopamine transporter (DAT) and dopamine receptor 3 (D3R) mRNA is observed in vitamin A-deficient offspring in the ventral tegmental area (VTA) and NAc, respectively. These neurobiological alterations in the mesolimbic dopaminergic transmission pathway are accompanied in deficient male offspring by an increase in motivational processes and impulsivity assessed in operant conditioning tasks, in contrast to deficient female offspring who appear to be protected. To further investigate mesolimbic transmission, we studied mesolimbic dopaminergic activity *in vivo* in our model, combining the dLight dopaminergic biosensor with fiber photometry. We have shown that perinatal vitamin A deficiency alters dopaminergic dynamics *in vivo*, leading to an increase in phasic dopamine release in the NAc during operant conditioning tasks. Finally, the causal link between alterations in mesolimbic dopaminergic transmission and the behavioral changes observed in vitamin A-deficient offspring was investigated using viral approaches (DREADDs) to manipulate the activity of dopaminergic neurons.

In conclusion, this thesis demonstrates the importance of retinoid signaling, during and after the perinatal period, in maintaining the integrity of mesolimbic dopaminergic transmission. This study suggests that reduced vitamin A status in several neurodevelopmental psychiatric disorders may play a role in certain aspects of the symptomatology of these pathologies, such as motivational or

impulsive disorders. Thus, nutritional supplementation with vitamin A could be envisaged as a nutritional strategy to prevent cognitive processes altered by vitamin A deficiency, in the context of these pathologies, and enable normal brain development in children.

Keywords : Vitamin A, retinoic acid, nucleus accumbens, striatum, dopamine, mesolimbic, motivation.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
TABLE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	11
PRÉAMBULE.....	17
INTRODUCTION.....	19
Chapitre 1. La vitamine A, métabolisme et signalisation dans le cerveau.	21
I. Généralités sur la vitamine A	21
1. La vitamine A et la famille des rétinoïdes	21
2. Les sources alimentaires	23
3. Les recommandations nutritionnelles	24
II. Le métabolisme de la vitamine A	25
1. Absorption intestinale.....	25
2. Métabolisme hépatique et transport du rétinol.....	27
3. Métabolisme cellulaire et synthèse de l'acide rétinoïque.....	30
4. Transport et métabolisation dans le cerveau	32
III. Mode d'action nucléaire de l'acide rétinoïque	33
1. La superfamille des récepteurs nucléaires	33
1.1. Généralités	33
1.2. Structure générale des récepteurs nucléaires	34
2. Les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque.....	35
2.1. Les différents types de récepteurs	35
2.2. Distribution tissulaire et cérébrale	36
2.3. Mode d'action génomique	37
2.4. Mode d'action non génomique	39
IV. Dimorphisme sexuel dans le métabolisme de la vitamine A	39
V. Altérations du statut en vitamine A et conséquences physiologiques au niveau cérébral.....	41
1. La carence en vitamine A.....	41
1.1. La carence liée à des apports alimentaires insuffisants.....	41
1.2. La carence liée à des habitudes de consommation	43
1.3. La carence liée à des altérations métaboliques	43
1.4. La carence liée à des polymorphismes génétiques	44
2. Conséquences physiologiques d'une hyposignalisation de la voie des rétinoïdes sur le cerveau.....	45
2.1. Rôles de la signalisation des rétinoïdes dans le développement cérébral	46

2.2.	Altérations de la signalisation des rétinoides et pathologies psychiatriques neurodéveloppementales	48
2.2.1.	Altérations du statut en vitamine A	48
2.2.2.	Altérations de l'expression génique en <i>post-mortem</i>	49
2.2.3.	Polymorphismes génétiques.....	50
Chapitre 2.	Troubles motivationnels et impulsifs dans les pathologies psychiatriques neurodéveloppementales.	53
I.	Les pathologies associées aux troubles de la motivation	53
1.	Définition de la motivation	53
2.	Les troubles de la motivation	55
2.1.	Les déficits de motivation	55
2.2.	Les excès de motivation	57
II.	Les pathologies associées aux troubles de l'impulsivité	58
1.	Définition de l'impulsivité	58
2.	Les troubles de l'impulsivité	59
III.	Pathologies psychiatriques neurodéveloppementales et altération de la transmission mésolimbique.....	61
1.	Le striatum.....	61
1.1.	Une structure centrale des ganglions de la base	61
1.2.	Organisation cytoarchitecturale et neurochimique du striatum	62
1.3.	Afférences et efférences du striatum dorsal	65
1.4.	Afférences et efférences du noyau accumbens	66
2.	Les voies de transmissions dopaminergiques au sein du striatum.....	68
2.1.	Organisation anatomique des voies dopaminergiques dans le striatum.....	68
2.2.	L'aire tegmentale ventrale	69
2.2.1.	Structure de l'ATV	69
2.2.2.	Les types cellulaires de l'ATV	70
2.2.3.	Afférences et efférences de l'ATV.....	72
3.	La signalisation dopaminergique.....	73
3.1.	Biosynthèse et métabolisme de la dopamine.....	73
3.2.	Les récepteurs dopaminergiques	75
3.3.	Régulation de la transmission dopaminergique	78
3.3.1.	Régulation par les transporteurs.....	79
3.3.2.	Régulation par les autorécepteurs.....	80
4.	Impact d'une altération de la voie de transmission mésolimbique dans les processus de motivation et d'impulsivité.....	81
4.1.	Transmission mésolimbique et motivation	81
4.2.	Transmission mésolimbique et impulsivité	84
4.3.	Des altérations de la transmission mésolimbique comme endophénotype commun des pathologies psychiatriques ?	85

Chapitre 3. La signalisation des rétinoïdes au cœur du striatum et de la transmission dopaminergique.	89
.....	
I. Le rôle des rétinoïdes dans le développement et le maintien de la transmission dopaminergique au sein du striatum	89
1. Développement du système dopaminergique au sein du striatum	89
1.1. Le développement du striatum	89
1.2. Le développement du système dopaminergique	90
2. Rôles de la signalisation des rétinoïdes dans le développement de la transmission dopaminergique au sein du striatum	91
2.1. L'expression des rétinoïdes dans le striatum et le système dopaminergique	91
2.2. Rôles des rétinoïdes dans le développement de la transmission dopaminergique dans le striatum	94
2.2.1. Rôles de la signalisation de l'acide rétinoïque dans le développement des neurones dopaminosensibles du striatum	94
2.2.2. Rôles de la signalisation de l'acide rétinoïque dans le développement des neurones dopaminergiques du mésencéphale	95
II. Altérations de la signalisation des rétinoïdes et conséquences sur l'intégrité de la transmission dopaminergique dans le striatum	96
1. Altération de la voie de signalisation des rétinoïdes par invalidation génétique des récepteurs nucléaires et enzymes de synthèse de l'AR	96
2. Altération de la voie de signalisation des rétinoïdes dans le striatum par manipulations pharmacologiques et virales	98
3. Modèles nutritionnels d'hyposignalisation de la voie des rétinoïdes	100
4. Intérêts d'une supplémentation nutritionnelle en vitamine A ou d'un traitement par l'AR ?	100
4.1. La supplémentation en vitamine A dans les déficits cognitifs liés à l'âge	100
4.2. La supplémentation en vitamine A dans la maladie de Parkinson	102
4.3. La supplémentation en vitamine A dans les maladies psychiatriques neurodéveloppementales	102
HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS	105
DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE	109
I. Le modèle nutritionnel	111
1. Les modèles animaux	111
2. Les régimes	111
3. Les modèles de carence gestationnelle	112
II. Tests comportementaux	113
1. Conditionnement opérant	113
1.1. Modélisation de la motivation	114
1.1.1. La tâche de ratio progressif	115
1.1.2. La tâche de choix liée à l'effort ou tâche concurrente	116
1.2. Modélisation de l'impulsivité	116
2. Tests d'exploration et d'anxiété	118

2.1.	Open field	118
2.2.	Labyrinthe en croix surélevé	118
3.	Test de mesure de la réactivité hédonique	119
III.	Stratégie pharmacologique.....	119
1.	Effet de l'amphétamine sur la transmission dopaminergique	119
2.	Administration de l'amphétamine	119
IV.	Mesure de la dynamique dopaminergique	120
1.	Principe du biosenseur dLight.....	120
2.	Chirurgie stéréotaxique	121
3.	Enregistrement de la libération de dopamine <i>in vivo</i> par photométrie de fibre.....	121
V.	Stratégie chémogénétique.....	123
1.	Principe de la stratégie utilisant les DREADD Gi.....	123
2.	Chirurgie stéréotaxique	125
3.	Administration du CNO	125
VI.	Analyses <i>post-mortem</i>	125
1.	Euthanasie des animaux et prélèvement des tissus.....	125
2.	Mesure du statut en vitamine A.....	126
2.1.	Mesure des taux de rétinol et d'esters de rétinol par HPLC.....	126
2.2.	Mesure des taux d'acide rétinoïque par ELISA.....	127
3.	Mesure de l'expression des gènes par RTqPCR.....	127
4.	Quantification protéique par Western Blot	130
5.	Analyses immunohistochimiques	130
VII.	Design expérimental	131
VIII.	Analyses statistiques.....	134
	RÉSULTATS.....	135
I.	Article scientifique.....	137
II.	Caractérisation approfondie du modèle de carence en vitamine A.....	197
1.	Effets d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation sur le métabolisme hépatique du rétinol	197
2.	Effets d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation sur le métabolisme du rétinol dans le striatum	198
3.	Effets d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation sur l'activité locomotrice et le comportement anxieux	202
4.	Effets d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation sur la réactivité hédonique	203
5.	Réversibilité de la carence nutritionnelle en vitamine A	204
5.1.	Effets sur les processus motivationnels et anxieux.....	204
5.2.	Effets sur la signalisation des rétinoïdes	205
5.3.	Effets sur le système dopaminergique	205
	DISCUSSION GÉNÉRALE.....	209

I.	Synthèse des principaux résultats.....	211
II.	Effets de la carence gestationnelle en vitamine A sur le statut vitaminique de la descendance mâle 213	
1.	Choix des modèles nutritionnels	213
2.	Effets d'une carence gestationnelle sur le statut vitaminique de la descendance mâle....	213
2.1.	Au niveau périphérique.....	215
2.2.	Au niveau central.....	215
3.	Effets d'une carence gestationnelle sur le système dopaminergique dans le striatum de la descendance mâle : vulnérabilité du NAc	215
III.	Effets de la carence gestationnelle en vitamine A sur la fonctionnalité du NAc chez la descendance mâle	218
IV.	Lien de causalité entre les altérations motivationnelles et du système dopaminergique mésolimbique chez la descendance mâle carencée en vitamine A.....	218
1.	Carence en vitamine A et transmission mésolimbique	221
2.	Autres populations neuronales du striatum potentiellement impactées.....	221
V.	Les différences liées au sexe	224
VI.	Carence en vitamine A et transmission mésocorticale	224
VII.	Un rôle global de la nutrition dans l'étiologie des maladies psychiatriques neurodéveloppementales ?	227
VIII.	Stratégies nutritionnelles préventives et perspectives chez l'Homme	228
	CONCLUSION GÉNÉRALE	233
	RÉFÉRENCES	235

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Structure des principaux rétinoïdes.....	22
Figure 2. Métabolisme de la vitamine A, de l'alimentation à ses tissus cibles.....	29
Figure 3. Voie de signalisation cellulaire de l'acide rétinoïque.....	32
Figure 4. Structure générale des récepteurs nucléaires.....	35
Figure 5. Mécanisme transcriptionnel de l'hétérodimère RAR-RXR.....	38
Figure 6. Facteurs influençant le statut en vitamine A.....	45
Figure 7. Composantes d'un comportement motivé dirigé vers un but.....	54
Figure 8. Circuit des ganglions de la base.....	62
Figure 9. Subdivisions du striatum.....	63
Figure 10. Proportion et connectivité des différentes populations neuronales du striatum.....	65
Figure 11. Afférences et efférences du striatum dorsal et du noyau accumbens selon la dichotomie des voies directes et indirectes.....	67
Figure 12. Noyaux dopaminergiques et projections dans le cerveau de rongeur adulte.....	69
Figure 13. Structure de l'aire tegmentale ventrale.....	69
Figure 14. Efférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens.....	73
Figure 15. Métabolisme de la dopamine.....	75
Figure 16. Voie de signalisation des récepteurs dopaminergiques.....	78
Figure 17. Rôle de la dopamine dans un comportement motivé.....	84
Figure 18. Projections sur leurs régions cibles des différents sous-types de neurones dopaminergiques du mésencéphale.....	93
Figure 19. Représentation schématique du rôle de l'ALDH1A1 dans le maintien de l'intégrité de la voie nigrostriée.....	98
Figure 20. Design expérimental des différents modèles nutritionnels.....	113
Figure 21. Boîte de Skinner ou de conditionnement opérant.....	114
Figure 22. Protocoles comportementaux utilisés pour évaluer les processus motivationnels.....	116
Figure 23. Protocole comportemental utilisé pour évaluer l'impulsivité.....	118
Figure 24. Mécanismes de l'amphétamine au niveau synaptique.....	120
Figure 25. Protocole expérimental de la mesure de la dynamique dopaminergique par photométrie de fibre.....	123
Figure 26. Principe de la stratégie chémozogénétique.....	124
Figure 27. Design expérimental.....	134
Figure 28. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur le métabolisme hépatique du rétinol.....	198
Figure 29. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur le transport du rétinol et de l'AR dans le striatum.....	199
Figure 30. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur le catabolisme de l'AR dans le striatum.....	200
Figure 31. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur l'expression des enzymes de synthèse de l'AR dans le striatum.....	201

Figure 32. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur l'activité locomotrice et le comportement anxieux.	203
Figure 33. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur la perception hédonique	204
Figure 34. Réversibilité de la carence gestationnelle en vitamine A par une supplémentation nutritionnelle débutée au sevrage.	206
Figure 35. Schéma récapitulatif des principaux résultats.....	213

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Recommandations nutritionnelles pour la population pour la vitamine A	24
Tableau 2. Concentrations de divers rétinoïdes dans la circulation chez l'Homme en situation de jeûne et post-prandiale	30
Tableau 3. Concentration d'acide rétinoïque dans le cerveau.	33
Tableau 4. Localisation des récepteurs nucléaires RAR et RXR dans le système nerveux central adulte chez le rongeur	37
Tableau 5. Symptômes caractérisant des déficits de motivation et leurs définitions	56
Tableau 6. Composition des régimes contrôle (7,5 UI / g d'aliment), subcarencé (0,4 UI) et carencé (0 UI) en vitamine A.	112
Tableau 7. Séquences (5'-3') des amorces utilisées pour la mesure d'expression des gènes.	129
Tableau 8. Anticorps utilisés pour les quantifications protéiques par Western Blot.....	130
Tableau 9. Anticorps utilisés pour les analyses immunohistochimiques	131

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

5-CSRTT : 5-choice serial reaction time task	CS : Conditioned stimulus
9CDHRA : Acide 9- <i>cis</i> -13,14-dihydrorétinoïque	CYP26 : Cytochrome P450 26
AADC : Aminoacide décarboxylase	DARPP-32 : Phosphoprotéine régulée par la dopamine et l'AMPc
AC : Adénylate cyclase	DAT : Dopamine active transporter
ADH : Alcool déshydrogénase	DBD : DNA binding domain
ADN : Acide désoxyribonucléique	DCC : Delayed in colorectal cancer receptor
AF : Activation function	DDC : DOPA-décarboxylase
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien	DHA : Acide docosahexaénoïque
ALDH : Aldéhyde déshydrogénase	DHRS3 : Déshydrogénase/réductase 3
AMPA : Acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique	DLS : Striatum dorsolatéral
ANOVA : Analyse de variance	DMS : Striatum dorsomédian
APMc : Adénosine monophosphate cyclique	DOPAL : Acide 3,4-dihydroxyphenylacétique
AR : Acide rétinol	DOPET : 3,4-dihydroxyphényl-éthanol
ASD : Autism spectrum disorder	DREADD : Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs
ATGL : Adipose triglyceride lipase	DRL : Differential reinforcement of low rat schedule
ATRA : Acide rétinolique <i>tout-trans</i>	DRN : Noyau du raphé dorsal
ATV : Aire tegmentale ventrale	DSM-V : Diagnostic and statistical manual of mental disorders
AUC : Aire sous la courbe	dSTR : Striatum dorsal
B2M : B2-microglobuline	dSub : Subiculum dorsal
BCO : β -carotène oxygénase	EFSA : European Food Safety Authority
BDNF : Brain-derived neurotrophic factor	ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
BHE : Barrière hémato-encéphalique	ER : Esters de rétinol
BLA : Amygdale basolatérale	FABP : Fatty acid binding protein
BNST : Noyau du lit de la strie terminale	FAI : Fast-adaptating interneuron
BPD : Borderline personality disorder	FFAR4 : Free fatty acid receptor 4
BSA : Albumine sérum bovin	FR : Ratio fixe
CARS : Childhood Autism Rating Scale	FSI : Fast-spiking interneuron
CD36 : Cluster of differentiation 36	GABA : Acide gamma-aminobutyrique
CLi : Noyau linéaire caudal	Gad : Glutamate décarboxylase
CNO : Clozapine-N-oxide	GAPDH : Glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase
COMT : Catéchol-O-Méthyltransférase	GDP : Guanosine-5'-Diphosphate
cpGFP : circulated permuted Green Fluorescent Protein	GIRK : Canaux potassiques rectifiants
CPP : Conditioned place preference	GP : Globus pallidus
CR : Calrétinine	
CRABP : Cellular retinoic acid binding protein	
CRBP : Cellular retinol binding protein	

GPCR : Récepteur couplé aux protéines G

GPe : Globus pallidus externe

GPI : Globus pallidus interne

GTP : Guanosine-5'-Triphosphate

HAT : Histone acétyltransférase

HDAC : Histone désacétylase

HPLC : Chromatographie en phase liquide par haute performance

HR : High reward

HVA : Acide homovanillique

IF : Noyau interfasciculaire

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ISX : Intestine specific homeobox

ITI : Inter-trial interval

JAK/STAT : Janus kinase/signal transducer and activator of transcription

KO : Knock-Out

LBD : Ligand binding domain

LC : Locus coeruleus

LCR : Liquide céphalorachidien

LDL : Low density lipoprotein

L-DOPA : L-Dihydroxyphenylalanine

LDTg : Noyau latérodorsal du tegmentum

LGE : Éminence ganglionnaire latérale

LHb : Habénula latérale

LHT : Hypothalamus latéral

LPL : Lipoprotéine lipase

LR : Low reward

LRAT : Lecithin retinol acyl transferase

IShell : Shell latéral

LTSI : Low Threshold spiking interneuron

MAO : Monoamine oxydase

MAPK : Mitogen-activated protein kinase

MGE : Éminence ganglionnaire médiale

MOR1 : Mu opioid receptor 1

mPFC : cortex préfrontal médian

mShell : Shell médian

MSN : Medium Spiny Neurons

MZ : Zone du manteau

NAC : Noyau accumbens

N-Cor : Nuclear receptor corepressor

NMDA : Acide-N-méthyl-D-aspartique

NOS : Acide nitrique

NPY : Neuropeptide Y

NPY-NGF : NPY neurogliaform

NST : Noyau sous-thalamique

NURR1 : Nuclear receptor related 1 protein

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAG : Substance grise périaqueducule

PANNS : Positive and negative syndrome scale

PBP : Noyau pigmenté parabrachial

PBS : Phosphate buffer saline

PCR : Polymerase chain reaction

PFA : Paraformaldéhyde

PFC : Cortex préfrontal

Pitx3 : Paired like homeodomain 3

PKA : Protéine kinase A

PN : Noyau paranigral

PNPLA3 : Palatin-like phospholipase domain-containing 3

PP1 : Protéine phosphatase 1

PPAR : Peroxisome proliferation-activated receptor

PPTg : Noyau pédonculo-pontin

PR : Progressive ratio

PV : Parvalbumine

RAI1 : Retinoic acid induced 1

RALDH : Rétinaldéhyde déshydrogénase

RAR : Retinoic acid receptor

RARE : Retinoic acid response element

RBP4 : Retinol binding protein 4

RBPR2 : Retinol binding protein 4 receptor 2

RDH10 : Rétinol déshydrogénase 10

REH : Retinyl ester hydrolase

RLi : Noyau rostral linéaire du raphé

RMTg : Noyau tegmental mésopontin rostromédian

RNA : Ribonucleic acid

RNP : Référence nutritionnelle pour la population
ROI : Region of interest
ROR : RAR-related orphan receptor
RORE : ROR responsive element
RR : Ratio aléatoire
RXR : Retinoid x receptor
RXRE : Retinoic x responsive element
SDR : Short-chain dehydrogenase reductase
SDS : Sodium dodécyl sulfate
SEM : Erreur standard à la moyenne
SGZ : Zone sous-granulaire
SMRT : Silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor
SN : Substance noire
SNc : Substance noire compacte
SNP : Single nuclear polymorphism
SNr : Substance noire réticulée
SOM : Somatostatine
SR-B1 : Scavenger receptor class B1
SRC : Steroid receptor coactivators

STRA6 : Stimulated by retinoic acid gene 6
SVZ : Zone sous-ventriculaire
TAN : Tonically active neuron
TBS : Tris-buffered saline
TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
TEP : Tomographie par émissions de positons
TH : Tyrosine hydroxylase
TR : Thyroid hormone receptor
TTR : Transthyréline
UI : Unité internationale
US : Unconditioned stimulus
VDR : Vitamin D receptor
VGAT : Vesicular GABA transporter
VGLUT : Vesicular glutamate transporter
VLDL : Very low density lipoprotein
VMAT2 : Vesicular monoamine transporter 2
VP : Pallidum ventral
vSub : Subiculum ventral
VZ : Zone ventriculaire
WT : Wild-Type

UNITÉ DE RECHERCHE

Laboratoire NutriNeuro – UMR INRAE 1286 – Université de Bordeaux

Bâtiment UFR Pharmacie – 2^{ème} tranche – 2^{ème} étage – CC34

Université de Bordeaux, campus Carreire

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex - France

PRÉAMBULE

Ce projet de thèse vise à mieux comprendre comment une hypoactivité de la signalisation des rétinoïdes, pendant le développement cérébral, pourrait impacter la transmission dopaminergique, au sein d'une structure particulièrement vulnérable, le striatum, et participer ainsi au développement de la symptomatologie de certaines maladies psychiatriques neurodéveloppementales.

La première partie de cette thèse est une introduction générale. Nous allons, dans un premier chapitre, nous intéresser au métabolisme et à la signalisation de la vitamine A. Nous allons détailler les sources alimentaires de la vitamine A, les mécanismes permettant son absorption et son stockage dans l'organisme, ainsi que la synthèse de son métabolite actif, l'acide rétinoïque, et sa signalisation au niveau cérébral. Nous nous concentrerons ensuite sur son rôle au niveau du cerveau, particulièrement dans le développement embryonnaire et cérébral. Enfin, nous ferons un état de l'art des preuves d'une altération de la signalisation des rétinoïdes dans le cadre de plusieurs pathologies psychiatriques neurodéveloppementales. Dans un second chapitre, nous décrirons la présence d'une symptomatologie commune retrouvée dans ces pathologies psychiatriques, caractérisée par des altérations des processus motivationnels et de l'impulsivité. Nous parlerons également des mécanismes neurobiologiques sous-tendant ces aspects comportementaux, en détaillant la signalisation dopaminergique au sein du striatum. Enfin, nous dresserons, dans un troisième chapitre, l'état des connaissances concernant l'implication de la vitamine A et de la signalisation de l'acide rétinoïque dans le développement du striatum et de la transmission dopaminergique au sein de cette structure, ainsi que les études décrivant les conséquences d'une altération de la signalisation des rétinoïdes sur l'intégrité de la transmission dopaminergique au sein du striatum. Pour mettre fin à cette première partie, nous formulerons les hypothèses et les objectifs de cette thèse.

La deuxième partie de la thèse servira à décrire la démarche expérimentale mise en place pour répondre aux différents objectifs.

La troisième partie de la thèse présente les résultats obtenus, divisés en deux sous-parties. La première partie concerne l'article scientifique rédigé en anglais. La deuxième partie concerne les autres résultats qui ont été émis au cours de cette thèse non incluse dans la publication scientifique.

Enfin, la quatrième partie de cette thèse est une discussion générale qui reprend les principaux résultats et présente les perspectives de ce projet de thèse. Cette partie se conclura par une conclusion générale.

INTRODUCTION

Chapitre 1. La vitamine A, métabolisme et signalisation dans le cerveau.

I. Généralités sur la vitamine A

1. La vitamine A et la famille des rétinoïdes

La vitamine A ou rétinol-*tout-trans* (ou rétinol) est un micronutriment liposoluble qui compte de nombreux dérivés métaboliques, naturels ou synthétiques, appartenant à la famille des « rétinoïdes ». Les rétinoïdes possèdent de grandes similitudes au niveau structural. Ils possèdent tous une chaîne latérale composée de 4 unités isopréniques (hydrocarbures de 5 carbones ramifiés à doubles liaisons), leur conférant leur caractère lipophile et hydrophobe, avec des séries de doubles liaisons conjuguées (*cis* ou *trans*). La chaîne latérale peut également porter différentes fonctions (alcool, aldéhyde ou acide), permettant avec la configuration *cis* ou *trans*, de fournir une certaine spécificité d'activité aux différents rétinoïdes (Carazo et al., 2021 ; Blomhoff et Blomhoff, 2006 ; Asson-Batres et Rochette-Egly, 2016). Les principales fonctions dans l'organisme du rétinol, le rétinoïde majoritaire dans l'organisme, ne sont pas exercées par le rétinol lui-même, mais par ses dérivés métaboliques. Les principales molécules biologiquement actives dérivées du rétinol sont le 11-*cis*-rétinal (ou 11-*cis* rétinaldéhyde) connu pour son rôle majeur dans la vision et l'acide rétinoïque *tout-trans* (ATRA ou AR), un puissant morphogène et facteur de différenciation agissant via la régulation de l'expression génique pour moduler notamment des processus physiologiques tels que l'embryogénèse et le développement cérébral (Al Tanoury et al., 2013). Outre leurs rôles physiologiques, d'autres dérivés métaboliques des rétinoïdes sont utilisés en thérapeutique, comme l'acide rétinoïque 13-*cis*, utilisé dans le traitement de l'acné, sous le nom de Roaccutane® (Bershad, 2001). Des dérivés métaboliques naturels et analogues synthétiques des rétinoïdes comme le bexarotène et l'alitrétinoïne (acide rétinoïque 9-*cis*) sont également utilisés ou testés dans le traitement de certains cancers (Carazo et al., 2021 ; Bushue et Wan, 2010). Les rétinoïdes sont classés en quatre générations, la première génération comprenant les rétinoïdes présents dans l'alimentation et leurs métabolites et la deuxième, troisième et quatrième génération étant les dérivés synthétiques (Carazo et al., 2021) (**Figure 1**).

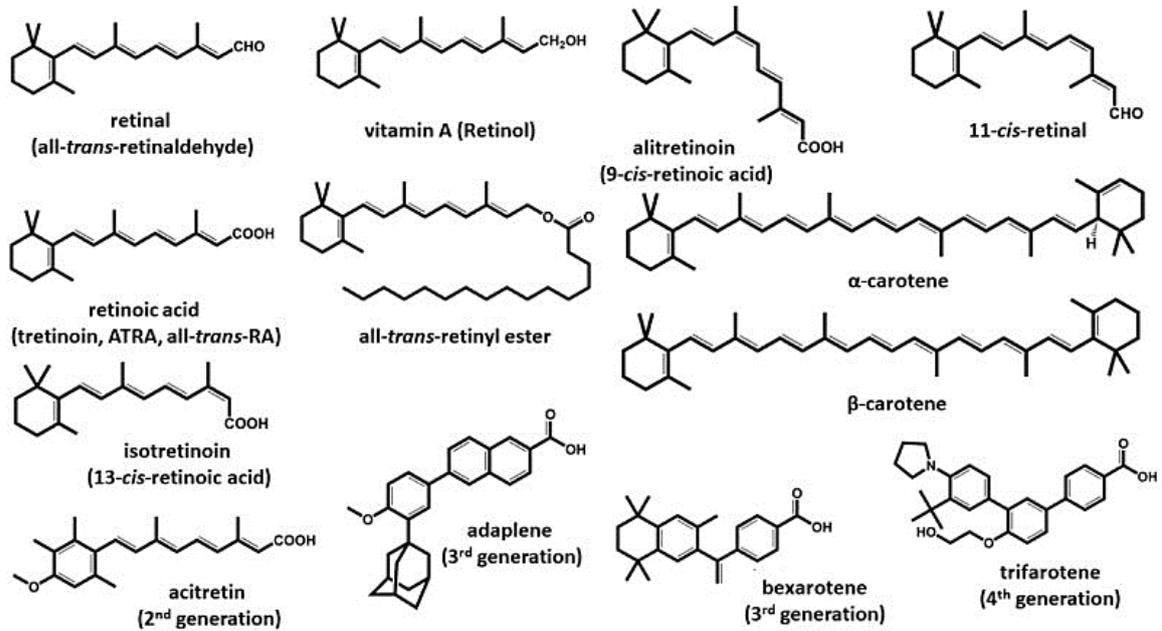


Figure 1. Structure des principaux rétinoides. Les rétinoides de première génération sont retrouvés dans l'alimentation et leurs métabolites formés dans l'organisme. Les rétinoides de deuxième, troisième et quatrième génération sont des dérivés synthétiques utilisés dans le traitement de diverses maladies (Carazo et al., 2021).

Un autre mode de classification de la vitamine A et de ses dérivés a émergé ces dernières années. Les recherches sur la vitamine A se sont traditionnellement concentrées sur les dérivés de la vitamine A1, comprenant les rétinoides décrits ci-dessus (Bohn et al., 2023). La vitamine A2 (3,4-déhydrorétinol) n'a pas d'impact nutritionnel ni physiologique chez l'Homme, donc reste très peu étudiée, même si elle apparaît avoir un rôle majeur chez les oiseaux et les poissons (Bohn et al., 2023). Les vitamines A3 et A4 sont des analogues du rétinol et sont impliquées dans la fonction visuelle chez les espèces non mammifères (Bohn et al., 2023). Plus récemment un nouveau groupe de vitamine A a été identifié et nommé, dans une suite logique, le groupe de la vitamine A5 dont les précurseurs (vitamine A préformée et provitamine A) sont susceptibles de provenir de l'alimentation (Krezel et al., 2021 ; Bohn et al., 2023). L'importance majeure de la vitamine A5 est d'être le précurseur nutritionnel de la molécule active, l'acide 9-cis-13,14-dihydrorétinoïque (9CDHRA) (Krezel et al., 2021 ; Bohn et al., 2023). Cependant, dans le reste de ce manuscrit nous nous concentrerons sur le métabolisme et la signalisation des rétinoides de la famille de la vitamine A1.

2. Les sources alimentaires

La vitamine A ne peut pas être synthétisée *de novo* chez les espèces d'origine animale et doit donc être apportée par l'alimentation. La source majeure d'apport en vitamine A pour l'Homme est la vitamine A préformée (esters de rétinol, ER) retrouvée dans les aliments d'origine animale. La vitamine A sera, par ailleurs, apportée sous cette forme dans nos expérimentations. Le lait, les produits laitiers et la viande constituent les sources principales, suivis des œufs et du poisson (Beltran-de-Miguel et al., 2015). Le foie de divers animaux d'élevage ou de volaille constitue la source la plus riche en vitamine A, avec des dizaines de mg de rétinol pour 100g de foie, avec un taux le plus élevé pour le foie de porc (Majchrzak et al., 2006 ; Carazo et al., 2021). Ceci est également vrai pour le foie de poisson, où l'huile de foie de morue est le contributeur majeur avec des taux de 18 à 75 mg de rétinol pour 100g d'huile (Carazo et al., 2021). Le lait contient de 20 à 80 µg de rétinol pour 100 ml. Ce taux varie en fonction de la quantité de graisse présente dans la matrice, plus le lait est riche en matière grasse, plus il contiendra de rétinol (Barlowska et al., 2011 ; Carazo et al., 2021).

La vitamine A peut également être apportée sous forme de provitamine A, via les caroténoïdes, à partir de produit d'origine végétale (majoritairement les végétaux pigmentés jaune, orange, rouge et vert). Il existe une cinquantaine de caroténoïdes mais seulement le β -carotène, l' α -carotène et la β -cryptoxanthine sont présents en quantité suffisante dans notre alimentation (Reboul, 2019 ; Weber et Grune, 2012). Le β -carotène est le plus abondant dans notre alimentation, les carottes, les épinards et les tomates étant les sources principales. Les sources majeures de β -cryptoxanthine sont les agrumes et les jus d'agrumes (Kelly et al., 2018 ; Beltran-de-Miguel et al., 2015 ; Maiani et al., 2009 ; Carazo et al., 2021). Les caroténoïdes sont présents dans les végétaux sous forme libre ou estérifiée avec des acides gras, c'est le cas pour la β -cryptoxanthine qui est retrouvé majoritairement sous forme estérifiée dans le piment, la papaye, la mangue ou les abricots (Maiani et al., 2009 ; Breithaupt et al., 2001 ; Carazo et al., 2021). La teneur en caroténoïdes des différentes espèces végétales varie en fonction de plusieurs facteurs, dont la couleur de la chair ou encore le degré de maturité, où la teneur est beaucoup plus élevée dans les fruits les plus mûrs (Carazo et al., 2021). Certaines plantes ou herbes médicinales, céréales ou huiles végétales peuvent également constituer des sources de caroténoïdes provitamine A (Carazo et al., 2021).

L'efficacité d'absorption de la vitamine A dépend grandement du type de précurseur apporté par l'alimentation. Elle est supérieure pour la vitamine A préformée (80-90%) comparée aux provitamines A (50-60%) (Pallet et Enderlin, 2011). Le mode de préparation (crut ou cuit) ainsi que la matrice alimentaire influent également sur l'efficacité d'absorption, par exemple une meilleure absorption du β -carotène (9 fois supérieure) est observée lorsque celui-ci est incorporé dans une matrice huileuse (Weber et Grune, 2012).

3. Les recommandations nutritionnelles

Les besoins de consommation en vitamine A se quantifient en unité internationale (UI) avec 1 UI équivalent à 0,3 µg de rétinol, ou en « équivalent rétinol ». L'équivalent rétinol est plus couramment utilisé, puisqu'il prend en compte le type de précurseur apporté par l'alimentation et donc son degré de rendement (fraction absorbée par l'organisme) qui varie entre la vitamine A préformée et les provitamines A. Ainsi, 1 « équivalent rétinol » correspond à 1 µg de rétinol, 12 µg de β-carotène et 24 µg d'autres caroténoïdes (Trumbo et al., 2001 ; Carazo et al., 2021).

Les références nutritionnelles pour la population (RNP) relatives aux apports en vitamine A, sont les recommandations pour la population générale en bonne santé. L'équivalent rétinol est classiquement utilisé par les différentes autorités de santé dans le monde pour donner ces RNP. Cependant ces RNP incluent seulement les apports en vitamine A préformée, mais non les apports en caroténoïdes. Ces références varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'état physiologique. Elles sont plus faibles pour les enfants et les nourrissons ainsi que pour les personnes âgées. En revanche, elles sont plus élevées chez la femme enceinte et allaitante compte tenu de l'importance de la vitamine A dans l'embryogenèse et le développement du fœtus (Bailey et al., 2019). Les recommandations nutritionnelles en vitamine A sont disparates et varient d'un pays à l'autre (Weber et Grune, 2012 ; Bohn et al., 2023). Le tableau suivant (Tableau 1) résume donc les RNP en « équivalent rétinol » basées sur les recommandations de plusieurs institutions nationales et internationales (Bohn et al., 2023).

Tableau 1. Recommandations nutritionnelles pour la population pour la vitamine A. Recommandations nutritionnelles pour la population pour la vitamine A (rétinol) dans différentes catégories de la population, basées sur les recommandations de plusieurs institutions nationales et internationales* (Bohn et al., 2023). * EFSA (European Food Safety Authority), USDA (United States Department of Agriculture), WHO-FAO (World Health Organisation/Food and Agriculture Organization), DACH (German Austrian and Swiss Recommended Dietary Intakes).

Références nutritionnelles pour la population	
Homme adulte	600-900
Femme adulte	500-750
Femme enceinte	700-800
Femme allaitante	850-1300
Enfant	300-950

L'EFSA a proposé des recommandations relatives à la consommation de provitamines A, notamment pour le β-carotène, cependant, il n'existe pas de recommandations générales telles que les RNP. Ainsi, il est recommandé un apport de 2 à 5 mg/jour pour le β-carotène apporté par des sources naturelles (aliments) et de 1 à 2 mg/jour pour le β-carotène provenant d'additifs alimentaires (Bohn et al., 2023).

Sur la base des effets indésirables de divers essais de supplémentation, l'EFSA recommande un apport inférieur à 15 mg/jour (EFSA, 2012a ; 2012b).

Il est par ailleurs recommandé que 60% de l'apport en vitamine A soit sous forme de provitamine A et 40% sous forme de vitamine A préformée (Pallet et Enderlin, 2011 ; Cordain et al., 2005). En revanche, il a été montré par plusieurs études cliniques, que dans les pays industrialisés, le total de vitamine A consommée est apporté principalement par 65% de vitamine A préformée et seulement 35% par les provitamines A (Weber et Grune, 2012). À l'inverse, dans les pays en voie de développement la majorité des apports en vitamine A sont couverts par des sources végétales (provitamine A), ceci s'expliquant par la difficulté d'accès à des denrées d'origine animale (Harrison, 2012 ; Miller et al., 2002).

II. Le métabolisme de la vitamine A

1. Absorption intestinale

La vitamine A est majoritairement apportée par l'alimentation, mais peut aussi être apportée par d'autres voies d'administration (intramusculaire ou topique par exemple) notamment dans le cadre d'un usage thérapeutique (Carazo et al., 2021). Cependant, dans ce manuscrit nous détaillerons uniquement la voie d'administration orale.

Les micronutriments liposolubles, comme la vitamine A, vont globalement suivre le même processus de digestion que les lipides, et l'absorption a lieu dans la première moitié de l'intestin grêle (Reboul, 2013). Ainsi, la vitamine A est transférée aux gouttelettes lipidiques, produites de l'émulsion des graisses alimentaires, présentes dans la lumière gastro-intestinale au cours de la digestion. Ce transfert est modulé par de nombreux facteurs, tels que la matrice alimentaire par exemple, et serait facilité par les enzymes gastriques et pancréatiques participant à la digestion des aliments (Borel et al., 2003 ; Borel et Desmarcheliers, 2017). La vitamine A transférée dans les goulettes lipidiques est ensuite incorporée dans des micelles mixtes, sous forme d'esters de rétinol (ER), qui seront hydrolysés ensuite en rétinol par la lipase pancréatique (Borel et Desmarcheliers, 2017). Les provitamines A ne sont pas métabolisées et restent telles quelles dans les micelles mixtes (Tyssandier et al., 2003 ; Borel et Desmarcheliers, 2017). Ensuite, les micelles mixtes transportent le rétinol et les provitamines A vers la partie apicale de l'entérocyte où ils vont être absorbés selon des mécanismes différents.

Le rétinol libre peut ensuite entrer dans les entérocytes par diffusion active, grâce à un transporteur actif saturable, RBPR2 (RBP4-receptor-2) ou par diffusion passive lorsque ce dernier est saturé. Cependant les mécanismes de diffusion passive ne sont pas encore clairement définis (Reboul, 2013 ; Carazo et al., 2021). L'absorption des caroténoïdes par les entérocytes, longtemps considérée comme passive, impliquerait aussi certains transporteurs actifs comme SR-B1 (Scavenger Receptor Class B1) et CD36 (Cluster of Differentiation 36) (Borel et al., 2003) (**Figure 2**).

Après avoir traversé la membrane apicale des entérocytes, le rétinol et les caroténoïdes doivent traverser la cellule intestinale pour être sécrétés au niveau basolatéral dans la circulation sanguine. Dans les entérocytes, le rétinol absorbé (rétinol préformé) ou formé (à partir des caroténoïdes) se lie à une protéine de transport spécifique, CRBP2 (Cellular Retinol Binding Protein 2) permettant son transport intracellulaire. La CRBP existe sous deux formes : CRBP1 et CRBP2. La CRBP1 est ubiquitaire dans l'organisme, tandis que l'expression de la CRBP2 est majoritairement restreinte aux cellules intestinales (Kanai et al., 1968 ; Carazo et al., 2021). CRBP2 transporte le rétinol vers les sites où : (1) il est oxydé en rétinal puis en acide rétinoïque, qui participe à la régulation génique dans l'entérocyte, soit (2) estérifié en ER, étape nécessaire pour son incorporation dans les chylomicrons (Borel et Desmarcheliers, 2017). La LRAT (Lecithin Retinol Acyl Transferase) assure cette estérification du rétinol avec des acides gras à longues chaînes, majoritairement du palmitate (Carazo et al., 2021 ; Napoli, 2017). Ces ER sont ensuite incorporés dans les chylomicrons, des lipoprotéines spécialisées dans le transport des lipides dans l'organisme, qui vont ensuite rejoindre le système lymphatique, puis la circulation générale (D'Ambrosio et al., 2011) (**Figure 2**).

Le transport intracellulaire et le métabolisme des caroténoïdes, majoritairement le β -carotène, dans l'entérocyte sont moins connus. La BCO1 (β -carotene oxygenase 1) serait la principale enzyme de clivage du β -carotène. BCO2 localisée au niveau des mitochondries pourrait aussi être impliquée dans la métabolisation du β -carotène (Amengua et al., 2013 ; Raghuvanshi et al., 2015 ; Borel et Desmarcheliers, 2017). Quant au transporteur intracellulaire du β -carotène, ce pourrait être une protéine de liaison aux acides gras (FABP, Fatty Acid Binding Protein) (Borel et Desmarcheliers, 2017). Environ 70% du β -carotène est absorbé et métabolisé dans les entérocytes. La fraction non métabolisée est incorporée dans les chylomicrons (Borel et al., 1998). Le β -carotène peut également être métabolisé en β -apo-caroténal qui peut à son tour être oxydé en acide rétinoïque *tout-trans* (Glover et al., 1954 ; Napoli et al., 1988). Le métabolisme des caroténoïdes est finement régulé par l'organisme, en cas d'apport trop important, ces derniers ne vont pas être métabolisés, mais stockés majoritairement dans le tissu adipeux (Lobo et al., 2010, 2013 ; Carazo et al., 2021) (**Figure 2**).

Ainsi, les entérocytes sécrètent la vitamine A nouvellement absorbée au sein des chylomicrons. Les principaux rétinoïdes retrouvés dans ces chylomicrons sont les ER (majoritairement le rétinyl palmitate), qui proviennent de la ré-estérification du rétinol préformé ou de l'estérification du rétinol dérivé du métabolisme du β -carotène, et du β -carotène qui n'a pas subi de clivage (Borel et Desmarcheliers, 2017). Ces chylomicrons vont ensuite être envoyés dans le système lymphatique, puis dans la circulation sanguine pour majoritairement rejoindre le foie (70%) ou divers organes cibles (30%). Ces 30% resteraient dans la circulation sanguine pour atteindre directement les tissus cibles où ils vont être hydrolysés par la LPL (Lipoprotéine Lipase) donnant du rétinol libre (D'Ambrosio et al., 2011 ;

Harrison, 2005 ; Li et al., 2014). Cette voie alternative de transport, directement vers les tissus cibles, serait particulièrement importante pour maintenir le statut en situation de carence (Figure 2).

2. Métabolisme hépatique et transport du rétinol

Ainsi, les ER des chylomicrons vont majoritairement être captés par le foie. Le foie est l'organe majeur de stockage de la vitamine A, on estime qu'environ 70% de la vitamine A présente dans l'organisme est stockée dans le foie (O'Byrne et Blaner, 2013) (Figure 2).

Le mécanisme par lequel le foie capte les chylomicrons impliquerait deux types de récepteur, (1) le récepteur des LDL (Low Density Lipoprotein) qui possède une forte affinité pour l'apoE, permettant l'internalisation des chylomicrons par endocytose dans les hépatocytes et (2) la protéine liée au récepteur LDL 1. Cependant il n'est pas encore bien défini dans quelle mesure chaque récepteur contribue à l'internalisation de ces chylomicrons (D'Ambrosio et al., 2011). Une fois dans les hépatocytes les ER sont rapidement hydrolysés, par des REH (Retinyl Ester Hydrolase), en rétinol libre qui va être stocké ou envoyé directement dans la circulation sanguine pour rejoindre les tissus cibles (Carazo et al., 2021) (Figure 2).

Dans le foie, deux types cellulaires sont impliqués dans le stockage du rétinol : (1) les hépatocytes qui représentent plus de 60% des cellules hépatiques, mais qui contiennent seulement 10 à 20% des rétinoïdes présents dans le foie et (2) les cellules étoilées du foie (ou cellules de Ito) qui représentent 6 à 8% des cellules hépatiques, mais qui contiennent près de 90% des stocks de rétinoïdes hépatiques (D'Ambrosio et al., 2011). Le rétinol libre des hépatocytes va ainsi être réestérifié en ER par la LRAT principalement sous forme de rétinyl palmitate (70 à 80% des ER du foie), mais également sous forme de rétinyl oléate, stéarate ou linoléate (Li et al., 2014), qui seront ensuite stockés dans les cellules de Ito (Li et al., 2014). L'expression hépatique de la LRAT est régulée par le statut en vitamine A, ainsi, en situation d'une concentration élevée de rétinoïdes hépatiques, l'expression de la LRAT est augmentée, favorisant le stockage du rétinol sous sa forme estérifiée (O'Byrne et Blaner, 2013) (Figure 2).

Dans les cellules étoilées du foie, les ER sont stockés dans des gouttelettes lipidiques disséminées dans le cytoplasme. Ces gouttelettes lipidiques sont composées de 40% d'ER et leur composition a été montrée comme particulièrement sensible à des variations d'apport en rétinol (D'Ambrosio et al., 2011 ; Li et al., 2014). Le mécanisme de transfert du rétinol des hépatocytes aux cellules de Ito n'est pas clairement défini. Historiquement le transport via RBP4 (Retinol Binding Protein 4) semblait être responsable de ce transfert, cependant des données avec des souris RBP4-KO montrent des niveaux normaux d'ER dans les cellules étoilées du foie (Quadro et al., 1999). Ce transport pourrait également passer via CRBP1, en effet, une réduction de 50% des stocks de rétinyl palmitate est observée dans les cellules étoilées de souris CRBPI-KO (Ghyselinck et al., 1999).

Ce stockage a majoritairement lieu en situation de suffisance ou d'excès. En situation de carence et afin de satisfaire les besoins de l'organisme, les stocks sont mobilisés pour fournir les tissus périphériques avec des besoins en vitamine A. La mobilisation des réserves d'ER nécessite leurs dé-estérification en rétinol, étape réalisée par deux REH ou lipases, l'ATGL (Adipose Triglyceride Lipase) et la PNPLA3 (Palatin-like phospholipase domain-containing 3) (Pirazzi et al., 2014 ; Borel et Desmarcheliers et al., 2017). Ce rétinol est ensuite retransféré aux hépatocytes, où il va se lier à la RBP4 pour être transporté vers les tissus cibles via la circulation sanguine. En revanche, la façon dont le β -carotène est libéré des chylomicrons dans le foie est bien moins définie. Son clivage en rétinol serait assuré par BCO1 ou BCO2, toutes deux exprimées dans les cellules de Ito et les hépatocytes, respectivement (Shmarakov et al., 2010 ; Borel et Desmarcheliers, 2017). Le β -carotène non clivé est incorporé dans les VLDL (Very Low Density Lipoprotein), ensuite sécrétées dans la circulation sanguine. Dans le sang, le complexe RBP4-rétinol s'associe à la transthyrétine (TTR) qui permet de prévenir la filtration glomérulaire par les reins (Carazo et al., 2021 ; D'Ambrosio et al., 2011). La RBPR2 exprimée dans le foie, faciliterait la liaison du rétinol à RBP4. L'expression de RBPR2 est sous le contrôle de l'acide rétinoïque et du rétinol et est inversement corrélée à la quantité de rétinol dans le foie, permettant une régulation fine de la libération du rétinol dans le sang (Alapatt et al., 2013). Ainsi, la concentration plasmatique de rétinol est maintenue, en condition physiologique, à 2 μ M chez l'Homme et 1 μ M chez la souris (O'Byrne et Blaner, 2013) (Figure 2).

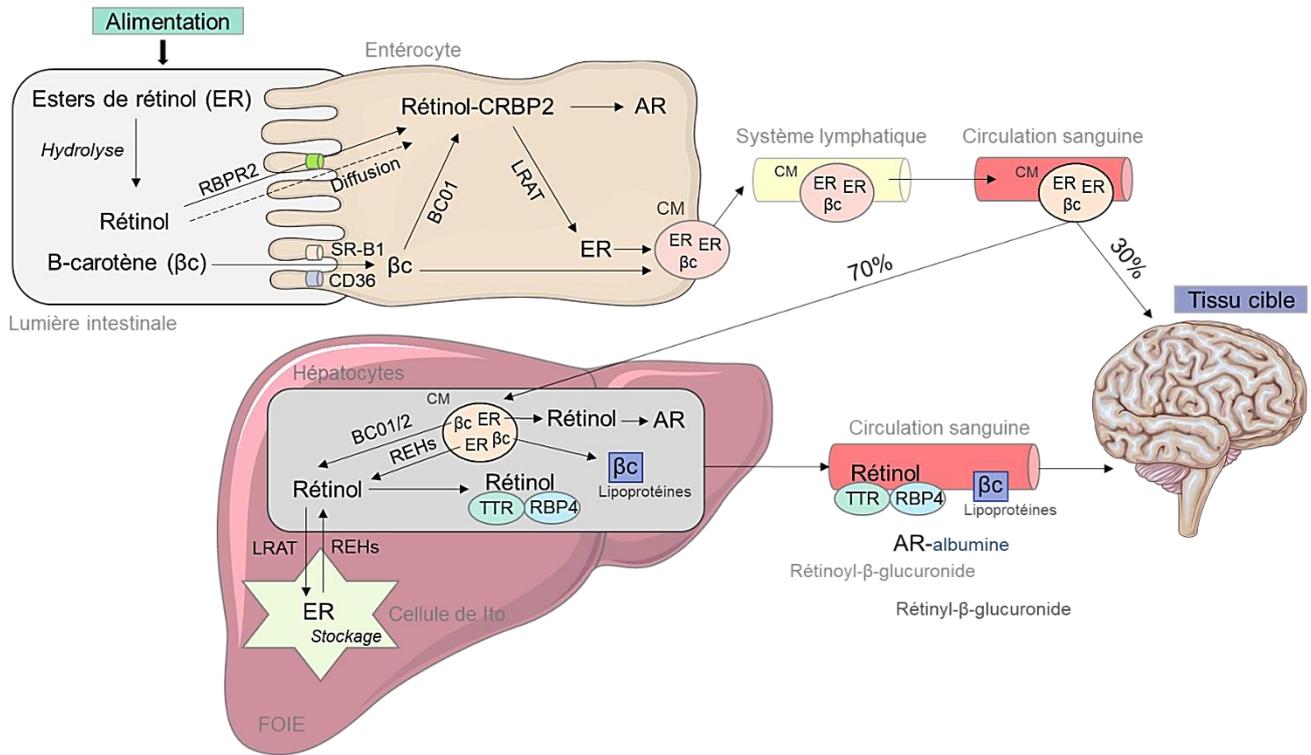


Figure 2. Métabolisme de la vitamine A, de l'alimentation à ses tissus cibles. ER : Esters de rétinol, βc : β-carotène, RBPR2 : Retinol binding protein receptor 2, SR-B1 : Scavenger receptor class B1, CD36 : Cluster of differentiation 36, CRBP2 : Cellular retinol binding protein 2, BCO1 : β-carotène oxygénase, LRAT : Lecithin retinol-acyl transférase, AR : Acide rétinoïque, CM : Chylomicrons, TTR : Transthyréline, RBP4 : Retinol binding protein 4, REH : Retinyl ester hydrolase.

D'autres organes, dans une moindre mesure, peuvent également stocker la vitamine A, c'est notamment le cas des testicules, des glandes adrénales, des poumons, des reins et du tissu adipeux (Carazo et al., 2021). En effet les adipocytes sont également capables de synthétiser et d'exprimer RBP4 et CRBP1 et sont donc capables de stocker et mobiliser les rétinoïdes (O'Byrne et Blaner, 2013).

Le complexe RBP4-rétinol est la voie majeure de transport des rétinoïdes dans la circulation, mais d'autres types sont également trouvés dans la circulation et diffèrent entre période de jeûne ou post-prandiale (Tableau 2). En situation de jeûne, la voie RBP4-rétinol est majoritaire (plus de 95%), mais on retrouve également de l'acide rétinoïque lié à l'albumine, qui peut provenir des hépatocytes et/ou des entérocytes qui possèdent la machinerie cellulaire permettant la synthèse de l'acide rétinoïque (D'Ambrosio et al., 2011 ; Li et al., 2014). Cependant, les mécanismes et les protéines permettant la sortie de l'acide rétinoïque du foie et des intestins dans la circulation sanguine sont encore méconnus (Carazo et al., 2021 ; D'Ambrosio et al., 2011). Des provitamines A absorbées et libérées intactes dans la circulation sanguine associées aux chylomicrons ou à des lipoprotéines sont également présentes. Certains tissus comme le foie, les poumons et les testicules expriment BCO1 et peuvent

donc métaboliser ces provitamines A en rétinoïdes (O'Byrne et Blaner, 2013). Tandis qu'en situation post-prandiale, les ER associés aux chylomicrons ou aux lipoprotéines sont majoritaires dans la circulation (D'Ambrosio et al., 2011 ; Li et al., 2014). Enfin, les dernières sources de rétinoïdes circulants sont les conjugués β -glucuronides du rétinol et de l'acide rétinoïque, le rétinyl- β -glucuronide et le rétinoyl- β -glucuronide, respectivement. Ils pourraient servir de source de rétinol et d'acide rétinoïque pour les tissus cibles suite à l'hydrolyse par les β -glucuronidases tissulaires, cependant les niveaux de ces deux formes restent très faibles dans la circulation sanguine (Li et al., 2014) (Figure 2).

Tableau 2. Concentrations de divers rétinoïdes dans la circulation chez l'Homme en situation de jeûne et post-prandiale (adapté de Li et al., 2014). * *Rétinyl- β -glucuronide et rétinoyl- β -glucuronide.*
- Pas de données disponibles.

	Jeûne	Post-prandiale
RBP4-Rétinol	2-4 μ M	2-4 μ M
Esters de rétinol	100-200 nM	5-10 μ M
Acide rétinoïque	1-3 nM	80-90 nM
Glucuronides*	1-11 nM	-
Caroténoïdes	0,2-1,2 μ M	-

3. Métabolisme cellulaire et synthèse de l'acide rétinoïque

Le complexe RBP4-rétinol présent dans la circulation sanguine est reconnu par le récepteur STRA6 (Stimulated by Retinoic Acid gene 6) présent à la surface des cellules cibles de la vitamine A et qui assure l'entrée du rétinol dans la cellule (D'Ambrosio et al., 2011). STRA6 est exprimé à la surface des organes nécessitant la vitamine A, incluant la rétine, le cerveau, les testicules, les muscles et le placenta. L'interaction du complexe RBP4-rétinol avec STRA6 permet le transfert bidirectionnel du rétinol dans et hors de la cellule (O'Connor et al., 2022). Le récepteur STRA6 n'est pas exprimé au niveau hépatique et intestinal, mais on y retrouve son analogue, le récepteur RBPR2 (Alapatt et al., 2013). RBPR2 est proposé pour permettre le retour de l'excès de rétinol via RBP4 dans le foie pour être stocké (Alapatt et al., 2013). Le statut en vitamine A exerce un rétrocontrôle sur son propre transport et sa libération aux tissus cibles. Ainsi l'expression de RBP4 est dépendante du statut en vitamine A, de même que STRA6 dont l'expression est spécifiquement induite par la signalisation de l'acide rétinoïque (O'Connor et al., 2022). En revanche, l'expression de RBPR2 ne semble pas corrélée avec le statut en vitamine A de l'organisme (Alapatt et al., 2013 ; O'Connor et al., 2022) (Figure 3).

À l'intérieur de la cellule, le rétinol va subir un métabolisme oxydatif en deux étapes aboutissant à la formation d'acide rétinoïque, le métabolite actif de la vitamine A. Nous utiliserons l'abréviation « AR » pour faire systématiquement référence à l'acide rétinoïque *tout-trans*.

Après son entrée dans la cellule, le rétinol va être pris en charge par CRBP1 et va subir une première étape de métabolisation pour former du rétinol ou rétinaldéhyde. Cette étape est réversible et permise par des SDR (Short-chain dehydrogenase reductase). Ce sont des enzymes qui appartiennent à la famille des alcools déshydrogénases, des enzymes cytosoliques, des réductases à chaînes courtes ou encore des enzymes microsomales (Pares et al., 2008). Deux principales SDR sont impliquées dans la métabolisation du rétinol en rétinol et inversement : (1) la rétinol déshydrogénase 10 (RDH10) qui assure l'oxydation du rétinol en rétinol (Sandell et al., 2007) et (2) la déshydrogénase / réductase 3 (DHRS3) qui assure la réduction du rétinol en rétinol (Adams et al., 2014). L'activité de ces deux enzymes est sous contrôle de l'AR. Ainsi, l'expression de DHRS3 est régulée à la hausse en cas d'excès d'AR, tandis que celle de RDH10 est diminuée (O'Connor et al., 2022) (**Figure 3**).

La seconde métabolisation est irréversible et permet à partir du rétinol la formation d'AR, grâce à des enzymes cytosoliques nommées ALDH (Aldéhyde Déshydrogénase) ou RALDH (Rétinaldéhyde Déshydrogénase) (Pallet et Enderlin, 2011). Les ALDH de la famille 1A, notamment les isoformes ALDH1A1 (RALDH1), ALDH1A2 (RALDH2) et ALDH1A3 (RALDH3) sont les enzymes majoritaires responsables de la synthèse d'AR (Arnold et al., 2015, Napoli, 2020). Il a été montré que l'AR régule également l'activité de ses propres enzymes de synthèse (O'Connor et al., 2022) (**Figure 3**).

L'AR ne peut pas être stocké dans l'organisme, il doit donc être utilisé ou dégradé par l'organisme. Après sa synthèse, l'AR est pris en charge par ses protéines de transport cellulaire, les CRABP (Cellular Retinoic Acid Binding Protein), dont il existe deux isoformes, CRABP1 et CRABP2 (Carazo et al., 2021) et FABP5 (Fatty Acid Binding Protein 5), commun aux acides gras. CRABP2 va permettre la translocation de l'AR au noyau, où il va se lier à ses récepteurs nucléaires spécifiques, les RAR (Retinoic Acid Receptor) et RXR (Retinoid X Receptor) et réguler l'expression de nombreux gènes cibles (Carazo et al., 2021, Blomhoff et Blomhoff, 2006). Les CRABP peuvent également conduire l'AR à son catabolisme, qui est un mécanisme essentiel pour la régulation des niveaux d'AR dans les tissus. La dégradation est assurée par les cytochromes P450, de la famille P26, notamment les isoformes CYP26A1, CYP26B1 et CYP26C1, qui permettent la dégradation de l'AR en : 4-hydroxy AR, 4-oxo AR, 18-hydroxy AR, 5,6-epoxy AR et 5,8-epoxy AR (Blomhoff et Blomhoff, 2006). Ces métabolites sont ensuite éliminés via les reins dans l'urine ou via le foie dans la bile (Carazo et al., 2021). Les isoformes CYP26A1 et B1 dégradent préférentiellement l'AR, tandis que CYP26C1 possède plus d'affinité pour le l'AR 9-*cis*. De manière intéressante, l'AR assure un rétrocontrôle positif sur l'expression de ses propres enzymes de dégradation, processus essentiel pour le maintien de l'homéostasie (Blomhoff et Blomhoff, 2006) (**Figure 3**).

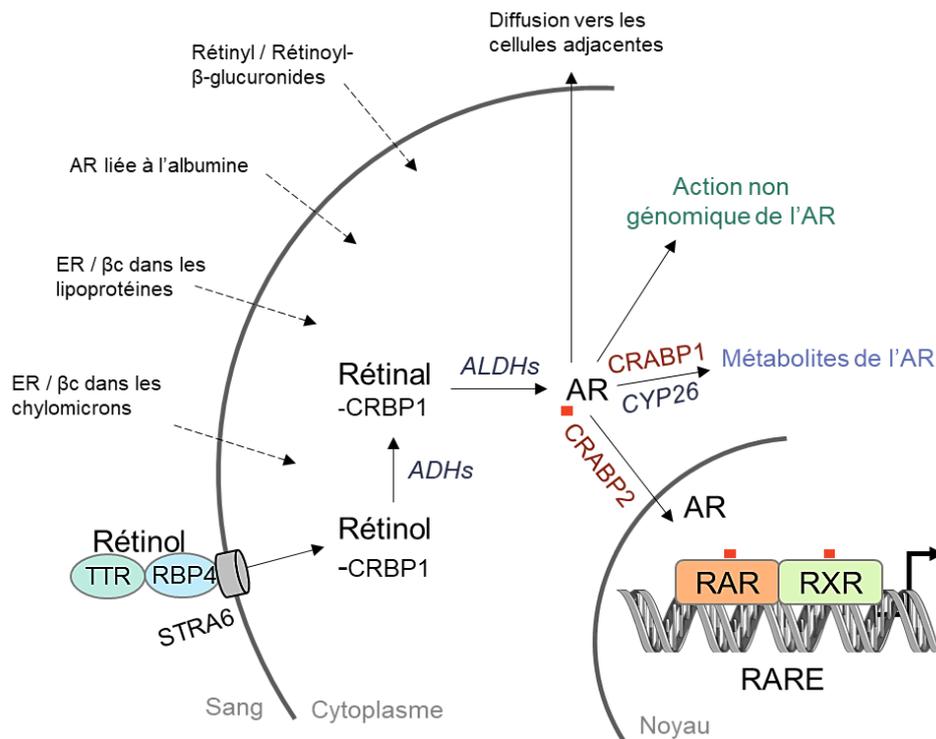


Figure 3. Voie de signalisation cellulaire de l'acide rétinoïque. AR : Acide rétinoïque, β c : β -carotène, ER : Esters de rétinol, TTR : Transthyrétine, RBP4 : Retinol binding protein 4, STRA6 : Stimulated by retinoic acid gene 6, CRBP1 : Cellular retinol binding protein 1, ADH : Aldéhyde déshydrogénase, CRABP : Cellular retinoic acid binding protein, CYP26 : Cytochrome P450 26, ALDH : Aldéhyde déshydrogénase, RAR : Retinoic acid receptor, RXR : Retinoid x receptor, RARE : Retinoic acid response element.

4. Transport et métabolisation dans le cerveau

L'AR possède la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et participe même à son développement (Werner et Deluca, 2002 ; Mizze et al., 2013). Il a été montré en condition physiologique, que 90% de l'AR du cerveau provient du pool circulant dans le plasma (Kurlandsky et al., 1995) et que la majorité de l'AR du cerveau est en conformation *tout-trans* par comparaison avec les deux autres formes *13-cis* et *9-cis* (Le Doze et al., 2000). Le rétinol est également capable de rejoindre le cerveau puisque ses protéines de transport RBP4 et TTR sont synthétisées au niveau du plexus choroïde et retrouvées dans le liquide cébrospinal. RBP4 est également présent au niveau des vaisseaux sanguins qui constituent la BHE (MacDonald et al., 1990). L'expression de STRA6 au niveau de la BHE facilite également l'entrée du rétinol dans le cerveau (Woloszynowska-Fraser et al., 2020 ; Kelly et al., 2016). Enfin, le rétinol peut aussi rentrer dans le cerveau par diffusion, notamment grâce à la présence de CRBP1 présent dans les vaisseaux sanguins de la BHE (Zetterström et al., 1994).

Bien que les besoins en AR du cerveau soient largement couverts par le pool circulant, le cerveau adulte possède toute la machinerie nécessaire au transport et à la synthèse de l'AR. Il s'avère que c'est même au niveau cérébral que la synthèse de l'AR est la plus efficace en comparaison des autres tissus cibles de la vitamine A (Werner et Deluca, 2002). La distribution des transporteurs et des enzymes de synthèse, nécessaires au métabolisme de l'AR, varie d'une structure à l'autre dans le système nerveux central (Lane et Bailey, 2005 ; Krezel et al., 1999 ; Zetterström et al., 1994, 1999). Le transporteur cytosolique CRBP1 est fortement exprimé dans le striatum, l'hypothalamus, l'endothélium et les plexus choroïdes. La CRABP1 est également exprimée dans le striatum, l'hypothalamus et la moelle épinière (Zetterström et al., 1994). Concernant les enzymes de synthèse de l'AR, ALDH1A1 et ALDH1A2 sont fortement exprimées dans les méninges adjacentes à l'hippocampe. ALDH1A1 est également très exprimée dans les neurones dopaminergiques du mésencéphale. Enfin, ALDH1A3 est quant à elle majoritairement retrouvée au niveau du bulbe olfactif (Maden, 2007 ; McCaffery et al., 1994). De même, les niveaux endogènes d'AR diffèrent entre les structures cérébrales. Ainsi, la quantification des niveaux d'AR dans le cerveau de souris adulte, montre que la plus grande concentration d'AR cérébral est retrouvée au niveau du striatum qui contient 3 fois plus d'AR que le cerveau entier (Kane et al., 2005) (Tableau 3).

Tableau 3. Concentration d'acide rétinoïque dans le cerveau. Quantification d'AR *tout-trans* dans le cerveau de souris exprimée en pmol/g de tissus \pm SEM (adapté de Kane et al., 2005).

	AR tout-trans
Cerveau entier	5,4 \pm 0,4
Cervelet	10,7 \pm 0,3
Cortex	2,6 \pm 0,4
Hippocampe	8,4 \pm 1,2
Striatum	15,3 \pm 4,7

III. Mode d'action nucléaire de l'acide rétinoïque

1. La superfamille des récepteurs nucléaires

1.1. Généralités

La superfamille des récepteurs nucléaires se compose de facteurs de transcription, dont le but est de réguler la transcription d'un certain nombre de gènes cibles, jouant un rôle important dans le métabolisme, la reproduction et l'inflammation (Gustafsson et al., 2016 ; Weikum et al., 2018). Les premiers membres de cette famille à avoir été clonés dans les années 1985 sont le récepteur des glucocorticoïdes et le récepteur des œstrogènes, mais dorénavant 48 récepteurs nucléaires ont été

identifiés chez l'Homme (Hollenberg et al., 1985 ; Green et al., 1986a ; 1986b). Ces récepteurs présentant une forte homologie de structure, sont régulés, pour la plupart, par des ligands lipophiles, comme les hormones stéroïdes, les rétinoïdes ou encore les phospholipides. Cette superfamille possède aussi des récepteurs dits « orphelins » dont les ligands spécifiques n'ont pas encore été identifiés (Germain et al., 2006 ; Weikum et al., 2018). Ces récepteurs nucléaires sont responsables de la régulation génique de milliers de gènes, ainsi, une activité incontrôlée de ces récepteurs a notamment été associée comme à l'origine de nombreuses maladies, telles que le cancer, le diabète ou l'inflammation chronique (Tenbaum et al., 1997).

Les récepteurs nucléaires modulent la transcription par le biais de plusieurs mécanismes incluant l'activation ou la répression. Ces mécanismes peuvent être génomiques ou non génomiques, dépendants ou indépendants du ligand. Par exemple, les récepteurs de l'AR (RAR) et ceux des hormones thyroïdiennes (TR, Thyroid hormone Receptors) présentent une double fonctionnalité, réprimant la transcription en absence de ligand, tout en activant la transcription en présence de leur ligand spécifique. Certaines actions non génomiques pour ces mêmes récepteurs nucléaires ont été mises en évidence (Germain et al., 2006). La plupart des récepteurs nucléaires sont localisés dans le noyau indépendamment de la présence du ligand, pour d'autres, comme le récepteur à la testostérone ou celui du cortisol, ils sont localisés dans le cytoplasme en l'absence du ligand et c'est la fixation de ce dernier qui assure la translocation nucléaire dans le but d'exercer leurs activités génomiques (Germain et al., 2006). Les récepteurs nucléaires peuvent également être la cible de modifications post-traductionnelles affectant grandement leurs fonctions (Germain et al., 2006).

1.2. Structure générale des récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires, de masse comprise entre 66 et 100 kD, se composent, pour la plupart, de 5 domaines, possédant chacun un rôle spécifique dans la biologie du récepteur (Pawlack et al., 2012 ; Weikum et al., 2018) (Figure 4) :

- Le domaine A/B : il se situe à l'extrémité N-terminale de la protéine. C'est une région faiblement conservée et de taille variable entre les différents récepteurs. Elle est impliquée dans la transactivation de manière indépendante du ligand, notamment via la présence de AF-1 (Activation Function 1) qui interagit avec une variété de protéines corégulatrices. C'est également une région cible de plusieurs modifications post-transcriptionnelles comme la phosphorylation, la SUMOylation et l'acétylation.
- Le domaine C : aussi appelé DBD (DNA Binding-Domain), c'est le site de liaison à l'ADN. C'est la région la plus conservée entre les différents membres de la superfamille. Deux motifs en doigts de zinc assurent la fixation spécifique du récepteur aux éléments de réponses situés

dans le promoteur des gènes cibles. Ce domaine participe également à la dimérisation du récepteur.

- Le domaine D : c'est une région charnière qui assure une liaison flexible entre les domaines C et E et qui permet la réalisation des différentes configurations fonctionnelles. Cette région posséderait une séquence signal impliquée dans la localisation nucléaire des récepteurs.
- Le domaine E : c'est le domaine de liaison au ligand (LBD, Ligand Binding-Domain). Il possède une structure complexe et longue en acides aminés, qui assure la fixation avec le ligand et l'interaction avec des complexes coactivateurs. Dans certains cas, le LBD peut aussi constituer une surface de dimérisation. On y retrouve la région AF-2 impliquée dans la transactivation dépendante du ligand.
- Le domaine F : certains membres de la superfamille possèdent ce domaine C-terminal, dont la fonction reste encore inconnue (O'Malley, 1990).

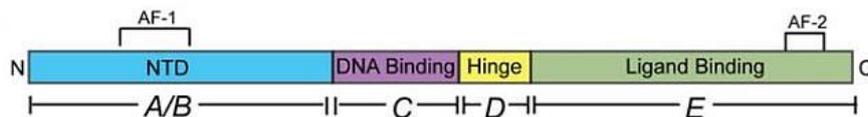


Figure 4. Structure générale des récepteurs nucléaires. NTD : N-terminal domain, AF : Activation function (Weikum et al., 2018).

2. Les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque

La découverte des récepteurs nucléaires de l'AR dans les années 80 (Giguere et al., 1987 ; Petkovich et al., 1987) et la mise en évidence de leur action en tant que facteurs de transcription dans le contrôle de l'expression des gènes (Chambon, 1996), a joué un rôle majeur dans la compréhension du mode d'action de ce micronutriment.

2.1. Les différents types de récepteurs

Il existe deux types principaux de récepteurs de l'AR. Le premier type comprend les RAR (Retinoic Acid Receptor) qui peuvent lier l'AR *tout-trans* avec une forte affinité et l'AR *9-cis* avec une plus faible affinité. Le second type comprend les RXR (Retinoid X Receptor) dont l'affinité est plus élevée pour l'AR *9-cis*. Récemment, le métabolite de la vitamine A5, le 9CDHRA a été suggéré comme un des ligands des récepteurs RXR (Bohn et al., 2023 ; Krezel et al., 2019). La masse moléculaire de ces récepteurs est d'environ 50 kDa et chaque type présente trois isoformes codées par différents gènes : RAR α (NR1B1), RAR β (NR1B2), RAR γ (NRA1B3), RXR α (NR2B1), RXR β (NR2B2) et RXR γ (NR2B3) (Chambon, 1996). La structuration de ces récepteurs est similaire dans les domaines B, D et E, mais diffère dans

les domaines A et F. Seul le domaine C est particulièrement très conservé entre les différentes isoformes de RAR et RXR (Chambon, 1996).

Le récepteur RAR agit en s'hétérodimérisant avec (et seulement) le récepteur RXR (RAR-RXR) (Carazo et al., 2021). A l'inverse, le récepteur RXR est capable de s'homodimériser (RXR-RXR) ou s'hétérodimériser avec d'autres récepteurs nucléaires comme le récepteur aux hormones thyroïdiennes (RXR-TR), le récepteur de la vitamine D3 (RXR-VDR), celui de la prolifération des péroxysomes (RXR-PPAR) ou certains récepteurs nucléaires orphelins comme NURR1 essentiel pour le développement des neurones dopaminergiques du mésencéphale (Lane et Bailey, 2005 ; Bastien et Rochette-Egly, 2004). En plus de l'AR 9-*cis*, RXR peut également fixer le DHA (Acide Docosahexaénoïque), et jouer un rôle de neuroprotection et d'induction de la survie des neurones dopaminergiques (Wallen-Mackenzie et al., 2003). L'AR *tout-trans*, peut également activer d'autres récepteurs nucléaires comme les récepteurs PPAR, particulièrement l'isoforme PPAR β/δ . La liaison de l'AR au RAR ou PPAR β/δ va dépendre de la protéine de transport impliquée : CRABP2 transporte l'AR aux récepteurs RAR, tandis que FABP5 le transporte à PPAR β/δ . Ce complexe AR-PPAR β/δ via la régulation d'expression génique joue un rôle dans le maintien de la balance énergétique, l'homéostasie lipidique ou la sensibilité à l'insuline (Carazo et al., 2021 ; Iskakova et al., 2015).

Les derniers types de récepteur fixant les rétinoïdes sont les ROR (RAR-related orphan receptor), possédant également trois isoformes (α , β et γ). La grande différence par rapport aux autres récepteurs (RAR et RXR) est que ces derniers peuvent réguler l'expression génique sous forme de monomère en interagissant avec les éléments de réponse spécifiques RORE (ROR Responsive Element). L'AR *tout-trans* est le rétinoïde avec la plus forte affinité pour ROR β (Carazo et al., 2021 ; Jetten et al., 2001 ; Stehlin-Gaon et al., 2003).

2.2. Distribution tissulaire et cérébrale

L'expression des différentes isoformes des récepteurs nucléaires de l'AR est tissu spécifique (Germain et al., 2006). Concernant les RAR, RAR α est retrouvé de manière ubiquitaire dans les tissus, RAR β est majoritairement exprimé dans le foie, les reins et les poumons, tandis que RAR γ est spécifique de l'épiderme et des poumons (Dolle et al., 1990). Concernant les RXR, l'expression de RAR α est plus forte dans le foie, les poumons et l'intestin, RXR β présente une distribution ubiquitaire dans l'organisme et RXR γ est exprimé de manière majoritaire au niveau des muscles (Carazo et al., 2021 ; Germain et al., 2006).

Quelques études se sont intéressées à la distribution cellulaire des récepteurs de l'AR dans le cerveau de rongeur adulte (Krezel et al., 1999 ; Zetterstrom et al., 1999 ; Arfaoui et al., 2013). Par exemple, RAR α est exprimé à des niveaux élevés dans l'hippocampe, le cervelet, le cortex et la moelle épinière, RAR β est fortement exprimé dans le striatum, RXR α est majoritairement retrouvé dans l'hippocampe,

RXR β dans le cervelet et RXR γ dans le striatum, le cortex limbique et la moelle épinière (Krezel et al., 1999 ; Zetterström et al., 1994) (Tableau 4). Par ailleurs, le striatum est la structure cérébrale la plus riche en récepteurs nucléaires des rétinoïdes (Krezel et al., 1999).

Tableau 4. Localisation des récepteurs nucléaires RAR et RXR dans le système nerveux central adulte chez le rongeur (adapté de Lane et Bailey, 2005). RAR : Retinoic acid receptor, RXR : Retinoid x receptor.

Protéine	Localisation
RAR α	Bulbe olfactif (couche glomérulaire), tenia tecta, indusium griseum, cortex cingulaire, cortex frontal, cortex pariétal, hippocampe (CA1, CA2, CA3), amygdale basolatérale et latérale, thalamus, cervelet, pont, hypophyse, plexus choroïde, moelle épinière (Krezel et al., 1999).
RAR β	Striatum dorsal (noyau caudé putamen), noyau accumbens (core et shell), noyau arqué, noyau hypothalamique dorsomédian, bulbe rachidien, glande pituitaire (Krezel et al., 1999).
RAR γ	Faibles niveaux détectés (Krezel et al., 1999).
RXR α	Faibles niveaux détectés dans l'hippocampe (Krezel et al., 1999 ; Zetterström et al., 1994 ; 1999).
RXR β	Faibles niveaux détectés dans le cervelet (Krezel et al., 1999 ; Zetterström et al., 1994 ; 1999).
RXR γ	Striatum dorsal (noyau caudé putamen), noyau accumbens (core et shell), hypothalamus, hypophyse (Krezel et al., 1999).

2.3. Mode d'action génomique

Les différents récepteurs nucléaires fonctionnent de manière similaire (Bastien et Rochette-Egly, 2004). Une étape essentielle dans l'action de ces récepteurs est leur interaction, majoritairement sous forme d'homodimère ou d'hétérodimère, avec l'ADN, au niveau des éléments de réponse situés dans la séquence promotrice du gène cible. Il existe plusieurs types d'éléments de réponse en fonction du type de récepteur impliqué (Germain et al., 2006). La structure de ces éléments de réponse est généralement basée sur un même principe : deux demi-sites pour la plupart hexanucléiques, dérivés d'une séquence consensus qui leur est propre et combinés de manière palindromique ou directement répétés, séparés de 1 à 5 nucléotides ou bien strictement contigus (Evans, 2005). Ainsi, pour réguler l'expression génique, les RAR, après hétérodimérisation avec RXR, vont se fixer sur des séquences RARE (Retinoic Acid Response Element) situées en amont des gènes cibles, tandis que les homodimères de RXR se fixent sur les RXRE (Retinoid X Responsive Element). Les séquences RARE sont formées de deux copies de la séquence hexanucléique « AGGTCA » généralement séparées par cinq nucléotides. Cependant certaines séquences sont séparées par un ou deux nucléotides. Tandis que les RXRE sont généralement des séquences répétées séparées par un nucléotide.

La fixation du ligand est l'étape cruciale permettant l'évolution de l'activité du récepteur d'un état inactif à un état actif, en induisant un changement de conformation du domaine de liaison au ligand (LBD). Ce changement de conformation permet le recrutement de complexe corégulateur et des remodeleurs de la chromatine, nécessaires à la transcription. Les coactivateurs vont ensuite permettre l'activation de la transcription en favorisant le recrutement et/ou l'activation de la machinerie transcriptionnelle cellulaire (Germain et al., 2006). En plus de leur activité pro-transcriptionnelle, certains récepteurs nucléaires possèdent aussi une fonction de répression de la transcription, notamment en absence de ligand ou en présence d'antagoniste, via le recrutement de complexe corépresseur (Germain et al., 2006). En absence de ligand, les RAR sont associés à des complexes corépresseurs dont les principaux sont N-Cor (Nuclear Receptor Corepressor) et SMRT (Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormone receptor). Ces corépresseurs participent au recrutement de protéines à activité histone-désacétylase (HDAC) permettant de maintenir la chromatine dans un état condensé, inhibant ainsi la transcription (Lane et Bailey, 2005 ; Al Tanoury et al., 2013). Lorsque l'AR se fixe au RARE, cela induit un changement de conformation du récepteur lui faisant perdre son affinité pour les corépresseurs et permettant le recrutement des coactivateurs. Les coactivateurs classiques sont ceux de la sous-famille p160 de la famille des SRC (Steroid Receptor Coactivators), tels que SR-C1, SR-C2 ou SR-C3. Ces coactivateurs vont s'associer avec des protéines à activité histone-acétyltransférase (HAT) résultant en la décompaction de la chromatine rendant disponible le promoteur à la machinerie de transcription génique (Lane et Bailey, 2005 ; Al Tanoury et al., 2013) (Figure 5).

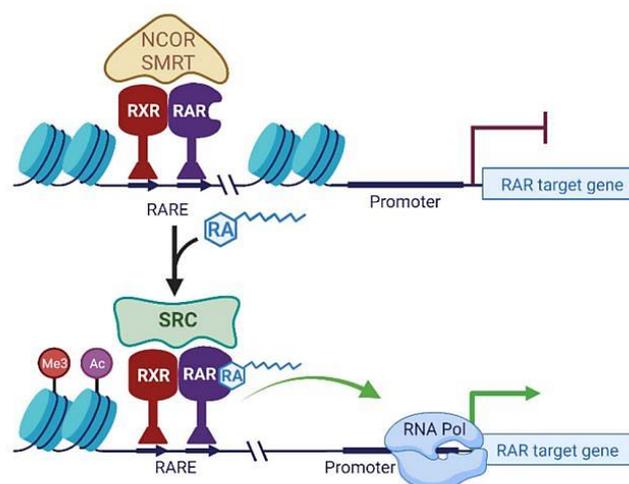


Figure 5. Mécanisme transcriptionnel de l'hétérodimère RAR-RXR. RAR : Retinoic acid receptor, RXR : Retinoid x receptor, RA : Retinoic acid, RARE : Retinoic acid response element, RNA : Ribonucleic acid, NCOR : Nuclear receptor corepressor, SMRT : Silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor, SRC : Steroid receptor coactivators (O'Connor et al., 2022).

Via sa fonction de régulation de la transcription (direct ou indirect) l'AR régule l'expression de plus de 500 gènes (Balmer et Blomhoff, 2002), notamment au niveau cérébral (Lane et Bailey, 2005), mettant en évidence son rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie. Parmi ces gènes, l'AR module l'expression des gènes de son propre métabolisme permettant une régulation fine en agissant soit directement sur les gènes de son métabolisme contenant une séquence RARE (RAR, CRBPI, STRA6, RALDH1, RALDH2, CRABP2, CYP26A1) soit de manière indirecte (RXR, LRAT, RBP4, RBPR2, RDH, CRABP1) (O'Connor et al., 2022).

2.4. Mode d'action non génomique

L'AR possède également des fonctions extranucléaires et non transcriptionnelles. Ainsi, il a été montré que le récepteur RAR α également présent au niveau des membranes lipidiques formant un complexe avec la protéine activatrice G α q, est capable d'activer certaines voies de signalisation cellulaire impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaire, comme la voie MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). De manière inattendue, le rétinol lui-même, associé à RBP4 et reconnu par STRA6, est capable d'activer une autre voie des kinases, la voie JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription). L'activation de ces deux voies de signalisation va permettre de réguler de façon indirecte l'expression de gènes cibles par l'intermédiaire de cascade de phosphorylation (Al Tanoury et al., 2013 ; Iskakova et al., 2015).

Il a aussi été mis en évidence un rôle de l'AR dans la régulation de la traduction des protéines. En effet, il a été montré que RAR α (présent au niveau cytoplasmique) régule la traduction de certaines protéines au niveau synaptique, comme la sous-unité GLUR1 du récepteur AMPA, dans l'hippocampe. Le récepteur RAR α interagit avec l'ARNm via son LBD (domaine E), ainsi lorsque l'AR se fixe sur son récepteur cela « rompt » cette liaison permettant de lever l'inhibition et rendant l'ARNm libre pour la traduction (Chen et al., 2012 ; Ransom et al., 2014).

IV. Dimorphisme sexuel dans le métabolisme de la vitamine A

Il a été démontré depuis le 20^{ème} siècle qu'il existe des différences dans le métabolisme de la vitamine A dépendantes du sexe. En effet, il a été montré que chez l'Homme, la concentration plasmatique de rétinol est plus faible (environ 2 fois plus faible) chez les femmes que chez les hommes (Hoffman et al., 1950). D'autres études réalisées chez le rongeur ont montré la même observation avec un niveau de rétinol plasmatique plus faible chez les femelles, qui est également associé à une plus forte concentration hépatique de rétinol (Brenner et al., 1942 ; Roodenburg et al., 1995 ; Blomhoff, 1988), suggérant que les femelles stockeraient et retiendraient plus la vitamine A au niveau hépatique (Brenner et al., 1942). En effet, il a été montré qu'en situation de carence, des rats mâles déstockent plus rapidement que les femelles pour maintenir le niveau de rétinol plasmatique (Popper et Brenner,

1942). En revanche, les niveaux d'ER hépatiques ne semblent pas affectés par un effet du sexe (Krasinki et al., 1989).

Ces différences dans le métabolisme de la vitamine A selon le sexe pourraient s'expliquer de plusieurs manières. Certaines études ont rapporté une augmentation de la concentration de RBP4 plasmatique chez les mâles par rapport aux femelles (Johnson et al., 1992 ; Cho et al., 2006 ; Lin et al., 2013 ; Bakshi et al., 2018), résultat qui reste toutefois controversé (Krasinki et al., 1989 ; De Pee et Dary, 2002 ; Kos et al., 2011). Une étude récente de Moriya et al. (2023) a également montré une augmentation de l'ARNm de RBP4 dans le foie chez des rats mâles, ce qui pourrait être à l'origine d'une meilleure mobilisation du rétinol hépatique contribuant ainsi à une plus grande concentration de rétinol plasmatique chez les mâles. Chez l'Homme ou chez le rongeur, le niveau de TTR plasmatique est également significativement plus élevé chez les mâles que chez les femelles (Johnson et al., 1992 ; Moriya et al., 2023). Les différences du métabolisme de la vitamine A entre les hommes et les femmes sont également suggérées par d'autres observations, par exemple, les femelles ont des concentrations de CRBP plus élevées dans certains tissus (foie, poumon, thymus et graisse) par rapport aux mâles (Kato et al., 1985).

À l'inverse des niveaux de rétinol plasmatique, les niveaux de caroténoïdes, en particulier ceux du β -carotène, sont plus élevés chez les femmes que les hommes (Hoffman et al., 1950 ; Faure et al., 2006 ; Oxley et al., 2013 ; Borel et al., 2021), s'expliquant par une meilleure capacité à cliver le β -carotène en rétinol chez les mâles (Faure et al., 2006 ; Borel et al., 2021).

Les femmes présentent également une augmentation plus faible de la concentration d'ER plasmatique, par rapport aux hommes, suite à l'ingestion de doses plus ou moins faibles de rétinyl palmitate (Johnson et al., 1992). Cela pourrait s'expliquer par une absorption plus faible ou une clairance plus efficace des chylomicrons chez les femmes. En effet, l'activité de la LPL est plus importante chez les femmes que chez les hommes, notamment au niveau du tissu adipeux (Boberg et al., 1972 ; Persson et al., 1973).

Un dimorphisme sexuel est également observé au niveau de l'expression des récepteurs RAR et RXR particulièrement au niveau cérébral. En effet, Arfaoui et al. (2013) ont mis en évidence que les RAR sont les plus abondants dans le cerveau de rat adulte mâle, tandis que dans les cerveaux femelles, les récepteurs prédominants sont les RXR (Arfaoui et al., 2013). Par exemple, les expressions de RAR α dans le cortex et l'hippocampe et de RAR β et RAR γ dans le striatum, le cortex, l'hippocampe et l'amygdale sont plus élevées chez les mâles. À l'inverse, les expressions de RXR α et RXR β dans le tubercule olfactif et RXR γ dans le cortex sont plus élevées chez les femelles (Arfaoui et al., 2013).

La plupart de ces faits ont été observés chez l'Homme ou le rongeur seulement après la maturité sexuelle, suggérant que ces effets pourraient être médiés par les hormones sexuelles sécrétées avec

la puberté (Moriya et al., 2023). En effet, la testostérone augmente l'expression de la TTR (Gonçalves et al., 2008). De plus, la concentration de RBP4 plasmatique est diminuée chez des rats mâles castrés et à l'inverse augmentée chez des femelles ovariectomisées, suggérant que la testostérone et les œstrogènes contribueraient aux différences de sexe dans les concentrations plasmatiques de RBP4 (Moriya et al., 2023). Les hormones stéroïdiennes comme l'œstrogène et la progestérone agissent aussi sur la clairance des ER des chylomicrons dans le plasma (Wahl et al., 1983 ; Johnson et al., 1992). Un dimorphisme sexuel est aussi présent au niveau de la signalisation de l'AR. Ainsi, les œstrogènes renforcent la signalisation de l'AR, en renforçant sa biosynthèse et en induisant l'expression de RAR β (Rousseau et al., 2004). Cependant l'AR retarde l'action des œstrogènes (Napoli et al., 2022). Ainsi, une diminution de la signalisation de l'AR chez la femme notamment en situation de carence, renforce l'action des œstrogènes qui vont à leur tour limiter la diminution de la biosynthèse et de la signalisation de l'AR (Napoli et al., 2022). Chez l'homme en revanche, les androgènes diminuent la signalisation de l'AR en réprimant l'expression de RAR α et RAR γ (Udhane et al., 2015). L'expression des ALDH semble aussi être influencée par les hormones sexuelles étant donné que le promoteur de ALDH1A2 possède un élément de réponse aux récepteurs nucléaires des œstrogènes, tandis que l'expression de ALDH1A3 est régulée par les hormones androgènes (Petrosino et al., 2014). Enfin, une étude de Carvalho et Gonçalves (2013) suggèrent la présence d'un polymorphisme sexuel, notamment au niveau hépatique, dès le stade embryonnaire. Les embryons de rats femelles ont une plus grande capacité à accumuler le rétinyl palmitate dans le foie que les mâles, tandis que le niveau de rétinol hépatique diffère entre les mâles et femelles en fonction de l'âge embryonnaire (Carvalho et Gonçalves, 2013).

V. Altérations du statut en vitamine A et conséquences physiologiques au niveau cérébral

1. La carence en vitamine A

1.1. La carence liée à des apports alimentaires insuffisants

La carence en vitamine A, dite primaire, c'est à dire caractérisée par un apport insuffisant en vitamine A est la cause principale d'une baisse de statut en vitamine A (Figure 6). La carence en vitamine A est comptée parmi les 3 carences nutritionnelles les plus répandues dans le monde (Wirth, 2017). Elle est diagnostiquée lorsque le taux de rétinol est $<0,52 \mu\text{mol/L}$ et considérée comme sévère si $<0,35 \mu\text{mol/L}$. Un taux inférieur à $5\text{-}20\mu\text{g}$ de rétinol par gramme de foie est également un indicateur de carence même si la mesure plasmatique est plus couramment utilisée (Wiseman, 2017 ; Carazo et al., 2021). Chez la femme enceinte et allaitante, un taux sérique $<1,05 \mu\text{mol/L}$ est considéré comme faible et à risque pour l'enfant (West, 2003).

Un apport insuffisant en vitamine A préformée ou en caroténoïdes, par le biais de l'alimentation, est la principale cause de cette carence. Cette carence reste un problème majeur de santé publique, particulièrement dans les pays en voie de développement, où l'accès aux aliments riches en vitamine A reste compliqué, notamment chez les enfants et les femmes enceintes, où environ 1/3 des enfants et 15% des femmes enceintes sont atteints d'hypovitaminose A (Borel et Desmarchelier, 2017 ; Carazo et al., 2021). Le transfert de vitamine A dans le lait maternel dépend grandement de l'état physiologique de la mère, ainsi dans ces pays, où les apports en vitamine A sont insuffisants, la carence en vitamine A se développe donc très tôt dans la vie de l'enfant (Engle-Stone et al., 2014 ; Stoltzfus et al., 1995 ; Wirth et al., 2017). Un des signes cliniques majeurs de la carence en vitamine A est la déficience visuelle nocturne. Elle se caractérise par des difficultés de vision dans des conditions de faible luminosité dans le stade le plus précoce. En raison d'une carence prolongée en vitamine A, une altération de l'épithélium de la cornée (xérophtalmie) entraîne à terme une cécité complète. Cette carence est la cause la plus fréquente de cécité dans les pays en voie de développement (Napoli et al., 2017). Environ 500 000 enfants chaque année souffrent de cécité due à une carence en vitamine A (Carazo et al., 2021). On observe également chez les personnes déficientes en vitamine A, des lésions cutanées, des problèmes respiratoires et du système reproducteur, un retard de croissance et une diminution des défenses immunitaires, entre autres, et donc une susceptibilité augmentée aux infections, conduisant à un risque accru de mortalité. On estime que 650 000 enfants décèdent des suites de cette carence dans les pays en voie de développement (Carazo et al., 2021 ; Wiseman, 2017, West, 2003). Chez la femme enceinte, elle peut causer des graves malformations chez le fœtus (Maden, 2002). La vitamine A est également connue pour interférer avec le métabolisme du fer. Ainsi, la carence en vitamine A impacte les niveaux de fer et ceci est particulièrement critique chez l'enfant et la femme enceinte (West et al., 2003).

La carence en vitamine A reste rare dans les pays industrialisés. Il est tout de même observé des états précarentiels ou subcarentiels, souvent sans expression clinique, notamment chez certaines populations à risque comme les enfants ou les personnes âgées de plus de 65 ans. La consommation d'un régime occidental dans ces pays industrialisés pourrait entraîner ces états de carence, en effet, pour 5 à 25% de la population allemande les apports en vitamine A sont en dessous des recommandations, 25 à 50% au Royaume-Uni et aux Pays-Bas et plus de 75% pour la population états-unienne (Troesh et al., 2012).

Dans les pays en voie de développement, grâce à des campagnes de supplémentation nutritionnelle, la carence en vitamine A connaît un recul significatif ces 30 dernières années (Borel et al., 2015 ; Stevens et al., 2015). En effet, une multitude d'études ont conclu que la supplémentation en vitamine A dans la population carencée réduit la morbidité et la mortalité infantile (Imdad et al., 2010). L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) recommande une dose unique de 100 000 UI pour les enfants

entre 6 et 11 mois, suivi de doses de 200 000 UI tous les 4 à 6 mois jusqu'à l'âge de 5 ans (WHO, 2011). Pour les femmes enceintes à risque, cette supplémentation est de 10 000 UI par jour ou de 25 000 UI par semaine pendant 12 semaines (WHO, 2011). En revanche, les directives internationales ne définissent pas clairement la posologie de la supplémentation en vitamine A en cas de subcarence asymptomatique dans les pays développés (Hodge et Taylor, 2023).

1.2. La carence liée à des habitudes de consommation

Des facteurs environnementaux influent également grandement sur les altérations du statut en vitamine A (Figure 6). Les habitudes de consommation alimentaire constituent un facteur déterminant qui va influencer la quantité d'apport en vitamine A et sa forme. En effet, des régimes riches en viande vont favoriser l'apport de vitamine A préformée à l'inverse des régimes végétariens favorisant l'apport de provitamines A. La prise de compléments alimentaires participe aussi à modeler le statut en vitamine A de l'organisme (Carazo et al., 2021). Le style de vie influe également. C'est le cas, par exemple, de la consommation d'alcool qui a été associée à une altération de la signalisation des rétinoïdes, notamment dans le cadre des maladies alcooliques du foie (Clugston et Blaner, 2012). Chez la femme enceinte, la consommation d'alcool serait à l'origine du syndrome d'alcoolisation fœtale, entraînant une tératogénicité en partie due à une carence en vitamine A induite (Young et al., 2014 ; Carazo et al., 2021). Ceci s'explique par la présence d'une compétition entre le métabolisme de la vitamine A et celui de l'alcool relative à l'action de l'alcool déshydrogénase (ADH), nécessaire pour l'oxydation du rétinol en rétinol, mais également nécessaire au métabolisme de l'éthanol (Molotkov et Duester, 2002).

1.3. La carence liée à des altérations métaboliques

Parmi ces facteurs métaboliques, on peut citer les maladies associées à des perturbations de la capacité à absorber les lipides ou certaines maladies hépatiques qui affectent la capacité de stockage de la vitamine A, comme, l'insuffisance des voies biliaires, la cirrhose, la diarrhée chronique, la sprue, la maladie de Crohn ou l'insuffisance pancréatique (Carazo et al., 2021). Les infections chroniques induisent aussi une déficience en vitamine A (Wiseman et al., 2017). Enfin, l'obésité a également été associée à des altérations du statut en vitamine A. En effet, suite à la consommation d'un régime obésogène chez la souris, la vitamine A est stockée dans le tissu adipeux causant une diminution de la biodisponibilité en vitamine A pour les autres tissus (Blaner et al., 2019). L'âge est aussi un facteur métabolique influant grandement le statut en vitamine A. En effet, des études chez l'Homme mettent en évidence un affaiblissement de la signalisation des rétinoïdes avec l'âge, notamment caractérisé par une diminution de l'expression de RAR γ et RXR β dans le sang de sujets âgés sains, comparés à des sujets plus jeunes (Féart et al., 2005 ; Brtko et al., 2007). D'autres études ont aussi montré une

diminution de la concentration sérique de RBP4 chez des sujets âgés, suggérant une diminution du statut en vitamine A (Kocelak et al., 2018 ; Lee et al., 2013) (Figure 6).

1.4. La carence liée à des polymorphismes génétiques

Outre l'impact de la nutrition et des facteurs métaboliques, certains polymorphismes génétiques ont été associés à des altérations du statut en vitamine A et pourraient notamment expliquer les variations inter-individuelles du statut en vitamine A et de sa biodisponibilité (Figure 6). Une étude a rapporté l'association d'un polymorphisme nucléaire simple (SNP, Single Nuclear Polymorphism) avec les réserves de vitamine A dans le foie. En effet, un SNP du gène impliqué dans la mobilisation des ER stockés dans le foie, PNPLA3, a été associé à un stockage accru de rétinyl palmitate dans le foie et une diminution de la concentration plasmatique de rétinol (Kovarova et al., 2015). D'autres études ont mis en évidence une association entre une variation génétique du gène de la TTR, et une diminution de la concentration de RBP4 dans le sang (Waits et al., 1995), ou une association entre une mutation génétique de RBP4 et une concentration très faible de rétinol plasmatique (Mondul et al., 2011). Les taux de rétinol sanguin peuvent également être modulés par des variations génétiques dans les protéines ou enzymes situées dans les tissus. En effet, une association entre des SNP de BCO1 et la concentration plasmatique de rétinol a été mise en évidence, démontrant notamment que les caroténoïdes participent de manière significative à la concentration de rétinol sanguin (Hendrickson et al., 2012). Certaines de ces variations génétiques de BCO1 ont notamment été identifiées chez des patients en hypercaroténémie et en hypovitaminose A (Lindqvist et al., 2007). Des différences dans la concentration plasmatique en β -carotène ont également été associées à des SNP de BCO1 (Ferrucci et al., 2009 ; Hendrickson et al., 2012 ; Yabuta et al., 2016), ainsi qu'à des SNP de SCARB1, de CD36 (Borel et al., 2007 ; 2015) et de ISX (Intestine Specific Homeobox), qui code pour un facteur de transcription impliqué dans l'absorption intestinale du β -carotène (Borel et al., 2015 ; Borel et Desmarchelier, 2017). Des mutations dans le gène de STRA6 sont associées à une activité d'absorption de la vitamine A réduite (Casey et al., 2011). Une étude de Suzuki et al. (2021), met en évidence des associations entre des variations génétiques et la concentration de rétinol plasmatique chez la femme pendant le troisième trimestre de grossesse. Ainsi, un SNP du gène du récepteur 4 des acides gras libres (FFAR4, Free Fatty Acid Receptor 4) est associé à un taux faible de rétinol sanguin, associé à une forte expression de RBP4 dans le foie (Suzuki et al., 2021). Enfin, les taux plasmatiques d'AR chez le nouveau-né sont aussi associés à des variations génétiques des gènes du métabolisme de l'AR. En effet, un SNP de ALDH1A2 est associé à une augmentation de la concentration d'AR dans le cordon ombilical. Un autre SNP du gène de CRABP2 est également associé à une concentration d'AR plus élevée dans le cordon chez le nouveau-né, et à une altération de l'acheminement de l'AR vers le noyau (Manolescu et al., 2010). L'ensemble de ces études montrent qu'un certain nombre de

variations génétiques module le statut en vitamine A ce qui pourrait expliquer en partie la susceptibilité de certaines personnes à des altérations du métabolisme de la vitamine A.

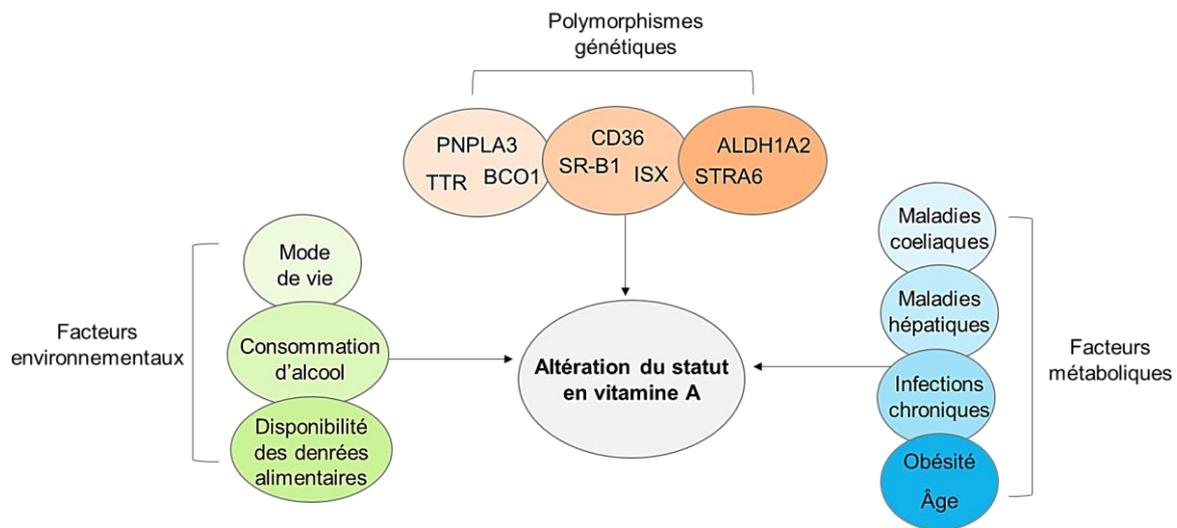


Figure 6. Facteurs influençant le statut en vitamine A. PNPLA3 : Palatin-like phospholipase domain-containing 3, TTR : Transthyréline, BCO1 : β -carotène oxygenase 1, SR-B1 : Scavenger receptor class B1, CD36 : Cluster of differentiation 36, ISX : Intestine specific homeobox, STRA6 : Stimulated by retinoic acid gene 6, ALDH1A2 : Aldéhyde déshydrogénase.

2. Conséquences physiologiques d'une hyposignalisation de la voie des rétinoïdes sur le cerveau

Afin de mieux comprendre les effets d'une hypoactivité de la voie de signalisation des rétinoïdes au niveau cérébral, différentes approches ont été développées : l'inactivation des gènes codants pour les récepteurs nucléaires RAR et RXR et les enzymes de synthèse de l'AR, ou des modèles nutritionnels de carence en vitamine A débutée au stade postnatal chez le rongeur. L'utilisation de ces méthodes a permis de mettre en évidence un rôle crucial de la signalisation de l'AR sur la fonction cérébrale chez l'adulte, notamment dans les processus cognitifs et mnésiques dépendants de l'hippocampe (Misner et al., 2001 ; Etchamendy et al., 2003 ; Bonnet et al., 2008 ; Bonhomme et al., 2014a ; 2014b ; Dumetz et al., 2020a ; 2020b) et les fonctions locomotrices dépendantes de l'intégrité architecturale du striatum (Marie et al., 2023). Ainsi, une hyposignalisation de la voie des rétinoïdes a été associée au déclin cognitif lié à l'âge (Brtko et al., 2007 ; Bonnet et al., 2008 ; Bonhomme et al., 2014a ; 2014b ; Dumetz et al. 2020a ; 2020b ; Touyarot et al., 2013 ; Enderlin et al., 1997a ; 1997b ; Etchamendy et al., 2001), ainsi qu'à de nombreuses maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer

(Woloszynowska-Fraser et al., 2020 ; Biyong et al., 2021), la maladie de Parkinson (Marie et al., 2021) ou encore la maladie de Huntington (Niewiadomska-Cimicka et al., 2017).

Quelques études démontrent également des effets à long-terme de la carence en vitamine débutée dès le stade prénatal, pendant la gestation. En effet, chez le rongeur la carence gestationnelle en vitamine A entraîne des déficits d'apprentissage et de mémoire chez la descendance à l'âge adulte, associés à des altérations de la plasticité synaptique (Zhang et al., 2011), ainsi qu'à des modifications épigénétiques dans l'hippocampe (Hou et al., 2015). En effet, l'AR va jouer des rôles biologiques essentiels dans l'embryogenèse et le développement cérébral : un rôle de morphogène pour le développement de l'axe antéropostérieur et un rôle de facteur de différenciation neuronale pour la mise en place des structures cérébrales (Maden et al., 2007). Ainsi, étant donné les effets à long-terme d'une carence gestationnelle en vitamine A sur le cerveau, dans la suite de ce chapitre, nous détaillerons le rôle de la signalisation des rétinoïdes dans le développement embryonnaire et cérébral, et ferons un état de l'art des études chez l'Homme rapportant des altérations de la signalisation des rétinoïdes dans plusieurs pathologies psychiatriques, ayant des origines neurodéveloppementales.

2.1. Rôles de la signalisation des rétinoïdes dans le développement cérébral

Les rétinoïdes peuvent être transférés du sang maternel au fœtus selon deux mécanismes. Le mécanisme principal implique la liaison du rétinol aux protéines de liaison spécifique comme RBP4 (Morris-Kay et al., 1999 ; Quadro et al., 2005). Cependant la RBP4 ne peut pas traverser le placenta, ainsi le rétinol maternel doit être transféré à une RBP fœtale exprimée au niveau placentaire ou il doit être estérifié dans le placenta pour être ensuite délivré aux tissus, associé à des lipoprotéines (Quadro et al., 2004 ; Sapin et al., 2000). Le second mécanisme implique le transport des ER incorporés dans les chylomicrons ou associés à des lipoprotéines qui peuvent traverser le placenta (Quadro et al., 2004 ; Clagett-Dame et Knutson, 2011).

L'AR est essentiel au développement embryonnaire, cependant, les niveaux d'AR embryonnaires doivent être finement régulés étant donné qu'un défaut, ainsi qu'un excès d'AR, sont tératogènes et peuvent entraîner la mort ou certaines malformations (Clagett-Dame et Knutson, 2011). Ainsi, la régulation de la quantité d'AR disponible pour l'embryon à des moments spécifiques, pour un tissu donné, est d'une importance cruciale. Ceci implique la distribution et la fonction des enzymes impliquées dans la synthèse et la dégradation de l'AR dans les embryons en développement. Parmi les différentes RDH, RDH10 joue un rôle clé dans le développement embryonnaire, son invalidation génétique conduisant à une mortalité embryonnaire (Sandell et al., 2007). L'activité de nombreuses RALDH est également cruciale pour un développement embryonnaire normal. L'invalidation de RALDH2 (ALDH1A2) est létale au début du développement, alors que les mutants pour RALDH3 (ALDH1A3) meurent à la naissance (Dupe et al., 2003). Ainsi, RALDH2 est considérée comme

responsable de la majorité de la signalisation de l'AR pendant le développement (Clugett-Dame et Knutson, 2011). L'importance des enzymes CYP26 dans la régulation de la disponibilité de l'AR a également été mise en évidence. La mutation de CYP26A1 est létale pour l'embryon qui meurt au milieu ou à la fin de la gestation (Abu-Abed et al., 2001 ; Sakai et al., 2001 ; Pennimpe et al., 2010), tout comme les mutants de CYP26B1 qui meurent immédiatement après la naissance et présentent notamment d'importantes anomalies crâniocfaciales (MacLean et al., 2007 ; 2009). Ainsi, les enzymes CYP26 jouent un rôle très précoce et important dans la régulation des taux d'AR embryonnaire (Clugett-Dame et Knutson, 2011).

La vitamine A est nécessaire pour des nombreux aspects du développement du système nerveux, y compris la structuration et la différenciation neuronale (Maden et al., 2007 ; Clugett-Dame et Knutson, 2011). L'une des fonctions la plus étudiée de l'AR concerne le développement du cerveau postérieur où l'AR contribue à la structuration antéro-postérieure de la plaque neurale (Maden et al., 1996 ; 2002 ; 2007 ; Glover et al., 2006). En effet, une mutation de RALDH2 chez la souris entraîne une antériorisation du cerveau postérieur (Niederreither et al., 2000). Par ailleurs, des embryons de rats de mères carencées en vitamine A présentent un raccourcissement significatif du cerveau postérieur et il semblerait que les récepteurs nucléaires RAR α et RAR γ soient les acteurs principaux dans cette structuration du cerveau postérieur (White et al., 2000 ; Wendling et al., 2001). Un excès d'AR, à la suite de l'ablation génétique de CYP26A1 entraîne en revanche une anomalie développementale du cerveau postérieur (Pennimpe et al., 2010 ; MacLean et al., 2001). Ces effets de l'AR seraient médiés par l'existence d'un gradient endogène d'AR dans le système nerveux central en développement avec un point culminant au niveau postérieur. De manière générale, un excès d'AR impacte le développement du cerveau postérieur, tandis d'une diminution de la signalisation de l'AR va plutôt avoir tendance à altérer le cerveau antérieur (Maden et al., 2002). L'AR contribue aussi à la structuration dorso-ventrale de la moelle épinière antérieure. En effet, l'AR est requise pour le développement des interneurones et d'un sous-ensemble de motoneurones de la moelle épinière (Maden et al., 2002 ; 2007). Une diminution de la signalisation de l'AR induit par une carence en vitamine A chez le rat entraîne une dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière causant une perte de coordination motrice et des spasmes (Corcoran et al., 2002 ; Maden et al., 2002). Enfin, plus tard dans le développement, l'AR induit la différenciation de divers types de neurones et cellules gliales, en activant la transcription de nombreux gènes codant pour des facteurs de transcription, des molécules de signalisation cellulaire, des protéines structurales, des enzymes et des récepteurs de surface (Maden et al., 2002 ; 2007).

2.2. Altérations de la signalisation des rétinoïdes et pathologies psychiatriques neurodéveloppementales

En 2019, 1 personne sur 8, soit environ 970 millions de personnes dans le monde vivent avec une pathologie psychiatrique. Bien qu'il existe des traitements pour ces pathologies, ces derniers sont limités dans leur efficacité ou la plupart des personnes atteintes de ces troubles mentaux n'ont pas accès à ces soins (WHO, 2022). Il y a donc un intérêt crucial d'identifier des potentiels facteurs de risque de ces pathologies, qu'ils soient génétiques ou environnementaux. Dans ce contexte, un certain nombre d'études suggère que des altérations de la signalisation de la vitamine A pourraient être impliquées dans la pathologie de différentes maladies psychiatriques neurodéveloppementales.

2.2.1. Altérations du statut en vitamine A

Premièrement, un certain nombre d'études ont rapporté des altérations du statut en vitamine A dans plusieurs pathologies psychiatriques neurodéveloppementales. En effet, un lien entre la déficience en vitamine A et la schizophrénie a pu être mis en évidence par certaines études épidémiologiques et cliniques. Une étude de Bao et al. (2012) a montré que des taux faibles de rétinol plasmatique (<20 µg/dl) pendant le second trimestre de grossesse sont associés à une augmentation du risque (3 fois plus élevé) que la descendance soit schizophrène ou souffre de troubles du spectre schizophrénique (Bao et al., 2012). De plus, d'autres études suggèrent qu'une faible concentration de vitamine A dans le sérum maternel est associée à un poids de naissance plus faible (Gazala et al., 2003), un facteur de risque de la schizophrénie (Abel et al., 2010a). Une autre étude de Regen et al. (2021) a mis en évidence des taux de rétinol et d'AR plasmatique diminués chez des patients schizophrènes comparés à des patients en bonne santé (Regen et al., 2021). La clozapine, un antipsychotique, est l'un des premiers choix dans le traitement de la schizophrénie (Baldessarini et al., 1991). De manière intéressante, les patients schizophrènes traités à la clozapine présentent une augmentation des taux de rétinol et d'AR plasmatiques comparés à des patients non-traités. L'expression de l'ARNm de certains cytochromes dégradant l'AR était à l'inverse diminuée chez des patients schizophrènes traités à la clozapine. Les mécanismes d'action de la clozapine dans le traitement de la schizophrénie ne sont pas clairement définis, néanmoins, sur la base de ces résultats, un des mécanismes possibles dans les effets de la clozapine sur l'amélioration des troubles schizophréniques, serait le blocage du catabolisme de l'AR, renforçant l'hypothèse d'une altération de la signalisation de l'AR dans la physiopathologie de la schizophrénie (Regen et al., 2021). Une autre étude, de Wan et al. (2006) a reporté une diminution de l'expression de l'apoE et de la TTR dans le liquide céphalorachidien (LCR) des patients schizophrènes par rapport à des patients sains, pouvant refléter chez les patients schizophrènes une diminution du transport de la vitamine A vers le cerveau (Wan et al., 2006). De

plus, l'expression de la TTR augmente significativement dans le LCR des patients schizophrènes après un traitement de deux mois à la chlorpromazine (Wan et al., 2006).

D'autres données de la littérature suggèrent également qu'il existe des associations entre des altérations de la signalisation des rétinoïdes et les troubles du spectre autistique (ASD, Autism Spectrum Disorder). Une diminution du statut en rétinol plasmatique a été observée dans une large cohorte d'enfants présentant des troubles autistiques en comparaison avec des enfants contrôles (Guo et al., 2019). De manière intéressante, la sévérité des symptômes cliniques a été corrélée avec la sévérité de la carence en rétinol plasmatique (Guo et al., 2019). Dans une autre étude les taux de vitamine A sériques sont négativement associés au score CARS (Childhood Autism Rating Scale) (Liu et al., 2016). Des niveaux diminués d'ALDH1A1 ont également été observés au niveau des globules rouges de patients autistes (Paval et al., 2017).

Quelques données suggèrent également une implication de la signalisation des rétinoïdes dans la dépression majeure. Yang et al. (2020) ont identifié des niveaux sériques d'AR faibles comme facteur de risque pour le développement d'une dépression (Yang et al., 2020). En revanche, dans une autre étude, des taux sériques augmentés de rétinol et une augmentation de la synthèse d'AR ont été observés chez des patients dépressifs majeurs comparés à des sujets sains (Otto et al., 2023).

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est considéré comme l'affection neurodéveloppementale la plus fréquente chez l'enfant (Wolraich et al., 2019). Quelques données de la littérature rapportent des altérations du statut en vitamine A dans cette pathologie. Des enfants présentant un TDAH présentent des taux sériques de rétinol inférieurs à ceux des enfants en bonne santé (Li et al., 2020 ; Wang et al., 2024). De plus, une corrélation négative a été établie entre ces niveaux de rétinol sérique et la sévérité des symptômes négatifs du TDAH (Li et al., 2020).

2.2.2. Altérations de l'expression génique en *post-mortem*

Deuxièmement, de nombreuses études se sont intéressées à l'expression des gènes de la signalisation des rétinoïdes au niveau cérébral de patients en *post-mortem*. Ainsi, une diminution de l'ARNm de ALDH1A1 a été observée au niveau des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) de patients schizophrènes (Galter et al., 2003). Une autre étude *post-mortem* a montré une expression deux fois plus importante de RAR α dans le gyrus denté dans un cerveau schizophrène que dans celui d'un cerveau témoin (Rioux et Arnold, 2005). Goodman (2005), a également montré une diminution de l'expression de l'ALDH1A1 et de l'albumine dans le cortex préfrontal de patients schizophrènes, suggérant une diminution de la disponibilité de l'AR au niveau de cette structure (Goodman et al., 2005). Une étude de séquençage d'échantillons de cortex cérébral de plus de 500 cas de schizophrénie a révélé une expression différentielle de plusieurs gènes de la voie de signalisation des

rétinoïdes. Ainsi, des diminutions de l'expression de CYP26B1, de l'ALDH1A1 et de la RDH11 ont été observées suggérant une altération de la disponibilité neuronale d'AR dans le cortex (Gandal et al., 2018 ; Reay et Cairns, 2020). Une diminution de l'expression de RAR γ et RXR β dans le cortex préfrontal dorsolatéral a été mise en évidence chez des patients schizophrènes (Tsai et al., 2017). Un autre gène régulé par l'AR a été associé à la schizophrénie, la protéine 1 induite par l'AR, RAI1 (Haybaeck et al., 2015), un facteur de transcription notamment impliqué dans le développement embryonnaire et la différenciation neuronale (Falco et al., 2017). Le gène RAI1 est significativement surexprimé dans le cortex cérébral des patients atteints de schizophrénie et son niveau d'expression a notamment été associé à la sévérité de la maladie, ainsi qu'à la réponse aux traitements antipsychotiques (Haybaeck et al., 2015 ; Lerner et al., 2016).

Concernant la dépression majeure, une étude de Qi et al. (2015) rapporte une diminution de l'expression de l'ARNm de gènes clés de la signalisation des rétinoïdes, comme l'ALDH1A1 et l'ALDH1A3, RXR α et β et CRABP1 au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex cingulaire antérieur de patients dépressifs (Qi et al., 2015). Une diminution de la protéine ROR α a été observée au niveau du cervelet et du cortex préfrontal en *post-mortem* chez des patients autistes (Nguyen et al., 2010). Enfin, une augmentation de l'expression de RAI1 a été observée dans les neurones et les cellules astrogliales du cortex chez des patients avec des troubles bipolaires (Haybaeck et al., 2015).

2.2.3. Polymorphismes génétiques

Des polymorphismes génétiques de gènes impliqués dans la signalisation des rétinoïdes ont également été associés à la schizophrénie. Ainsi, un séquençage de l'ADN d'une centaine de patients schizophrènes a mis en évidence des mutations génétiques dans les gènes codants pour RAR β , RAR γ et RXR α (Feng et al., 2005). Reay et al. (2020) ont démontré une association entre une mutation du gène de RAR β chez des patients schizophrènes, et plus particulièrement dans une sous-population de patients présentant des déficits cognitifs graves. De manière intéressante, cette mutation génétique est associée une réduction du volume du cervelet et diminution du volume de la matière grise dans plusieurs régions cérébrales (Reay et al., 2020). Un génotypage de sept gènes de la signalisation des rétinoïdes a montré une association de deux SNP de ALDH1A2 avec la schizophrénie chez des patients chinois (Wan et al., 2009). Des SNP de CYP26B1 (Reay et al., 2020) et RAI1 (Carmona-Mora et al., 2010) ont aussi été associés à la schizophrénie (Reay et Cairns, 2020).

Un certain nombre d'études ont rapporté des variations génétiques au niveau de la signalisation des rétinoïdes dans les troubles du spectre autistique. Ainsi, des mutations du gène codant pour RXR γ ont été corrélées à l'autisme (Feng et al., 2005). Un séquençage du génome entier dans une cohorte de personnes autistes sud-américaines a mis en évidence une association entre les troubles du spectre

autistique et des mutations du gène codant pour l'ALDH1A3 (Moreno-Ramos et al., 2015). Enfin, des variations génétiques de ROR α ont par ailleurs aussi été associées à l'autisme (Sayad et al., 2017).

Des mutations génétiques des gènes liés à la signalisation de l'AR ont aussi été trouvées chez des patients bipolaires. McGratch et al. (2009) ont mis en évidence une association entre les troubles bipolaires dans une cohorte d'enfant et des mutations génétiques du gène codant pour ROR β (McGratch et al., 2009). Des mutations du gène du RXR γ ont aussi été associées aux désordres bipolaires (Feng et al., 2005).

~

Ainsi, de nombreuses études supportent un rôle d'une altération de la signalisation des rétinoïdes, notamment durant la gestation, causée par des facteurs environnementaux ou génétiques ou une association des deux, comme un potentiel facteur prédictif ou à risque, dans le développement et la symptomatologie de plusieurs pathologies psychiatriques. Nous allons voir dans le chapitre suivant, qu'une altération des voies de transmission dopaminergique, particulièrement au sein du striatum, est postulée comme étant un endophénotype commun majeur de ces différentes pathologies psychiatriques. Ces altérations dopaminergiques pourraient, en partie, expliquer la présence d'une symptomatologie commune dans certaines de ces maladies psychiatriques, caractérisée par des altérations des processus motivationnelles et de l'impulsivité.

Chapitre 2. Troubles motivationnels et impulsifs dans les pathologies psychiatriques neurodéveloppementales.

I. Les pathologies associées aux troubles de la motivation

Les troubles de la motivation sont fréquents et prévalents dans un large éventail de pathologies neurologiques et psychiatriques, tel que la schizophrénie, la dépression majeure, les troubles bipolaires, les troubles addictifs ou l'autisme (Chong et Husain, 2016 ; Epstein et Silbersweig, 2016). Nous allons ici décrire les déficits et les excès de motivation retrouvés dans certaines de ces pathologies psychiatriques neurodéveloppementales (Epstein et Silbersweig, 2016).

1. Définition de la motivation

Il n'existe pas de définition unique de la motivation. A l'origine, le mot « motivation » vient du latin « *movere* » qui signifie « bouger », ce qui définit la motivation comme un mouvement actif d'un organisme en réponse à un stimulus (Strombach et al., 2016). Découlant de cette définition, on parle également de la motivation comme étant une force, qui alimente un comportement dirigé vers un but, comprenant l'ensemble des processus biologiques et psychologiques qui guident le comportement dans la poursuite d'un but (Bailey et al., 2016).

Les nombreux modèles de la motivation sont aujourd'hui basés sur les recherches de B.F. Skinner, inventeur du conditionnement opérant (Skinner, 1991). Le conditionnement opérant est le principal modèle expérimental, encore majoritairement utilisé, qui permet d'évaluer la dimension motivationnelle (tâche du ratio progressif, tâche de choix lié à l'effort, voir démarche expérimentale) d'un comportement dirigé vers un but (Skinner, 1991). Les recherches de B.F. Skinner se basent sur la théorie selon laquelle le principal but de l'organisme est de maintenir une homéostasie, avec un équilibre entre la recherche de récompense et l'évitement de punition (Skinner, 1954). Il apparaît la notion de « force » ou « drive » qui pousse l'organisme à maintenir un état d'éveil ou « arousal » déclenché par un besoin physiologique ou biologique (« The arousal theory of motivation ») (Hull, 1943 ; Keller, 1981).

Cependant, les besoins physiologiques ne sont pas les seules « forces » de la motivation. En effet, l'étude de la motivation a révélé une distinction entre la motivation physiologique (« inherent motivation »), essentiel à la survie qui permet de diriger le comportement de sorte à satisfaire les besoins biologiques (reproduction, nourriture), et la motivation non physiologique (« learned motivation ») comme la motivation pour l'argent, qui n'est pas directement centrale pour la survie, mais

qui est formée par l'expérience et repose sur des influences sociales et culturelles (Skinner, 1991, 1954). La motivation peut également être contrastée en motivation « extrinsèque » et « intrinsèque ». La motivation extrinsèque, présentée précédemment, consiste à agir pour obtenir une récompense dissociable de l'action, tandis que dans la motivation intrinsèque, l'action permettant l'obtention d'une récompense devient elle-même récompensante, c'est ce qu'on qualifie de plaisir de causalité, qui sous-tend donc une notion d'apprentissage (Deci et al., 1999). Dans ce contexte, la récompense peut être un objet, une situation ou un événement par exemple, qui a le potentiel de déclencher un comportement de l'organisme dans le but de l'obtenir (Schultz, 2015). La motivation apparaît donc comme un phénomène complexe, influencé par de nombreux facteurs incluant le statut énergétique de l'organisme, les conditions environnementales, ainsi que l'histoire et les expériences passées (Figure 7).

Le comportement motivé ou motivation dirigée vers un but se définit aussi comme l'ensemble des processus qui permettent à un organisme de faire la balance entre les coûts (effort requis) et la valeur du but à atteindre (récompense désirée) (Bijleveld et al., 2012 ; Kool et al., 2013 ; Silvestrini et Gendolla, 2013 ; Bailey et al., 2016). Deux composantes, la composante directionnelle et la composante activatrice, vont participer à cette définition de motivation dirigée vers un but. La composante directionnelle va être impliquée dans la direction du comportement vers un but plutôt qu'un autre, tandis que la composante activatrice va « alimenter » le comportement, comme par exemple, la durée et l'intensité de l'effort que l'organisme doit fournir pour obtenir la récompense (Dickinson et Balleine, 1994 ; Floresco, 2015 ; Salamone et Correa, 2012) (Figure 7).

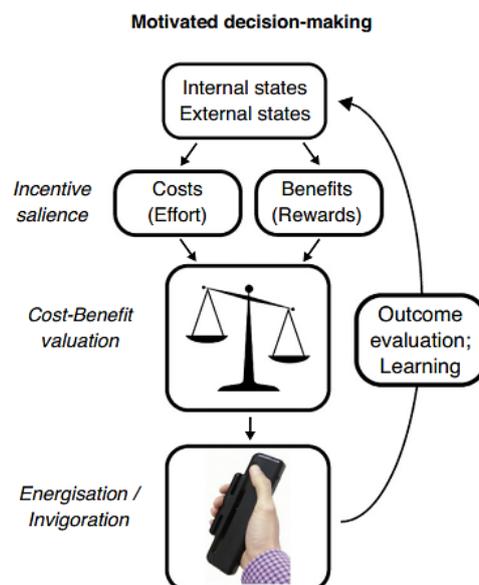


Figure 7. Composantes d'un comportement motivé dirigé vers un but (Chong et al., 2018).

Cela nous conduit aux études de K. Berridge qui ajoute une nouvelle composante à la définition d'un comportement dirigé vers un but selon l'hypothèse de l'« incentive salience ». Se rajoute donc la notion de renforcement ou d'apprentissage, un processus par lequel un stimulus ou un événement va agir pour renforcer un comportement dirigé vers une récompense (Berridge et Robinson, 1998). Ainsi, un comportement dirigé vers un but implique des notions d'apprentissage, de motivation ou « wanting » et de plaisir (hédonie) ou « liking » (Berridge, 2009). Le « wanting » ou « incentive salience » est caractérisé comme la manifestation physique associée à la « salience » qui est attribuée un stimulus donné. Ainsi, lorsqu'un stimulus passe de neutre à désiré, cela va impacter l'énergie que l'individu est prêt à dépenser pour l'obtenir (Kool et al., 2018). Le « wanting » fait donc référence à la quantité, l'intensité et la durée de l'effort qu'un individu va mettre en place dans le comportement dirigé vers une récompense. Le « wanting » peut ainsi être considéré comme la composante purement motivationnelle d'un comportement dirigé vers un but (Berridge, 2009 ; Salamone et Correa, 2012 ; Floresco, 2015). Le « liking » représentant le plaisir, c'est-à-dire l'impact hédonique induit par l'obtention de la récompense. Le terme « hédonie » fait référence à un plaisir qu'il soit sensoriel, cognitif, social ou moral (Berridge, 2000 ; Salamone et Correa, 2012 ; Floresco, 2015). Les circuits neuronaux sous-tendant le « wanting » et le « liking » sont distincts. Le « wanting » est dépendant de la composante dopaminergique, tandis que le « liking » est sous-tendu par « hot spots » ou « cold spots », respectivement activateurs ou inhibiteurs des réactions de plaisir, et qui sont liés à la signalisation des opioïdes ou des endocannabinoïdes (Berridge et Dayan, 2021 ; Berridge et Kringelbach, 2015 ; Nguyen et al., 2021).

Enfin, différentes variables vont entrer en jeu pour moduler la motivation et notamment le type de récompense, qui peut être primaire (nourriture, sexe), secondaire (argent, pouvoir) ou ni l'un ni l'autre, comme pour les drogues par exemple. On retrouve également le type d'effort à fournir (physique ou cognitif) ainsi que le nombre et le type de choix possible pour obtenir la récompense. L'ensemble de ces paramètres est donc à prendre en compte dans la mesure de la motivation (Schultz, 2015).

2. Les troubles de la motivation

2.1. Les déficits de motivation

Divers symptômes décrivent des déficits motivationnels ([Tableau 5](#)), comme l'anhédonie, l'apathie, le mutisme akinétique, l'aboulie, l'avolition, le retard psychomoteur et l'anergie (Epstein et Silbersweig, 2016).

Tableau 5. Symptômes caractérisant des déficits de motivation et leurs définitions (adapté de Chong et Husain, 2016).

Symptômes	Définitions
Aboulie	Altération de la spontanéité de l'action et de la parole, avec un contenu intellectuel normal, une amplitude de mouvement réduite, une lenteur mentale, une diminution de l'attention en présence d'une distraction accrue et une apathie.
Mutisme akinétique	Absence d'activité motrice ou mentale auto-initiée et indifférence même aux stimuli biologiquement pertinents (douleur, faim, soif) en présence d'une vigilance normale.
Anergie	Manque d'énergie perçue.
Anhédonie	Incapacité à éprouver du plaisir.
Apathie	Trouble de la motivation caractérisé par une diminution du comportement volontaire et orienté vers un but, et une altération des processus cognitifs et émotionnels.
Akinésie	Déficit dans l'activation spontanée des processus mentaux, cognitifs ou affectifs, qui peut être totale et réversible par une stimulation externe qui active des réponses normales. Se manifeste par l'absence de comportement volontaire initié par l'intéressé.
Avolition	Diminution de la capacité à initier et à maintenir un comportement dirigé vers un but.
Fatigue	Manque d'énergie physique ou mentale lié à des anomalies de la motivation.
Retard psychomoteur	Ralentissement des mouvements ou réduction générale de la tendance à s'engager dans une activité motrice.

D'après l'OMS, en 2019, la dépression majeure affectait 280 millions de personnes, soit 5% de la population adulte mondiale (WHO, 2022). Les individus souffrant de dépression majeure présentent une variété de symptômes dont de l'anhédonie qui a été bien décrite dans le contexte de cette maladie (Klein, 1974). L'anhédonie dans la dépression majeure se caractérise, non seulement comme une perte de plaisir, mais aussi par des altérations de la capacité à moduler le comportement en fonction des récompenses (Vrieze et al., 2013), altérations qui persistent après la rémission (Pechtel et al., 2013). Dans une tâche qui demande aux sujets de choisir entre un résultat potentiel à faible effort et faible récompense et un résultat à effort élevé et forte récompense, les patients dépressifs majeurs sont moins disposés à fournir un effort physique pour obtenir des récompenses potentiellement plus importantes (Treadway et al., 2012 ; Whitton et al., 2015). Des adolescents dépressifs montrent également une recherche de récompense réduite dans différentes tâches comportementales (Rawal et al., 2013 ; Whitton et al., 2015). Des formes d'apathie, d'anergie et de fatigue sont également généralement diagnostiquées dans le cadre de la dépression majeure (Marin et al., 1993 ; Stahl, 2002 ; Yuen et al., 2015).

Des déficits motivationnels sont également observés chez des patients atteints de schizophrénie, associés à une série de symptômes qui se chevauchent comme l'anhédonie, l'apathie et l'avolition (Messinger et al., 2011 ; Hartmann et al., 2015 ; Kaiser et al., 2017). La schizophrénie est une pathologie psychiatrique affectant 1 personne sur 300 dans le monde (WHO, 2022), dont les symptômes ont été catégorisés en trois types : positifs, négatifs et cognitifs (Husain et Roisier, 2018). Plus particulièrement, les symptômes négatifs impliquent une diminution de l'expression affective, une baisse de la motivation et une diminution des expériences agréables (Whitton et al., 2015). En effet, il

a été montré que des patients schizophrènes sont moins à même de fournir un effort ou de choisir l'option coût/bénéfice élevée en comparaison à des sujets sains, dans plusieurs tâches comportementales (Reddy et al., 2015). D'autres études montrent que les personnes atteintes de schizophrénie ne présentent pas une diminution de la quantité d'effort fourni mais qu'elles ne choisissent pas l'option coût/bénéfice élevée au moment où il était le plus avantageux de le faire (Gold et al., 2013 ; Fervaha et al., 2013 ; Barch et al., 2014), alors que ces personnes ne présentent pas de modifications de l'anticipation et/ou du plaisir ressenti au moment de l'obtention de la récompense (Kring et Moran, 2008 ; Strauss et Gold, 2012).

Les patients bipolaires présentent aussi des déficits de la motivation. La bipolarité est un trouble psychiatrique classé en trouble bipolaire de type I, caractérisé par des phases maniaques, et en trouble bipolaire de type II, caractérisé par l'alternance entre des phases dépressives et hypomaniaques (American Psychiatric Association, 2022). Sa prévalence dans le monde est estimée à environ 1% (Perala et al., 2007). Dans cette pathologie, les déficits de motivation sont associés à un déficit d'anticipation de la récompense, particulièrement lors des phases dépressives (Hershenberg et al., 2016), avec l'anhédonie comme symptôme majeur (Fletcher et al., 2013 ; Whitton et al., 2015).

Des troubles de la motivation et du système de récompense sont également au cœur des troubles addictifs ou troubles d'utilisation de substance. Ces troubles se traduisent par un besoin intense, une recherche et une consommation / exécution d'une substance / activité donnée, en dépit des conséquences négatives qui y sont associées (Epstein et Silbersweig, 2016). De manière intéressante, une forme d'anhédonie a été mise en évidence lors des périodes d'abstinences chez des patients addictifs (Volkow et al., 2001).

Enfin, l'anhédonie et l'apathie sont des symptômes également décrits chez les personnes atteintes de certaines maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson (Isella et al., 2003 ; Lemke et al., 2005), la maladie d'Alzheimer (Siafarikas et al., 2018 ; Zhao et al., 2016) ou encore la maladie d'Huntington (Husain et Roisier, 2018).

2.2. Les excès de motivation

Une augmentation des processus motivationnels est retrouvée chez les personnes atteintes de troubles du spectre autistique. L'autisme est un trouble neurodéveloppemental qui apparaît généralement avant l'âge de 3 ans et dure toute la vie. Il se caractérise par différents symptômes et comportement, comme des intérêts stéréotypés, restreints et répétitifs, ainsi que par des déficits en matière d'interaction sociale et de communication (Guo et al., 2018 ; Woloszynowska-Fraser et al., 2020). Environ 1% de la population mondiale serait concernée par des troubles du spectre autistique (Kogan et al., 2009). Ainsi, une augmentation de la volonté à travailler pour une récompense, et cela

sans prendre en compte le coût du comportement à effectuer pour l'obtenir, a été observée chez des patients atteints d'autisme (Damiano et al., 2012 ; Chevallier et al., 2012).

Par ailleurs, à l'inverse de l'anhédonie rapportée lors des phases dépressives de la bipolarité, une augmentation de l'activité orientée vers une récompense a aussi été rapportée, particulièrement lors des épisodes maniaques. Les sujets atteints de bipolarité déploient plus d'effort pour obtenir une récompense, maintiennent plus longtemps leurs efforts et continuent même de choisir des stimuli précédemment récompensés qui ne le sont plus (Johnson et al., 2012 ; Epstein et Silbersweig, 2016). Enfin il existe aussi des preuves d'un hyperfonctionnement du système motivationnel associé à la psychopathie (Epstein et Silbersweig, 2016).

II. Les pathologies associées aux troubles de l'impulsivité

Un trouble de l'impulsivité est également un symptôme observé dans de nombreuses pathologies qui présentent aussi ou non des troubles motivationnels, comme les troubles d'utilisation de substance, les troubles bipolaires et les troubles de l'attention avec hyperactivité, entre autres.

1. Définition de l'impulsivité

L'impulsivité est généralement considérée comme la tendance à exprimer des « actions peu réfléchies, exprimées prématurément, potentiellement risquées, inappropriées à la situation et sans prise en compte des conséquences négatives » (Durana et Barnes, 1993 ; Dalley et al., 2011 ; Eagle et Baunez, 2010). L'impulsivité est une des dimensions de la personnalité, représentée chez l'Homme comme un modèle comportant trois facettes selon le psychologue H. Eysenck : (1) le névrosisme, (2) l'extraversion / introversion et (3) le psychoticisme, correspondant notamment à une forte impulsivité (Eysenck et Eysenck, 1975). L'impulsivité constitue notamment un des critères de diagnostic le plus fréquemment mentionné dans le DSM-V (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) (APA, 2013). Un modèle de l'impulsivité utilisé en psychologie de nos jours est celui proposé par Whiteside et Lynam (2001), qui ont identifié 4 facettes de l'impulsivité (Whiteside et Lynam, 2001) :

- L'« urgence ». Cela se définit comme la tendance à exprimer des réactions rapides et intenses, qui pourraient être potentialisées par la présence d'un contexte émotionnel. L'urgence proviendrait de désordres du contrôle exécutif.
- Le « manque de préméditation », se définissant comme l'absence de réflexion aux conséquences de ses actes avant de prendre une décision. Cela implique des altérations des processus exécutifs et de prise de décision.
- Le « manque de persévérance », caractérisé par une difficulté à rester concentré ou poursuivre une tâche pouvant être difficile ou ennuyeuse. Cet aspect implique donc les processus motivationnels.

- La « recherche de sensation ». Elle se caractérise par une tendance à rechercher l'excitation, l'aventure (nouvelles expériences) et la prise de risque, mettant également en jeu les processus motivationnels.

Selon ce modèle de l'impulsivité, deux formes distinctes sont reconnues dans la littérature : l'impulsivité motrice et l'impulsivité cognitive ou impulsivité de choix (Dalley et al., 2011 ; Jupp et al., 2013).

L'impulsivité cognitive ou de choix est grandement liée à des altérations de la prise de décision (Jupp et al., 2013). Elle se caractérise par une incapacité à tolérer les délais de gratification, se traduisant par une préférence pour des petites récompenses immédiates par rapport à des récompenses plus grandes mais différées dans le temps (Jentsch et al., 2014). Plusieurs tâches permettent de modéliser l'impulsivité de choix chez le rongeur comme la tâche de gratification différée (« delay discounting task », voir démarche expérimentale), le protocole de renforcement à intervalle fixe (« fixed consecutive number ») ou la tâche de jeu (« rat gambling task ») (Jupp et al., 2013).

L'impulsivité motrice s'exprime au travers d'action. Elle se caractérise par un déficit du contrôle inhibiteur c'est-à-dire l'incapacité à inhiber ou stopper une action motrice déjà initiée (impulsivité d'action), ou l'incapacité d'attendre avant de réaliser une action (impulsivité d'attente) (Jentsch et al., 2014). L'impulsivité motrice peut-être modélisée chez les rongeurs par le test de réaction à un signal stop (« stop signal reaction time task », ou Go / no Go), ou le test attentionnel à 5 choix (« 5-choice serial reaction time task », 5-CSRTT) ou le test de renforcement différentiel associé à un faible niveau de réponse (« differential reinforcement of low rat schedule », DRL).

2. Les troubles de l'impulsivité

Ainsi, dans le cadre des troubles addictifs, des études utilisant des questionnaires pour mesurer l'impulsivité, constatent des niveaux d'impulsivité plus élevés chez les toxicomanes en comparaison à des sujets non addictifs (Allen et al., 1998 ; Moss et al., 1990). De même, chez les personnes addictives, celles dépendantes à plusieurs substances présentent une impulsivité encore plus accrue (McCown et al., 1988, O'Boyle et Barratt, 1993). D'autres études utilisant des tâches comportementales ont montré que des personnes toxicomanes présentent une impulsivité excessive caractérisée par une préférence pour une faible récompense immédiate plutôt qu'une plus grosse récompense, plus tardive ou moins concrète (Moeller et al., 2001). L'impulsivité serait également un symptôme caractérisant un potentiel phénotype prédictif de l'addiction (Dalley et al., 2011).

L'impulsivité est un des critères de diagnostic pour les troubles bipolaires, et plus particulièrement, c'est un trouble psychiatrique omniprésent dans les épisodes maniaques (Moeller et al., 2001). Elle contribue aussi aux complications liées aux troubles bipolaires, tel que le suicide ou l'abus de substance (Swann et al., 2004 ; Wilson et al., 2006 ; Kulacaoglu et Kose, 2018). Peu d'études ont

directement mesuré l'impulsivité dans les troubles bipolaires. Une étude de Swann et al. (2001) rapporte un niveau d'impulsivité plus élevé, mesuré selon l'échelle d'impulsivité de Barratt, chez des patients atteints de troubles bipolaires, en comparaison avec des sujets sains, aussi bien lors des épisodes maniaques ou que de dépression (Swann et al., 2001). Cependant, dans cette même étude l'impulsivité était corrélée avec la sévérité des symptômes maniaques mais pas avec les symptômes dépressifs (Swann et al., 2001). Cependant, dans une étude plus récente, une plus grande impulsivité a été mise en évidence chez des patients bipolaires dépressifs (Peluso et al., 2007). De plus, les patients bipolaires souffrant de troubles anxieux présentent des niveaux d'impulsivité significativement plus élevés que les patients bipolaires sans troubles anxieux, avec une corrélation entre la sévérité de l'impulsivité et la sévérité de l'anxiété (Taylor et al., 2008, Kashdan et al., 2008, Del Carlo et al., 2012).

Avec l'attention et l'hyperactivité, l'impulsivité est un symptôme utilisé pour diagnostiquer les enfants atteints de TDAH (Moeller et al., 2001). Le TDAH a longtemps été décrit comme un trouble de l'enfance et de l'adolescence, mais il est désormais reconnu qu'il se manifeste également à l'âge adulte (Volkow et al., 2009). Il touche environ 8 à 9% des enfants en âge scolaire et 4 à 5% des adultes (Froehlich et al., 2007 ; Kessler et al., 2006 ; Visser et al., 2007). Des études utilisant des tâches comportementales révèlent une impulsivité accrue chez les enfants atteints de TDAH (Sykes et al., 1973, Dykman et al., 1979 ; Moeller et al., 2001). Une méta-analyse, incluant 64 études et plus de 3000 sujets, montre que les individus TDAH choisissent une petite récompense immédiate plus souvent qu'une grande récompense différée, par rapport à des sujets contrôles (Marx et al., 2021). Ce comportement impulsif pourrait s'expliquer soit par une aversion à l'attente plus importante, soit par une hypersensibilisation à la petite récompense immédiate (Scheres et al., 2008). Le TDAH est une comorbidité prévalente chez les personnes souffrantes de troubles de la personnalité borderline (BPD, Borderline Personality Disorder). Une étude de Kulacaoglu et al. (2017) a examiné la relation entre l'impulsivité et les symptômes du TDAH dans une cohorte de patients BPD ou sains, et a montré une forte association entre les troubles impulsifs et la prévalence du TDAH chez ces patients BPD (Kulacoaglu et al., 2017b). Une autre étude, utilisant des mesures de l'impulsivité par questionnaire et par tâche comportementale, confirme la présence d'un excès d'impulsivité chez des patients BDP (Dougherty et al., 1999b ; Moeller et al., 2001). L'impulsivité est donc l'un des principaux facteurs contribuant à la gravité du TDAH et du BPD (Kulacaoglu et al., 2017).

Des troubles de l'impulsivité ont aussi été identifiés dans d'autres pathologies telles que le syndrome de Gilles de la Tourette (Wright et al., 2012), la maladie de Huntington ou encore la maladie de Parkinson, en partie provoqués par les traitements dopaminergiques utilisés pour traiter les troubles moteurs (Molina et al., 2000 ; Seedat et al., 2000).

L'ensemble de ces études démontre une symptomatologie commune, caractérisée par des troubles de la motivation et de l'impulsivité dans plusieurs pathologies psychiatriques neurodéveloppementales, pourtant distinctes. Ces altérations comportementales pourraient être sous-tendues par des altérations neurobiologiques communes, au niveau de circuits cérébraux communs, comme notamment des altérations de la transmission dopaminergique mésolimbique au sein du striatum.

III. Pathologies psychiatriques neurodéveloppementales et altération de la transmission mésolimbique

1. Le striatum

1.1. Une structure centrale des ganglions de la base

Les ganglions de la base correspondent à un ensemble de noyaux sous-corticaux interconnectés en boucle. Historiquement connus pour leurs implications dans le contrôle du mouvement volontaire et associés à certaines pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson (Obeso et al., 2008), il est maintenant établi que les ganglions de la base sont impliqués dans un contexte plus général de « comportement dirigé vers un but » incluant, en plus des fonctions motrices, les émotions, la motivation et la cognition (Haber, 2006). Ces ganglions de la base regroupent des noyaux d'entrées qui intègrent les informations (striatum), des noyaux de sorties (globus pallidus interne (GPI) et la substance noire réticulée (SNr)), et des noyaux intrinsèques (globus pallidus externe (GPe), la substance noire compacte (SNc) et le noyau sous-thalamique (NST)) (Lanciego et al., 2012).

Les principales afférences des ganglions de la base proviennent du cortex et du thalamus qui projettent sur le striatum. Ces afférences excitatrices glutamatergiques représentent 85% des synapses du striatum avec les Medium Spiny Neurons gabaergiques (MSN) qui représentent 95% des neurones du striatum. Ensuite, le circuit des ganglions de la base est régi par deux voies via lesquelles les informations corticales sont transmises aux noyaux de sorties : (1) la voie dite « directe » où le striatum projette ses afférences inhibitrices sur le GPI et la SNr, et (2) la voie « indirecte » où le striatum projette sur le GPe qui projette à son tour sur le NST avant d'atteindre le GPI et la SNr. En sortie des ganglions de la base, la cible est le thalamus, qui a son tour envoie des projections glutamatergiques excitatrices au cortex, permettant l'initiation du mouvement (Tepper, 2007). Les voies directes et indirectes ont des effets opposés sur l'initiation du mouvement. Dans la voie indirecte, les projections gabaergiques inhibitrices du striatum sur le GPe assurent la désinhibition du NST, qui envoient des projections excitatrices sur le GPI et la SNr, assurant le maintien du thalamus sous contrôle inhibiteur. Cette inhibition tonique du thalamus est levée par des signaux phasique inhibiteurs de la voie directe,

permettant l'initiation du mouvement. Ainsi la voie directe est activatrice du mouvement, tandis que la voie indirecte est inhibitrice du mouvement (Redgrave et al., 2010). Il existe une troisième voie au sein de ces ganglions de la base, où le cortex envoie des projections excitatrices directement sur le NST qui excitent les noyaux de sorties. On parle de voie hyperdirecte qui est également inhibitrice du mouvement (Nambu et al., 2002 ; Nelson et Kreitzer, 2014) (Figure 8).

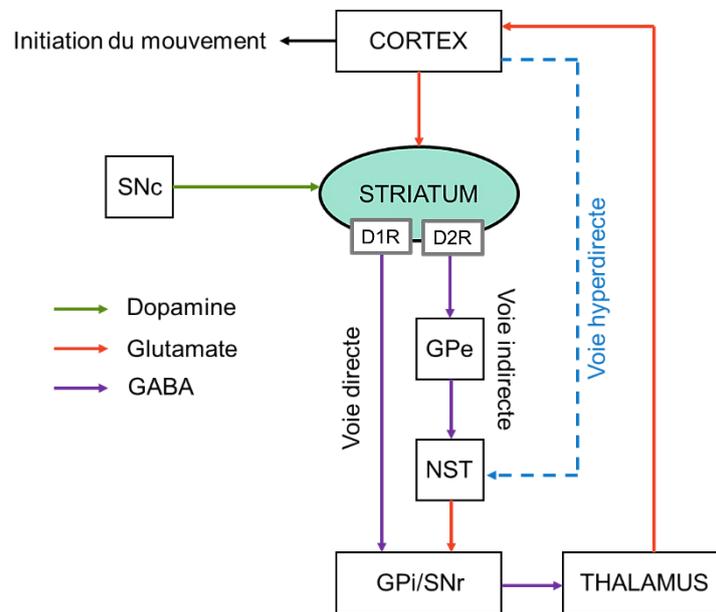


Figure 8. Circuit des ganglions de la base. SNc : Substance noire compacte, DR : Dopamine receptor, GPe : Globus pallidus externe, GPi : Globus pallidus interne, SNr : Substance noire réticulée, NST : Noyau sous-thalamique, GABA : Acide gamma-aminobutyrique.

1.2. Organisation cytoarchitecturale et neurochimique du striatum

Comme vu précédemment, le striatum est la voie d'entrée majeure des ganglions de la base. Son nom fait référence à son aspect strié, dû aux abondants faisceaux de fibres qui traversent cette structure (Lanciego et al., 2012). Le striatum n'est pas une structure uniforme et est ainsi subdivisé en une région dorsale et une région ventrale, elles-mêmes sous-divisées en plusieurs régions en fonction de leurs afférences ou certains marqueurs immunohistochimiques. Chez le primate, le striatum dorsal (dSTR) est séparé par la capsule interne en un noyau caudé et putamen (Graybiel et Ragsdale, 1978). Chez les rongeurs on distingue le striatum dorsomédian (DMS) (correspondant au noyau caudé) et le striatum dorsolatéral (DLS) (correspondant au putamen). Chez les humains et les primates, le striatum ventral est composé du noyau accumbens (NAc) et du tubercule olfactif. De manière similaire, chez le rongeur, le striatum ventral est composé du NAc, sous-divisé en deux sous-structure, le « core » et le « shell » (Soares-Cunha et al., 2016). Le « shell » peut également être sous-divisé en « shell » latéral et médian (Burke et al., 2017). Le « core » se situe en dessous du dSTR entourant la commissure antérieure, tandis que le « shell » correspond à la partie la plus ventrale du NAc (Figure 9).

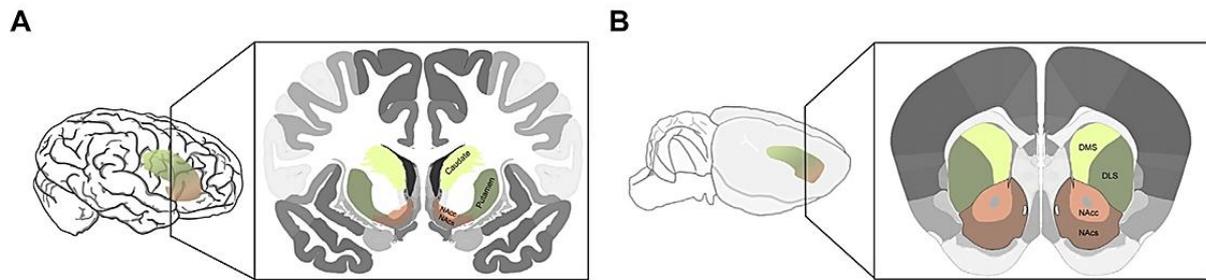


Figure 9. Subdivisions du striatum. Subdivisions du striatum chez le primate (A) et le rongeur (B). Jaune : Caudate / DMS (striatum dorsomédian), vert : Putamen / DLS (striatum dorsolatéral), orange : core, marron : shell, NAc : Noyau accumbens (Soares-Cunha et al., 2016).

Ces différentes sous-structures possèdent néanmoins une composition cellulaire similaire composée de deux principaux types cellulaires : (1) les neurones de projections épineux moyens (MSN), qui représentent environ 95% des neurones du striatum et (2) les interneurones qui représentent 5% de la population neuronale totale du striatum chez le rongeur (Graveland et Difiglia, 1985) (Figure 10).

Les MSN sont les seuls neurones de projection du striatum. Ce sont des neurones inhibiteurs GABAergiques avec une arborisation dendritique très dense en épines dendritiques et sont donc qualifiés de neurones inhibiteurs (Deutch et al., 2007). L'activité de ces MSN est grandement modulée par leurs afférences dopaminergiques, ainsi ils se divisent en deux populations distinctes en fonction des récepteurs à la dopamine (DR) qu'ils expriment. On retrouve les MSN qui expriment le récepteur dopaminergique D1 (D1-MSN) qui projettent sur la SNr et le GPI via la voie directe, et ceux qui expriment le récepteur D2 (D2-MSN) qui projettent sur le GPe via la voie indirecte des ganglions de la base. On retrouve également un faible pourcentage de MSN qui coexpriment le D1R et le D2R et qui semblent être plus présents dans le NAc (dSTR : 2 à 5%, NAc core : 6 à 7%, NAc shell : 12 à 15%), mais leurs caractéristiques fonctionnelles ne sont pas encore bien établies (Bertran-Gonzales et al., 2008 ; Gagnon et al., 2017 ; Burke et al., 2017). Les MSN sont également différents d'un point de vue peptidergique puisque les D1-MSN sécrètent la substance P et la dynorphine tandis que les D2-MSN sécrètent majoritairement l'enképhaline (Lanciego et al., 2012). Ces MSN présentent une ségrégation topographique aussi bien dans le striatum dorsal que ventral. Dans le dSTR, les D1-MSN et D2-MSN sont exprimés de manière aléatoire au niveau des parties les plus dorsales, tandis qu'au niveau caudal presque exclusivement que des D1-MSN sont retrouvés (Gangarossa et al., 2013b). Au niveau du NAc, les D1-MSN sont distribués de manière équitable entre le « core » et le « shell », tandis que les D2-MSN sont exprimés de manière équitable dans le « core » mais plus majoritaires dans le « shell » médian (Gangarossa et al., 2013a).

La deuxième population neuronale, les interneurones, peuvent être subdivisés en 2 groupes : (1) les interneurones cholinergiques et (2) les interneurones GABAergiques. Les interneurones cholinergiques, comme leur nom l'indique, utilisent l'acétylcholine comme neurotransmetteur et représentent environ 1% des neurones du striatum (Zhou et al., 2002). Ils sont qualifiés de TAN ou neurones à activité tonique. Malgré leur faible proportion, ils possèdent une arborisation dendritique étendue et influencent les fonctions striatales en agissant via les différents récepteurs nicotiques et muscariniques à l'acétylcholine (Gonzales et Smith, 2015). Il a également été démontré une capacité de ces neurones à colibérer le glutamate (Burke et al., 2017). Concernant les interneurones GABAergiques, on en distingue trois classes : (1) les interneurones à décharge rapide (FSI, Fast-Spiking Interneuron), (2) les interneurones à seuil bas de décharge (LTSI, Low Threshold Spiking Interneuron) et (3) les interneurones exprimant la calrétinine (CR). Les FSI expriment la parvalbumine, ils possèdent la capacité d'émettre des potentiels d'action à une fréquence élevée et sont à l'origine d'une forte inhibition antérograde des MSN. Les LTSI sont actifs de manière tonique, ils sont facilement identifiables puisqu'ils expriment la somatostatine (SOM), l'acide nitrique (NOS) et le neuropeptide Y (NPY). Les propriétés physiologiques et fonctionnelles des interneurones CR ne sont pas encore bien définies (Petryszyn et al., 2014). Plus récemment, d'autres types d'interneurones GABAergiques ont été découverts comme les interneurones GABAergiques exprimant la tyrosine hydroxylase (TH) classés de I à IV. De manière intéressante, bien que la TH soit l'enzyme limitante dans la synthèse de la dopamine, ces derniers ne libèrent pas de dopamine (Ibanez-Sandoval et al., 2010). On retrouve également les NPY neurogliaform (NPY-NGF) et les interneurones à adaptation rapide (FAI, Fast-Adapting Interneuron) (Ibanez-Sandoval et al., 2010 ; Burke et al., 2017) (**Figure 10**).

Une autre compartimentalisation est également présente au sein du striatum. On distingue des zones riches en calbindine, appelées « matrice », parsemées de « striosomes ou « patch », des zones riches en récepteurs aux opioïdes μ (MOR1). Il existe une répartition moindre des striosomes (10 à 15%) par rapport à la matrice. Il semblerait que la matrice intègre des afférences sensorimotrices, tandis que les striosomes recevraient majoritairement des afférences des aires limbiques (Lanciego et al., 2012 ; Brimbelcombe et Cragg, 2017). Cependant cette particularité cytoarchitecturale du striatum ne fera pas l'objet d'une analyse plus approfondie dans ce manuscrit.

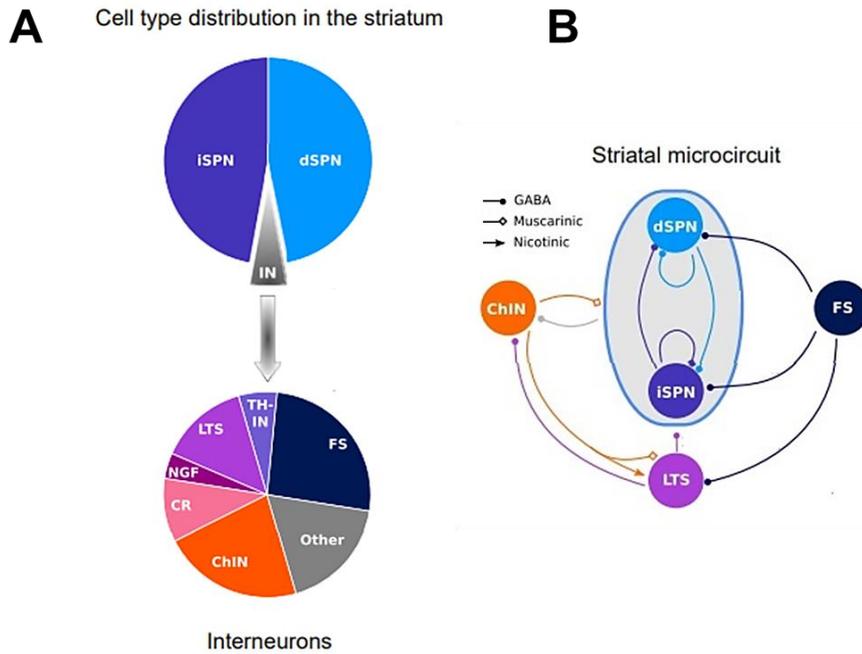


Figure 10. Proportion et connectivité des différentes populations neuronales du striatum. (A) Représentation de la proportion des neurones du striatum chez la souris. (B) Connectivité entre les différentes populations neuronales du striatum impliquant les neurones épineux moyens iSPNs et dSPNs et les interneurons ChIN, LTS et FS. iSPN : neurones épineux moyens de la voie indirecte (D2-MSN), dSPN : neurones épineux moyens de la voie directe (D1-MSN), TH-IN : interneurons GABAergiques exprimant la tyrosine hydroxylase, FS : Fast-spiking interneurons GABAergiques (exprimant la parvalbumine), ChIN : interneurons cholinergiques, CR : interneurons GABAergiques exprimant la calrétinine, NGF : NPY neurogliaform, LTS : Low threshold spiking interneurons GABAergiques, GABA : acide gamma-aminobutyrique (Adapté de Hjorth et al., 2020)

1.3. Afférences et efférences du striatum dorsal

Le dSTR reçoit des afférences glutamatergiques en provenance des aires corticales, du thalamus et des régions limbiques. Le DLS reçoit préférentiellement des afférences corticales des cortex somatosensorielles et moteurs, tandis que le DMS reçoit des afférences corticales plus hétérogènes provenant des régions préfrontales, comprenant le cortex orbitofrontal latéral et ventromédial, le cortex infralimbique et le cortex prélimbique (Hunnicutt et al., 2016 ; Hintiryan et al., 2016 ; Peak et al., 2019). Ces afférences corticales contactent aussi bien les D1-MSN (60% des afférences totales) que les D2-MSN (70%), cependant des données montrent que les afférences corticales motrices cibleraient de manière préférentielle les MSN de la voie indirecte (D2-MSN) alors que les afférences somatosensorielles et limbiques ceux de la voie directe (D1-MSN) (Wall et al., 2013 ; Peak et al., 2019). Les afférences glutamatergiques thalamostriatales sont les deuxièmes plus importantes, provenant majoritairement des noyaux centra-médian et parafasciculaire (Wall et al., 2013). Comme pour les

projections corticales, les projections thalamostriales innervent les D1- (22%) et D2-MSN (25%) de manière similaire (Wall et al., 2013 ; Peak et al., 2019). Ces afférences thalamiques sont également capables de contacter les interneurons cholinergiques du striatum (Peak et al., 2019). Le dSTR reçoit aussi des afférences glutamatergiques du noyau basolatéral de l'amygdale, ciblant les D1-MSN du DMS (Pan et al., 2010 ; Wall et al., 2013). Enfin le dSTR reçoit des afférences dopaminergiques provenant de la SNc innervant les MSN de la voie directe et indirecte (environ 8% des afférences totales du dSTR). Plus récemment, quelques projections depuis l'ATV ont été mises en évidence (Pan et al., 2010) (**Figure 11**).

Dans le dSTR, les D1-MSN projettent directement sur les noyaux de sorties des ganglions de la base que sont le GPi et la SNr, assurant l'inhibition de l'activité des projections GABAergiques du GPi et de la SNr sur le thalamus, facilitant le mouvement. On parle de voie directe ou « Go ». Au contraire, les D2-MSN projettent indirectement sur les noyaux de sorties des ganglions de la base via le GPe et le NST. Les projections des D2-MSN sur le GPe inhibent les projections GABAergiques du GPe sur le NST, ceci activant les projections glutamatergiques du NST sur le GPi et la SNr, provoquant l'inhibition du thalamus et donc du mouvement. C'est la voie indirecte ou « No Go » (Redgrave et al., 2010 ; Bonnavion et al., 2019 ; Yager et al., 2015). Cependant des données récentes ont mis en évidence que certains D1-MSN projettent également sur le GPe et le pallidum ventral, mais de façon assez faible par rapport aux D2-MSN (Fujiyama et al., 2011) (**Figure 11**).

1.4. Afférences et efférences du noyau accumbens

Le NAc reçoit des afférences glutamatergiques excitatrices du cortex préfrontal (PFC) (médial et latéral), du cortex entorhinal, du thalamus, du subiculum ventral (vSub) et dorsal (dSub) de l'hippocampe, et de l'amygdale basolatérale (BLA) (Sesack et Grace, 2010). Le « shell » est principalement innervé par les parties ventrales des cortex insulaire, prélimbique, infralimbique, orbito-médial et agranulaire, tandis que le « core » reçoit majoritairement des afférences des parties dorsales des cortex prélimbique et agranulaire (Sesack et Grace, 2010). Le vSub projette préférentiellement sur le « shell » tandis que le dSub cible le « core » (Sesack et Grace, 2010). Pour les projections de la BLA, la partie rostrale projette sur le « core », tandis que la partie caudale projette sur le « shell » (Sesack et Grace, 2010). Les afférences thalamiques sur le NAc proviennent des noyaux médian et intralaminaire (Sesack et Grace, 2010). Dans une moindre mesure, on dénombre aussi des afférences inhibitrices GABAergiques sur le NAc provenant du pallidum ventral (VP) et de l'ATV (Sesack et al., 2010). Enfin le NAc reçoit des afférences modulatrices, majoritairement des afférences dopaminergiques provenant de l'ATV, ainsi que quelques afférences sérotoninergiques provenant du noyau du raphé. Le « shell » reçoit également des afférences noradrénergiques en provenance du noyau du tractus solitaire et du locus coeruleus (LC) (Sesack et Grace, 2010) (**Figure 11**).

Dans le NAc il existe une dichotomie voie directe / indirecte comme dans le dSTR, mais la séparation des D1- et D2-MSN en voie directe et indirecte n'est pas aussi évidente. Dans la voie directe, le NAc envoie des projections vers la SN et l'ATV qui contactent ensuite le thalamus. Dans la voie indirecte, le NAc envoie des projections sur le VP qui contacte le NST, qui contactent la SN et l'ATV, qui ensuite projettent sur le thalamus. Le « core » projette préférentiellement sur le VP dorsolatéral et la SNr, tandis que le « shell » projette sur le VP ventro-médian et l'ATV (Soares-Cunha et al., 2016). Dans la voie directe, les connexions NAc-SN/VTA sont exclusivement médiées par les D1-MSN, tandis que dans la voie indirecte, les projections du NAc sur le VP sont médiées de manière équitable par les D1- et D2-MSN (Kupchik et al., 2015). Enfin le NAc, en particulier le « shell », projette sur d'autres structures comme l'hypothalamus, l'amygdale et le septum latéral (Salgado et Kaplitt, 2015) (Figure 11).

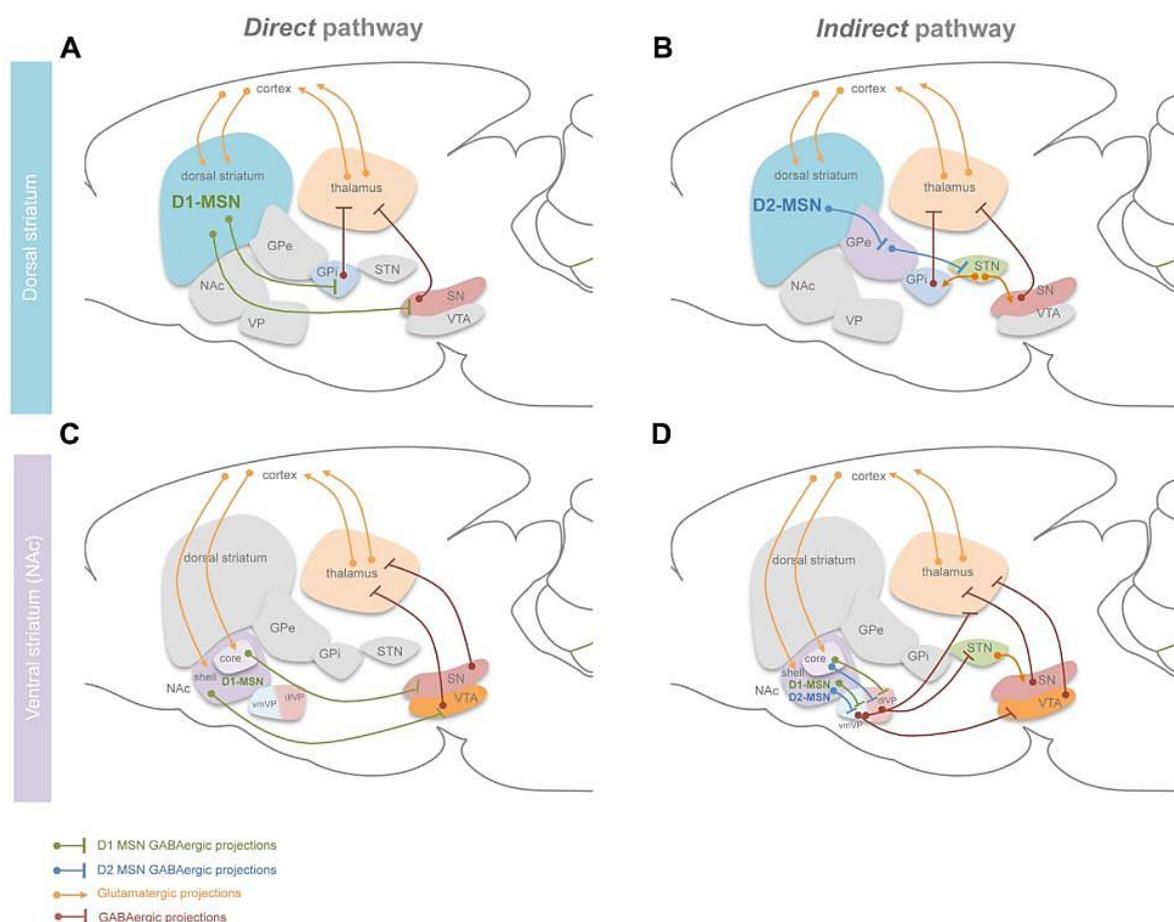


Figure 11. Afférences et efférences du striatum dorsal et du noyau accumbens selon la dichotomie des voies directes et indirectes. (A) Connectivité des D1-MSN du striatum dorsal, (B) connectivité des D2-MSN du striatum dorsal, (C) connectivité des D1-MSN du noyau accumbens, (D) connectivité des D2-MSN du noyau accumbens. NAc : noyau accumbens, GPe : globus pallidus externe, GPi : globus pallidus interne, NST : noyau sous-thalamique, VP : pallidum ventral, vmVP : pallidum ventral ventromédian, dVP : pallidum ventral dorsolatéral, SN : substance noire, VTA ; aire tegmentale ventrale (Soares-Cunha et al., 2016).

2. Les voies de transmissions dopaminergiques au sein du striatum

2.1. Organisation anatomique des voies dopaminergiques dans le striatum

Dans les années 1960, Dalhström et Fuxe (1964) identifient 17 groupes de cellules catécholaminergiques, nommés de A1 à A17 dans le cerveau de rat adulte. Parmi ces noyaux, 9 sont identifiés comme produisant de la dopamine (de A8 à A16) (Björklund et Dunnett, 2007 ; Dalhström et Fuxe, 1964). Les groupes A8 (aire rétrobulbaire), A9 (SN) et A10 (ATV), situés au niveau du mésencéphale, sont les mieux décrits et les plus étudiés. Ces trois structures contiennent la majeure partie des neurones dopaminergiques du système nerveux central et produisent le plus gros de l'afflux de dopamine vers les zones dopaminosensibles. Chez le rongeur, le nombre total de neurones dopaminergiques dans ces trois groupes est de 20 000 à 30 000 chez la souris et de 40 000 à 50 000 chez le rat, avec environ la moitié des cellules situées dans la SN. Ce nombre passe de 160 000 à 320 000 chez les primates non humains et entre 400 000 à 600 000 chez l'Homme avec une proportion de 70% située dans la SN (Björklund et Dunnett, 2007). Il est bien établi que les neurones dopaminergiques A9 projettent vers le dSTR formant la voie nigrostriée, tandis que les neurones dopaminergiques A10 de l'ATV projettent vers les zones limbiques (dont le NAc) et corticales formant les voies mésolimbique et mésocorticale, aussi appelées voie mésocorticolimbique. Ces trois voies sont anatomiquement et fonctionnellement distinctes, mais la ségrégation de leurs cellules d'origine dans les différents noyaux n'est pas totalement vraie. En effet, l'innervation dopaminergique du dSTR n'est pas seulement due aux projections de la SNc, mais également à des projections du noyau A8 et A10. Également, les neurones dopaminergiques projetant vers les zones limbiques et corticales sont situés non seulement dans l'ATV, mais également dans la partie dorsale de la SN et du noyau A8 (Björklund et Dunnett, 2007). Une représentation des origines cellulaires dopaminergiques des voies nigrostriée, mésolimbique et mésocorticale est présentée dans la [figure 12](#).

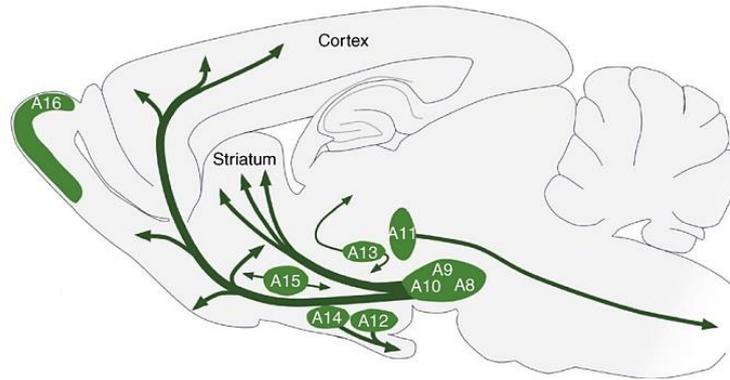


Figure 12. **Noyaux dopaminergiques et projections dans le cerveau de rongeur adulte** (Björklund et Dunnett, 2007).

2.2. L'aire tegmentale ventrale

Nous allons maintenant détailler les caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de l'ATV, région centrale au cœur de la voie de transmission mésolimbique.

2.2.1. Structure de l'ATV

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ATV correspond au noyau A10 selon la classification anatomique de Dahlström et Fuxe (1964). Cette structure est un assemblage de plusieurs sous-régions, notamment le noyau parabrachial pigmenté (PBP), le noyau paranigral (PN), le noyau linéaire caudal (CLi), le noyau interfasciculaire (IF) et le noyau rostral linéaire du raphé (RLi). Il est bien établi que le PBP et le PN sont des subdivisions de l'ATV, cependant il existe des divergences sur la question de savoir si le RLi, le CLi et l'IF doivent être inclus dans l'ATV. Une subdivision plus générale est utilisée pour délimiter l'ATV : une partie médiale comprenant le RLi, le CLi et l'IF et une partie latérale comprenant le PBP et le PN, qui contient la plus forte proportion de neurones dopaminergiques (Morales et Margolis, 2017) (Figure 13).

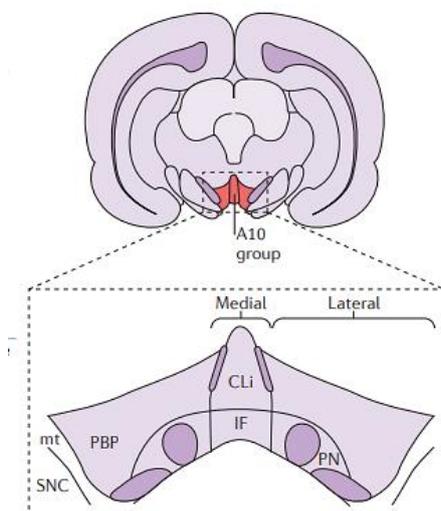


Figure 13. **Structure de l'aire tegmentale ventrale** (Morales et Margolis, 2017). SNC : substance noire compacte, IF : noyau interfasciculaire, PBP : noyau pigmenté parabrachial, PN : noyau paranigral, CLi : noyau linéaire caudal.

2.2.2. Les types cellulaires de l'ATV

Au sein de l'ATV on retrouve une grande proportion de neurones dopaminergiques, mais également des neurones GABAergiques et glutamatergiques, dont la proportion varie en fonction de leur localisation au sein de l'ATV (dorso-ventrale, rostro-caudale ou médio-latérale). Les neurones dopaminergiques représentent plus de 70% de la population totale des neurones de l'ATV, 30% pour les neurones glutamatergiques et 30% pour les neurones GABAergiques. Ces proportions s'expliquent notamment par la présence de neurones colibérant la dopamine et le glutamate ou le GABA ou colibérant le glutamate et le GABA (Morales et Margolis, 2017).

L'ensemble des sous-structures de l'ATV expriment des niveaux élevés de TH, cependant il est intéressant de noter qu'il existe des sous-ensembles de neurones dopaminergiques dans l'ATV qui n'expriment pas VMAT2 (Vesicular Monoamine Transporter 2) ou DAT (Dopamine Active Transporter). Par exemple, chez le rongeur, la plupart des neurones dopaminergiques situés dans l'ATV latérale expriment VMAT2, DAT ou encore le récepteur D2R, tandis que certains neurones au niveau médial n'expriment pas ces marqueurs, démontrant la présence d'une grande diversité de neurones dopaminergiques dans l'ATV caractérisée par une hétérogénéité moléculaire (Lammel et al., 2008 ; Morales et Margolis, 2017 ; Cardoso et Lévesque, 2020 ; Poulin et al., 2018 ; La Manno et al., 2016 ; Tiklova et al., 2019). Les neurones dopaminergiques de l'ATV sont aussi hétérogènes d'un point de vue de leurs propriétés électrophysiologiques. En effet, une sous-population de neurones dopaminergiques, située dans la partie latérale de l'ATV, possède certaines propriétés classiquement associées aux neurones dopaminergiques telles que la présence d'un important courant cationique activé par l'hyperpolarisation (I_h). Toutefois, dans l'ATV médiale, une proportion de neurones dopaminergiques ne présente pas cette caractéristique, pourtant considérée comme un critère d'identification des neurones dopaminergiques (Lammel et al., 2008 ; Margolis et al., 2006 ; Morales et Margolis, 2017).

Comme les neurones dopaminergiques, des neurones GABAergiques sont retrouvés repartis dans l'ensemble de l'ATV, mais sont concentrés au niveau de l'ATV latérale (Taylor et al., 2014). Le GABA est synthétisé à partir du glutamate par la glutamate décarboxylase, Gad1 (ou Gad67) ou Gad2 (ou Gad65) et emballé dans des vésicules par le transporteur vésiculaire du GABA, VGAT (Vesicular GABA Transporter). La détection de Gad ou VGAT est donc couramment utilisée pour identifier les neurones GABAergiques (Margolis et al., 2012 ; Olson et Nestler, 2007). Les neurones GABAergiques de l'ATV sont également hétérogènes notamment vis-à-vis de l'expression de certains marqueurs ou relatif à leur réponse suite à l'activation de certains récepteurs qu'ils expriment comme le D2R ou MOR1 (Margolis et al., 2012 ; Morales et Margolis, 2017). L'ATV comprend également une proportion non négligeable de neurones glutamatergiques. Le glutamate est produit à partir de la glutamine par l'enzyme glutaminase. La présence des neurones glutamatergiques dans l'ATV a été établie par la

présence de certains neurones de l'ATV exprimant le transporteur vésiculaire du glutamate (VGLUT2, Vesicular Glutamate Transporter 2). Ces neurones sont majoritairement présents dans l'ATV médiale où ils seraient même plus nombreux que les neurones dopaminergiques (Morales et Margolis, 2017).

Bien que les principales populations de neurones de l'ATV émettent des signaux en libérant de la dopamine, du GABA ou du glutamate, certains neurones de l'ATV peuvent libérer de manière combinatoire ces neurotransmetteurs, ainsi certains neurones au sein de l'ATV libèrent conjointement de la dopamine et du glutamate, de la dopamine et du GABA ou du glutamate et du GABA (Morales et Margolis, 2017). En effet, une proportion de neurones TH⁺ /VGLUT2⁺ est retrouvée préférentiellement concentrée dans l'ATV médiale. Ces neurones ont la capacité de synthétiser la dopamine puisqu'ils expriment la DDC (DOPA-décarboxylase), cependant certains de ces neurones n'expriment pas VMAT2 ou DAT qui sont pourtant nécessaires à la libération et à la recapture de la dopamine (Morales et Margolis, 2017). Le mécanisme pour la co-libération de dopamine et de glutamate par ces neurones serait une libération conjointe de chaque neurotransmetteur à partir de pools de vésicules distincts puisque des études démontrent l'absence de co-marquage immunohistochimique au niveau du NAc entre la TH et VGLUT2 (Zhang et al., 2015). Ce système de co-libération permet à la fois une signalisation excitatrice rapide via le glutamate et une signalisation modulatrice plus lente via la libération de dopamine (Morales et Margolis, 2017). Une faible proportion de neurones TH⁺ dans l'ATV coexprime Gad67/65. Ces neurones cibleraient la LHb, mais ces derniers n'expriment pas VMAT2 et ne libèrent pas de dopamine, seulement du GABA par accumulation vésiculaire médiée par VGAT (Stamatakis et al., 2013 ; Morales et Mignolis, 2017). Dans le NAc, cependant, le GABA est libéré par les neurones dopaminergiques TH⁺ qui expriment VMAT2 mais pas Gad65/67, ni le VGAT, suggérant que VMAT2 conditionne le GABA cytoplasmique dans les vésicules synaptiques contenant également la dopamine. Ce GABA cytoplasmique serait capté par les neurones dopaminergiques à partir de l'environnement extracellulaire par les transporteurs du GABA, exprimés au niveau de la membrane des terminaisons dopaminergiques (Berrios et al., 2016 ; Morales et Mignolis, 2017). Outre le mécanisme de recapture ou la synthèse *de novo*, les neurones dopaminergiques peuvent aussi synthétiser du GABA par l'intermédiaire de l'ALDH1A1 (Kim et al., 2015 ; Morales et Mignolis, 2017).

Parmi les neurones qui n'expriment pas la TH dans l'ATV, une sous-population coexpriment VGLUT2/Gad65/67 et VGAT et certains de ces neurones établissent des synapses sur les neurones de la LHb qui expriment les récepteurs GABA_A et AMPA. Ainsi, l'activation des neurones GABA/glutamatergiques induit une inhibition rapide qui peut être suivie d'une excitation ou inversement, suggérant que cette transmission assure une spécificité temporelle précise (Root et al., 2014 ; Morales et Mignolis, 2017). Enfin, une faible sous-population de neurones de l'ATV TH⁺ exprime également VGLUT2 et Gad65/67, mais il n'est pas encore établi si ces neurones libèrent ces trois neurotransmetteurs (Morales et Mignolis, 2017).

2.2.3. Afférences et efférences de l'ATV

Bien que les neurones de l'ATV reçoivent potentiellement des connexions excitatrices ou inhibitrices de diverses structures, peu d'études ont caractérisé les sources de ces entrées glutamatergiques ou GABAergiques faisant synapse sur les neurones dopaminergiques ou GABAergiques de l'ATV et il n'y a actuellement aucune donnée concernant les synapses formées avec les neurones glutamatergiques de l'ATV (Morales et Mignolis, 2017).

Les neurones dopaminergiques de l'ATV reçoivent des afférences glutamatergiques du cortex préfrontal médian (mPFC), du noyau pédonculo-pontin (PPTg), du noyau latérodorsal du tegmentum (LDTg), de l'habénula latérale (LHb), de la substance grise périaqueducule (PAG), du noyau du lit de la strie terminale (BNST) et du noyau du raphé dorsal (DRN). Ainsi que des afférences GABAergiques du PAG, du DRN, de l'hypothalamus latéral (LHT), du VP et du noyau tegmental mésoportin rostromédian (RMTg). Au niveau local, les neurones dopaminergiques sont également contactés par les neurones GABAergiques ou glutamatergiques de l'ATV (Morales et Mignolis, 2017). Les neurones GABAergiques de l'ATV reçoivent quant à eux des afférences glutamatergiques de la LHb et du mPFC, ainsi que des afférences GABAergiques des D1-MSN du NAc. Des afférences GABAergiques et glutamatergiques arrivent également sur ces neurones provenant du PAG, du DRN, de l'LHT et du BNST (Morales et Mignolis, 2017).

Il a longtemps été considéré que les neurones de l'ATV sont capables de projeter sur une seule structure cérébrale, cependant des études récentes démontrent que certaines sous-populations neuronales de l'ATV, y compris des neurones dopaminergiques, sont capables d'innover plus d'une structure. Les MSN du NAc sont les cibles principales des neurones dopaminergiques de l'ATV (Moss et al., 2011 ; Pickel et al., 1988) (**Figure 14**). Cependant, les neurones dopaminergiques de l'ATV ciblent également l'amygdale, le cortex, l'hippocampe, le PV, la PAG, le DNST, les tubercules olfactifs et le LC. Les neurones GABAergiques de l'ATV envoient des projections inhibitrices sur les interneurones cholinergiques du NAc et glutamatergiques de l'HLb. Les neurones glutamatergiques de l'ATV semblent cibler ces mêmes structures mais pas nécessairement les mêmes types cellulaires. Ils projettent également sur les neurones glutamatergiques de l'HLb, mais forment des synapses excitatrices avec les interneurones à paralbumine (PV) GABAergiques dans le NAc (Morales et Mignolis, 2017). Les neurones de l'ATV colibérant la dopamine et le glutamate innervent les MSN et les interneurones du NAc (Kabanova et al., 2015 ; Morales et Mignolis, 2017), et dans le mPFC, les interneurones GABAergiques PV⁺ ce qui entraîne l'inhibition des neurones pyramidaux corticaux (Kabanova et al., 2015 ; Morales et Mignolis, 2017). Enfin, les neurones de l'ATV co-libérant le glutamate et le GABA forment des synapses activatrices et inhibitrices sur les neurones glutamatergiques de l'HLb (Morales et Mignolis, 2017).

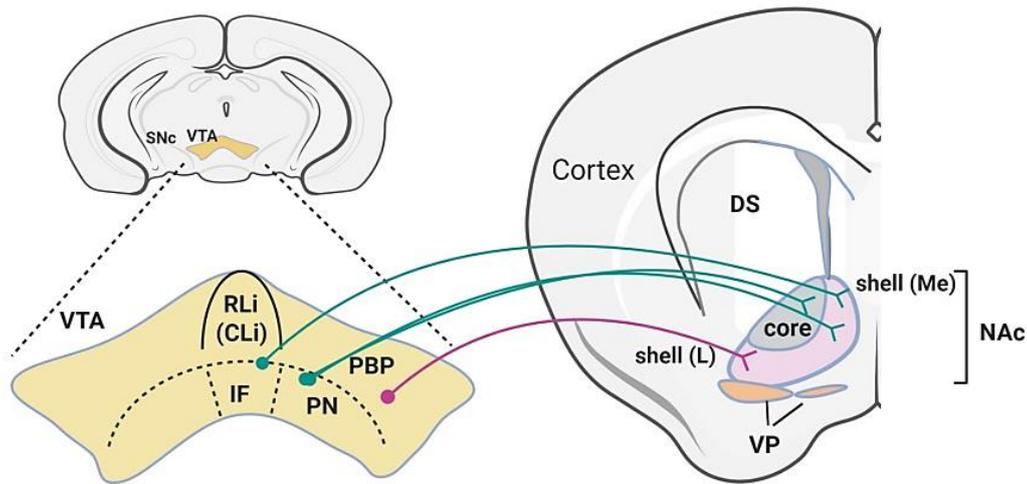


Figure 14. Efférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens. (Baik, 2020). SNc : Substance noire compacte, VTA : Aire tegmentale ventrale, IF : Noyau interfasciculaire, PBP : Noyau pigmenté parabrachial, PN : Noyau paranigral, CLi : Noyau linéaire caudal, DS : Striatum dorsal, VP : Pallidum ventral, NAc : Noyau accumbens, Shell L : Shell latéral, Shell Me : Shell médian.

3. La signalisation dopaminergique

3.1. Biosynthèse et métabolisme de la dopamine

La dopamine (3,4-dihydroxyphenethylamine) est une monoamine appartenant à la famille des catécholamines. C'est un neurotransmetteur clé du cerveau, c'est pour cela que le métabolisme de la dopamine au sein du système nerveux central sera développé dans ce manuscrit, mais il est important de noter que la dopamine peut également être synthétisée en dehors du cerveau, notamment au sein des reins et du foie (Jose et al., 2002 ; Anlauf et al., 2003 ; Klein et al., 2018).

Dans la voie classique de synthèse, la dopamine est synthétisée, au niveau du cytoplasme, à partir de la L-tyrosine. La L-tyrosine est un acide aminé non essentiel, synthétisé *de novo* dans l'organisme à partir de la phénylalanine, par la phénylalanine hydroxylase, ou apporté par l'alimentation. La L-tyrosine va être métabolisée en L-DOPA (L-Dihydroxyphenylalanine), le précurseur de la dopamine, grâce à la tyrosine hydroxylase (TH). La TH est l'enzyme limitante dans la synthèse de la dopamine, c'est par ailleurs le marqueur utilisé pour identifier les neurones dopaminergiques. La L-DOPA est ensuite décarboxylée en dopamine par l'enzyme aromatique aminoacide décarboxylase (AADC) également appelée DOPA-décarboxylase (DDC) (Meiser et al., 2013 ; Klein et al., 2018). Dans les neurones noradrénergiques et adrénérgiques, la dopamine peut être convertie en noradrénaline par la β -hydroxylase puis en adrénaline par la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (Udenfriend et Wyngaarden, 1956 ; Weinshilboum et al., 1971, Klein et al., 2018). Suivant sa synthèse, la dopamine

est séquestrée dans des vésicules synaptiques via VMAT2 (Vesicular Monoamine Transporter 2), en attendant sa libération dans la fente synaptique (Klein et al., 2018). La présence d'un pH acide au sein de ces vésicules protège la dopamine de l'oxydation et donc de sa dégradation (Figure 15).

Après excitation des neurones dopaminergiques, la dopamine est libérée dans la fente synaptique, dans le but d'interagir avec ses récepteurs au niveau post-synaptique ou ses autorécepteurs présents au niveau présynaptique. Les neurones dopaminergiques présentent deux types d'activité de décharge. Ils sont spontanément actifs à de basses fréquences (± 5 Hz) assurant une activité dite « tonique » qui s'établit sur une échelle temporelle relativement lente, qui va être ponctuée par des pics d'activité. Ces pics d'activité sont qualifiés de décharge « phasique » (> 15 Hz) avec des transients d'une durée inférieure à 500 ms. Ces différents modes de décharge vont activer les récepteurs dopaminergiques de manière différentielle, la décharge « tonique » active préférentiellement les récepteurs de type D2 (plus forte affinité pour la dopamine), tandis que la décharge « phasique », caractérisée par une augmentation de la concentration de dopamine extracellulaire, permet l'activation des récepteurs de type D1 (plus faible affinité pour la dopamine) (Floresco, 2015 ; Klein et al., 2018 ; Tritsch et Sabatini, 2012 ; Volkow et al., 2017) (Figure 15).

Pour mettre un terme à cette signalisation la dopamine doit être dégradée, soit après une recapture par les neurones dopaminergiques via le transporteur actif de la dopamine (DAT), soit par les cellules gliales (Meiser et al., 2013). La dégradation de la dopamine est réalisée par deux enzymes : la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-Méthyltransférase (COMT). La MAO assure l'oxydation de la dopamine en 3,4-dihydroxyphenylacétaldéhyde (DOPAL) qui est à son tour convertie en acide 3,4-dihydroxyphenylacétique (DOPAC) par l'ALDH1A1 ou en 3,4-dihydroxyphényl-éthanol (DOPET) par une ADH. Cependant, en condition normale la voie de dégradation en DOPAL est préférée (Juarez-Olguin et al., 2016 ; Meiser et al., 2013). La COMT assure la transformation du DOPAC en acide homovanillique (HVA) et/ou de la dopamine en 3-méthoxytyramine, qui sera ensuite métabolisé en HVA, qui sera éliminé par les reins dans les urines (Eisenhofer et al., 2004 ; Chen et al., 2011 ; Klein et al., 2018). Il est à noter que COMT est majoritairement exprimée par les cellules gliales suggérant que cette étape finale de la dégradation de la dopamine est réalisée en dehors des neurones dopaminergiques. La MAO existe sous deux isoformes, MAO-A et MAO-B. MAO-A est majoritairement présente dans les neurones catécholaminergiques, tels que les neurones dopaminergiques, tandis que MAO-B est préférentiellement exprimée par les astrocytes (Juarez-Olguin et al., 2016) (Figure 15).

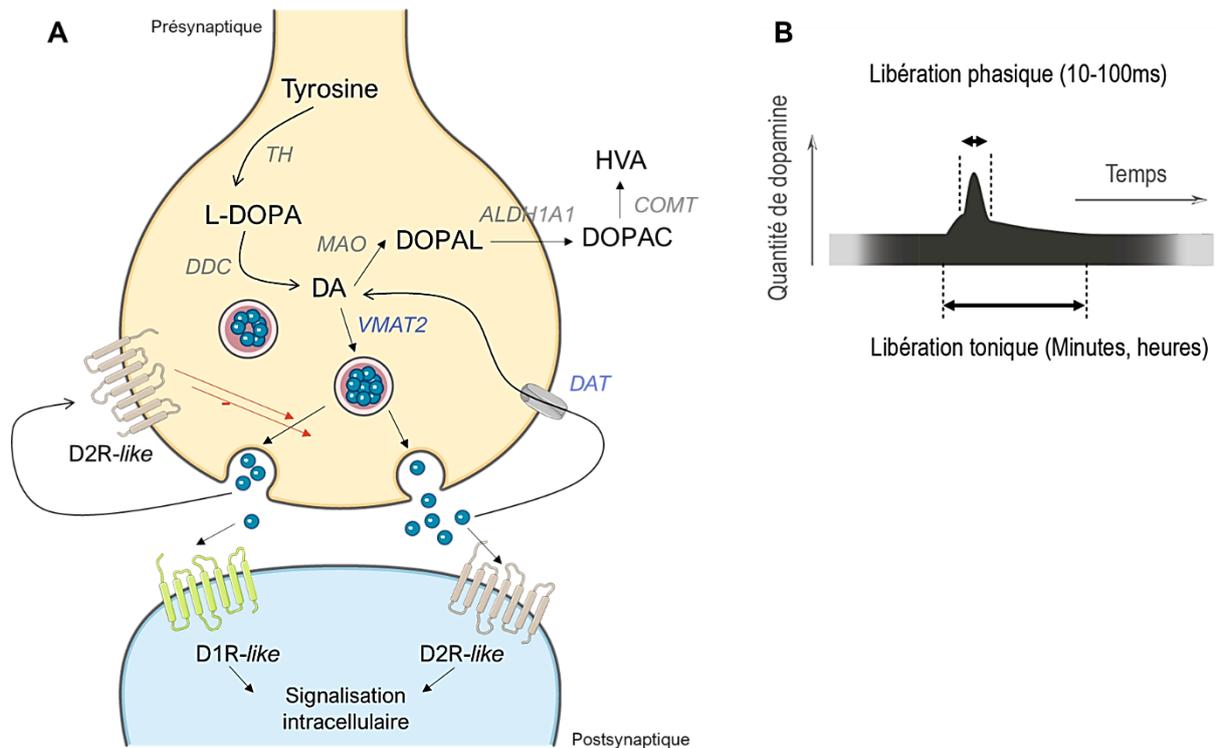


Figure 15. Métabolisme de la dopamine. (A) Synthèse, dégradation et signalisation dopaminergique. (B) Dynamique de libération de la dopamine (adapté de Shultz et al., 2007 ; Klein et al., 2018). TH : Tyrosine hydroxylase, DDC : DOPA-décarboxylase, MAO : Monoamine oxydase, DA : Dopamine, ALDH1A1 : Aldéhyde déshydrogénase 1A1, VMAT2 : Vesicular monoamine transporter 2, DAT : Dopamine active transporter, L-DOPA ; L-Dihydroxyphénylalanine, DOPAC : Acide 3,4-dihydroxyphenylacétique, DOPAL : 3,4-dihydroxyphenylacétaldéhyde, COMT : Catéchol-O-Méthyltransférase, HVA : Acide homovanillique, D1R / D2R : dopamine receptor 1 / 2.

3.2. Les récepteurs dopaminergiques

Les actions physiologiques de la dopamine sont médiées par des récepteurs appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Ce sont des protéines transmembranaires composées de 7 α -hélices transmembranaires, qui reçoivent des signaux provenant de divers stimuli (hormones, facteurs de croissance, neurotransmetteurs...etc...), qui transmettent leur signalisation intracellulaire par l'intermédiaire de protéine G. Il existe 16 sous-types de protéines G classées en quatre grandes catégories : G_s , G_i , G_q et G_{12} . Ces protéines sont composées d'un complexe hétérotrimérique formé par trois sous-unités α , β et γ . En l'absence de stimuli, la sous-unité α sous sa forme inactive lie le GDP (Guanosine-5'-Diphosphate) et est étroitement associée aux deux sous-unités β et γ . La fixation d'un ligand spécifique ou d'un agoniste entraîne l'échange de GDP en GTP (Guanosine-5'-Triphosphate) et la dissociation de la sous-unité α liée au GTP des deux sous-unités β et γ . La sous-unité α , ainsi que le complexe β/γ peuvent alors transduire le signal. Lorsque la protéine

G repasse à son état inactif, le GTP est hydrolysé en GDP ayant pour conséquence le réassemblage des sous-unités α , β et γ (Pierce et al., 2002 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011 ; Weis et Kobilka, 2018).

Sur la base des propriétés biochimiques, pharmacologies et structurales, les GPCR de la dopamine ont été divisées en deux sous-catégories : les récepteurs de type D1 comprenant les récepteurs D1R et D5R et les récepteurs de type D2 comprenant les récepteurs D2R, D3R et D4R. Les récepteurs D1R et D5R sont homologues à 80%, tandis que les récepteurs D3R et D4R sont homologues à 75% et 53%, respectivement, avec le récepteur D2R (Missale et al., 1998 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011). Les études pharmacologiques montrent que les récepteurs de type D2 présentent une affinité plus élevée (de 10 à 100 fois plus) pour la dopamine que les sous-types D1 (Beaulieu et Gainetdinov, 2011 ; Soares-Cunha et al., 2016). Les récepteurs de la dopamine ont un large spectre d'expression dans le cerveau mais également au niveau périphérique. En effet, tous les sous-types de récepteurs ont été observés, en proportion variable, dans les reins, les glandes surrénales, les ganglions sympathiques, le tractus gastro-intestinal, les vaisseaux sanguins et le cœur (Missale et al., 1998 ; Aperia, 2000 ; Witkovsky, 2004 ; Iversen et Iversen, 2007 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011).

Les récepteurs de type D1 sont uniquement localisés au niveau post-synaptique sur les neurones dopaminoceptifs (Missale et al., 1998 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011). Dans le cerveau, le récepteur D1R est fortement exprimé dans le dSTR, le NAc, la SN, les bulbes olfactifs, l'amygdale et le PFC et à des niveaux plus faibles dans l'hippocampe, le cervelet, le thalamus et l'hypothalamus. Les niveaux d'expression du récepteur D5R sont beaucoup plus faibles au niveau cérébral. De faibles niveaux d'expression ont été observés dans le PFC, le cortex prémoteur, le cortex cingulaire, le cortex entorhinal, la SN, l'hypothalamus, l'hippocampe et le gyrus denté. Au niveau du striatum, quelques MSN expriment ce récepteur (Missale et al., 1998 ; Gerfen, 2000 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011). D'un point de vue signalétique, les récepteurs de type D1 activent les protéines G_s qui stimulent la production d'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique) par l'AC (Adénylate Cyclase). L'augmentation des niveaux d'AMPc cytosoliques entraîne l'activation de la PKA (protéine kinase A) et la phosphorylation de ses cibles intracellulaires telles que les canaux voltages-dépendants, les récepteurs ionotropiques du glutamate et du GABA, ainsi que divers facteurs de transcription. L'une des principales cibles de la PKA est la DARPP-32 (phosphoprotéine régulée par la dopamine et l'AMPc) qui est fortement exprimée dans les MSN du striatum. La DARPP-32 module la PKA de manière bidirectionnelle, si la PKA phosphoryle DARPP-32, elle amplifie la signalisation de la PKA en inhibant la PP1 (Protéine Phosphatase 1) qui inhibe l'activité de la PKA (Svenningsson et al., 2004 ; Soares-Cunha et al., 2016). L'activation de la PKA par l'intermédiaire des récepteurs de type D1, renforce l'expression de surface des récepteurs AMPA et NMDA (acide-N-méthyl-D-aspartique) (Hallet et al., 2006 ; Snyder et al., 2000). La signalisation des récepteurs de type D1 est également responsable de l'inaction de plusieurs canaux potassiques et de l'ouverture de certains canaux calciques (Soares-

Cunha et al., 2016). En résumé, la signalisation des récepteurs dopaminergiques de type D1 conduit à une augmentation de l'activité neuronale des MSN GABAergiques en renforçant l'expression de surface de ces récepteurs et en modulant la fonction des canaux ioniques (Soares-Cunha et al., 2016) (Figure 16).

À la différence des récepteurs de type D1, certains récepteurs de type D2 sont exprimés au niveau post-synaptique et présynaptique, comme cela est le cas pour les récepteurs D2R et D3R. Ces récepteurs retrouvés au niveau présynaptique sont qualifiés d'« autorécepteurs » et possèdent un rôle crucial dans la régulation de la transmission dopaminergique (Missale et al., 1998 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011). Les niveaux les plus élevés d'expression du récepteur D2R sont observés dans le dSTR, le NAc et les tubercules olfactifs. Une expression moindre mais tout de même importante est retrouvée dans la SN, l'ATV, l'hypothalamus, les aires corticales, le septum, l'amygdale et l'hippocampe (Missale et al., 1998 ; Gerfen et al., 2000 ; Vallone et al., 2000 ; Seeman, 2006). L'expression du récepteur D3R est limitée aux aires limbiques, comprenant le « shell » du NAc et les tubercules olfactifs (Solokoff et al., 1992 ; 2006 ; Missale et al., 1998 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011). Dans une moindre mesure, le récepteur D3R est également détectable dans le dSTR, la SNc, l'ATV, l'hippocampe, le septum et dans diverses aires corticales. Le récepteur D4R possède le plus faible niveau d'expression dans le cerveau, il est toutefois retrouvé dans le cortex frontal, l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus, le GP, la SNr et le thalamus (Missale et al., 1998 ; Rondou et al., 2010 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011). Les récepteurs de type D2 activent la famille des protéines G_i et induisent ainsi l'inhibition de l'AC et limitent l'activité de la PKA (Solokoff et al., 2006 ; Rankin et al., 2010 ; Rondou et al., 2010). Comme dans le cas des récepteurs de type D1, la signalisation des récepteurs de type D2 modifie la fonction des récepteurs du glutamate dans les MSN via la déphosphorylation de la sous-unité GluR1 qui favorise l'élimination des récepteurs AMPA à la membrane (Hakansson et al., 2006). En recrutant le Ca^{2+} intracellulaire la signalisation médiée par les récepteurs D2 entraîne une modulation négative des canaux calciques par un mécanisme dépendant de la calcineurine (Soares-Cunha et al., 2016). En outre, l'activation des récepteurs D2 réduit l'ouverture des canaux sodiques et favorise l'ouverture des canaux potassiques provoquant une diminution de l'excitabilité neuronale (Hernandez-Lopez et al., 2000). En résumé, la signalisation médiée par les récepteurs de type D2 réduit l'activité neuronale globale (Figure 16).

Les récepteurs de type D1 et D2 sont également différents d'un point de vue de leur structure génétique. En effet, contrairement aux récepteurs de type D1, les récepteurs de type D2 possèdent plusieurs introns dans leurs séquences génétiques, avec six introns dans le D2R, cinq dans le D3R et trois dans le D4R (Gingrich et Caron, 1993). Ceci conduit à l'existence d'une diversité d'isoformes de ces récepteurs. Par exemple, l'épissage alternatif d'un exon entre les introns quatre et cinq du récepteur D2R conduit à la génération de deux variants majeurs du récepteur D2R appelés D2S (D2R

short) et D2L (D2R long) (Giros et al., 1989). Ces variants du récepteur D2R ont des propriétés anatomiques, pharmacologiques et signalétiques distinctes. Tandis que le récepteur D2S serait principalement exprimé au niveau présynaptique et impliqué dans les fonctions autoréceptrices, l'expression du récepteur D2L est principalement postsynaptique (Uziel et al., 2000 ; De Mei et al., 2009).

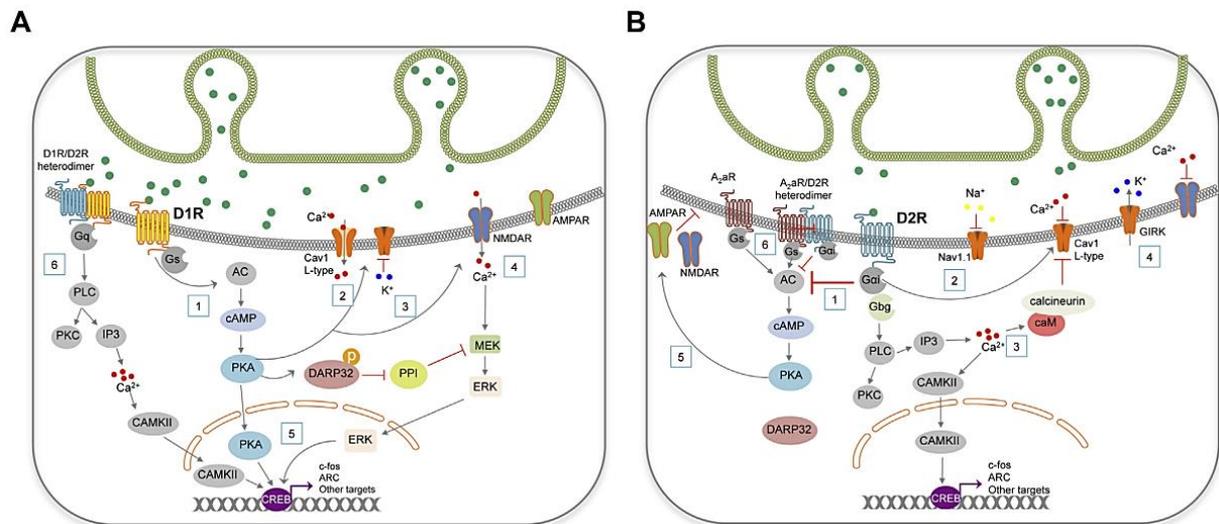


Figure 16. Voie de signalisation des récepteurs dopaminergiques. (A) Signalisation intracellulaire des récepteurs de type D1. (B) Signalisation intracellulaire des récepteurs de type D2 (Soares-Cunha et al., 2016). AC : adenylyl cyclase, cAMP : cyclic adenosine monophosphate, PKA : protein kinase A, AMPAR : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid glutamate receptor, Arc : activity-regulated cytoskeleton-associated protein, CaMKII : calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II, CREB : cAMP responsive element binding protein, ERK : extracellular signal-regulated kinases, GIRK : G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels, IP3 : inositol 1,4,5-trisphosphate, MEK : mitogen-activated protein kinase, Nav1.1 : sodium channel voltage-gated type I, Cav1 L-type : Calcium channel voltage-dependent L type, PLC : phospholipase C, PKC : protein kinase C, P-DARPP-32 : phosphorylated dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein 32, PP1 : protein phosphatase 1, NMDAR : N- methyl-d-aspartate glutamate receptor, PLC : phospholipase C, D1R : dopamine receptor 1, D2R : dopamine receptor 2, A2aR : adenosine receptor 2a.

3.3. Régulation de la transmission dopaminergique

La transmission dopaminergique au sein du cerveau est finement régulée par différents mécanismes, mettant en jeu les systèmes de libération et recapture de la dopamine, ainsi que la présence d'autorécepteurs dopaminergiques présynaptiques.

3.3.1. Régulation par les transporteurs

Le système de transport de la dopamine au niveau de la synapse, assuré par VMAT2 et DAT, est essentiel dans la régulation de la transmission dopaminergique au sein du cerveau.

Le transporteur actif de la dopamine, DAT, responsable de la recapture de la dopamine de l'espace extracellulaire est un régulateur critique de la neurotransmission dopaminergique dans le système nerveux central. Dans les régions cérébrales densément innervées par les terminaisons dopaminergiques, ce transporteur membranaire est le principal mécanisme d'élimination de la dopamine de l'espace extracellulaire, contribuant ainsi à façonner la dynamique temporelle et spatiale de l'action dopaminergique sur les récepteurs post-synaptiques (Schmitz et al., 2003 ; Mulvihill et al., 2019). L'expression de DAT, qui est sélective des neurones dopaminergiques dans le cerveau, est largement répandue dans les nombreuses régions cérébrales associées à l'activité dopaminergique (Mulvihill et al., 2019). Au sein des neurones dopaminergiques, DAT est exprimé à la fois dans la zone terminale (au niveau présynaptique) et le long de l'axone, mais aussi autour du soma et des dendrites (zone somatodendritique) (Nirenberg et al., 1996). Ce transporteur appartient à une grande famille de transporteurs de neurotransmetteurs couplés au Na⁺ et Cl⁻, la famille SLC6, qui comprend également des transporteurs de sérotonine, de norépinéphrine ou encore de GABA. Le mécanisme des transporteurs SLC6 dépend des ions sodium et chlorure et de la force électrochimique qui les pousse vers l'intérieure de la cellule. Ainsi, DAT utilise le mouvement de ces ions pour transporter conjointement la dopamine vers le compartiment intracellulaire (Kristensen et al., 2011 ; Mulvihill et al., 2019). La cinétique de transport suit le modèle de Michaelis-Menten, ainsi, à des concentrations élevées de dopamine, l'absorption est maximale (Schmitz et al., 2003 ; Mulvihill et al., 2019). En plus de sa fonction principale de recapture de la dopamine, DAT générerait également des courants de type canal ionique (Khoshbouei et al., 2003). Ainsi, en condition de faible concentration extracellulaire de dopamine, la dépolarisation due à l'activité de la DAT faciliterait la libération de dopamine, tandis qu'en présence de concentration élevée de dopamine extracellulaire cet effet serait supprimé par les autorécepteurs dopaminergiques (Khoshbouei et al., 2003 ; Schmitz et al., 2003). D'autres études suggèrent que DAT pourrait aussi être impliqué dans la libération de dopamine, notamment suite à son activation par certains substrats comme les amphétamines (Schmitz et al., 2001 ; 2003).

Le transporteur VMAT2 est quant à lui la protéine responsable de la séquestration de la dopamine cytosolique et de son conditionnement dans les vésicules synaptiques. Il appartient à la famille des transporteurs SLC18, dont le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine fait également partie (Mulvihill et al., 2019). Dans les neurones dopaminergiques, VMAT2 est donc localisé au niveau des vésicules sécrétoires. En plus de son rôle dans libération de la dopamine au niveau présynaptique, VMAT2 s'est avéré jouer un rôle neuroprotecteur. Cette fonction neuroprotectrice de l'expression de VMAT2 résulte

de la séquestration et de l'élimination de la dopamine du cytoplasme qui peut être neurotoxique lorsqu'elle est oxydée (Goldstein et al., 2013 ; Guillot et Miller, 2009 ; Mulvihill et al., 2019).

3.3.2. Régulation par les autorécepteurs

L'expression d'autorécepteurs sur les neurones dopaminergiques est également un des éléments majeurs de la régulation de la libération de dopamine. Ces autorécepteurs appartiennent aux récepteurs dopaminergiques de type D2, cependant seulement les récepteurs D2R et D3R assureraient cette fonction (Ford, 2014 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011). Ils sont exprimés sur le soma et les dendrites des neurones dopaminergiques du mésencéphale dans l'ATV et la SNc, ainsi que sur leurs terminaisons axonales dans le striatum (Missale et al., 1998 ; Beaulieu et Gainetdinov, 2011). Les autorécepteurs régulent l'activité des cellules dopaminergiques par plusieurs mécanismes notamment en fonction de leur localisation. Ainsi, les autorécepteurs présynaptiques des terminaisons axonales régulent la transmission de trois manières :

(1) L'action principale des autorécepteurs dopaminergiques est de réguler la libération exocytotique de dopamine à partir des terminaisons axonales. Après sa libération, la dopamine active ses autorécepteurs afin de réduire la probabilité de libération de la dopamine. Cette inhibition transitoire peut ainsi limiter la libération excessive de dopamine lors d'une période ponctuée d'un nombre élevé de potentiels d'action (Benoit-Marand et al., 2001 ; Schmitz et al., 2002). Ces récepteurs couplés à la protéine G_i régulent la libération des neurotransmetteurs via l'inhibition, par les sous-unités β/γ , des canaux calciques qui sont responsables de l'entrée du calcium déclenchant la libération de dopamine. D'autres études suggèrent que l'inhibition de la libération de dopamine par les autorécepteurs serait médiée par l'activation des canaux potassiques voltage-dépendants, par la sous-unité α , induisant une hyperpolarisation et donc l'inhibition de la libération de dopamine (Ford, 2014).

(2) En plus de l'action des autorécepteurs dopaminergiques sur la libération de la dopamine, ces derniers sont également impliqués dans sa recapture au niveau présynaptique. Ainsi, l'activation des autorécepteurs dopaminergiques augmente la recapture de la dopamine en augmentant l'expression de DAT au niveau membranaire et en potentialisant l'activation des transporteurs DAT déjà existants (Schmitz et al., 2002 ; Ford, 2014).

(3) Enfin, l'activation des autorécepteurs présynaptiques régule la transmission dopaminergique en agissant directement au niveau de la synthèse de la dopamine via l'inhibition de la TH. Cette réduction de l'activité de la TH est la conséquence de l'inhibition de l'AC et donc d'une diminution de la phosphorylation de la TH par la PKA activée par l'AMPc, conduisant à la diminution de la synthèse de dopamine et donc du remplissage des vésicules synaptiques (Ford, 2014).

Les autorécepteurs somatodendritiques quant à eux régulent l'excitabilité des neurones dopaminergiques, notamment en activant des canaux GIRK (canaux potassiques rectifiants), via les sous-unités β/γ , qui se fixent sur ces canaux permettant leur ouverture. Cette activation des canaux GIRK entraîne un efflux de potassium qui hyperpolarise les cellules dopaminergiques résultant en une inhibition de libération de dopamine au niveau somatodendritique (Ford et al., 2014). La dopamine libérée au niveau somatodendritique conduit ainsi à une hyperpolarisation robuste de la plupart des neurones dopaminergiques assurant une régulation importante dans le contrôle de l'activité des cellules dopaminergiques (Ford, 2014).

Des souris knock-out (KO) dans lesquelles les récepteurs de type D2 ont été supprimés uniquement dans les neurones dopaminergiques (autoreceptor-null), présentent une hyperactivité et une sensibilité accrue à la cocaïne, associées à une perte d'inhibition de la libération de dopamine par les terminales et une hyperpolarisation au niveau des corps cellulaires dopaminergiques (Bello et al., 2011 ; Anzalone et al., 2012). Ces travaux appuient des observations cliniques antérieures selon lesquelles une altération de la fonction des autorécepteurs dans l'ATV est en corrélation avec des modifications de l'impulsivité (Zald et al., 2008 ; Buckholtz et al., 2010). Ces études confirment aussi le rôle des autorécepteurs dopaminergiques dans les comportements locomoteurs et motivés par la récompense (Ford, 2014). De manière synthétique, l'activation de ces récepteurs diminue à la fois l'excitabilité des neurones dopaminergiques et la libération de la dopamine, jouant ainsi un rôle régulateur clé dans la transmission dopaminergique et le maintien des comportements dopamino-dépendants.

4. Impact d'une altération de la voie de transmission mésolimbique dans les processus de motivation et d'impulsivité

4.1. Transmission mésolimbique et motivation

Un grand nombre d'études montre que les processus motivationnels sont fortement liés à l'activité du NAc (Studer et Knecht, 2016). En effet, des lésions de cette structure entraînent une réduction de la capacité à fournir un effort pour l'obtention d'une récompense (Chong et al., 2016 ; Kroemer et al., 2016). De plus, des études d'imagerie ont mis en évidence une activation du NAc dans l'anticipation d'une récompense et démontrent son implication dans l'évaluation coût / bénéfique d'un comportement dirigé vers un but (Hahn et al., 2009 ; Stice et al., 2009 ; Mannella et al., 2013 ; Collins et Franck, 2016). L'activité de cette structure est grandement modulée par la transmission dopaminergique issue de l'ATV, suggérant un rôle crucial de la signalisation de ce neurotransmetteur au sein du NAc dans les processus motivationnels.

La dopamine mésolimbique a été considérée pendant longtemps comme le médiateur du plaisir (« liking ») ou de la réactivité hédonique (Wise et al., 2008 ; Olney et al., 2018). Mais, comme cité

précédemment, ce paradigme a été remis en cause, notamment par K. Berridge, qui a démontré que l'administration systémique d'antagonistes de la dopamine ou la déplétion totale de la dopamine mésolimbique dans le NAc chez le rat, n'altèrent pas la réactivité hédonique à une solution sucrée (Berridge et Robinson, 1998 ; Berridge, 2007). Cette séparation entre le « liking » et le « wanting » est bien établie et suggère donc que la dopamine n'interviendrait pas sur la motivation primaire à se nourrir mais sur l'activation du comportement lors de la motivation (Salamone et Correa, 2012).

En effet, un certain nombre d'études suggère que la dopamine au sein du NAc est particulièrement importante pour l'activation comportementale, l'effort à fournir pendant le comportement, le comportement d'approche flexible, la dépense et la régulation énergétique et l'exploitation de l'apprentissage de la récompense (pour revue complète : Salamone et Correa, 2012). Plus globalement, la dopamine mésolimbique permet d'apprendre un renforcement, de l'anticiper, d'évaluer le rapport coût / bénéfice d'une action, et de déclencher et d'alimenter cette action (Chong et al., 2018). Par ailleurs, l'activité dopaminergique phasique sous-tendrait les processus motivationnels, tandis que la dopamine tonique assurerait un état motivationnel basal afin de maintenir l'organisme sensible aux stimuli (Berke, 2018 ; Bromberg-Martin et al., 2010).

De nombreuses études chez le rongeur démontrent que la transmission dopaminergique dans le NAc est nécessaire pour qu'un animal investisse de l'effort physique pour obtenir une récompense. Par exemple, une diminution partielle de la dopamine en utilisant des antagonistes des récepteurs dopaminergiques dans le NAc, induit une diminution de l'effort exercé pour obtenir une récompense alimentaire, dans une tâche de ratio progressif (PR) (Salamone et al., 1991). D'autres études affirment ce paradigme, en effet, une déplétion dopaminergique dans le NAc (Salamone et al., 2007 ; Nunes et al., 2013 ; Randall et al., 2014) ou l'administration d'antagonistes dopaminergiques, en systémique ou directement dans le NAc (Nowend et al., 2001 ; Caul et Brindell, 2001 ; Bari et Pierce, 2005 ; Denk et al., 2005 ; Sink et al., 2008 ; Olarte-Sanchez et al., 2013 ; Yohn et al., 2015) entraînent une diminution de la motivation notamment lors de tâche de PR. En plus de l'implication de la dopamine au sein du NAc dans l'effort physique, d'autres études montrent l'implication de la dopamine mésolimbique dans la motivation impliquant un choix face à différentes possibilités, on parle ainsi d'effort cognitif. Dans la tâche concurrente (ou tâche de choix lié à l'effort), l'antagonisme des récepteurs de type D1 ou D2 entraîne une diminution de la motivation en orientant l'animal vers une récompense simple à obtenir au détriment d'une récompense plus palatable mais nécessitant un effort (Salamone et al., 1991 ; Koch et al., 2000 ; Sink et al., 2008 ; Salamone et Correa, 2012). Dans une autre tâche utilisant le labyrinthe en T (T-maze), la déplétion de la dopamine dans le NAc entraîne une diminution de la préférence pour le bras à coût et récompense élevés (barrière à escalader pour obtenir 4 récompenses) au profit du bras à coût et récompense faibles (sans barrière mais 1 récompense par exemple) (Salamone et al., 1994 ; Denk et al., 2005 ; Pardo et al., 2012). En revanche, lorsque le coût des deux bras est le même,

les animaux préfèrent le bras à forte récompense, et ni la déplétion de la dopamine mésolimbique, ni l'antagonisme de la dopamine dans le NAc n'altère ce choix (Salamone et al., 1994 ; Salamone et Correa, 2012). Ainsi des altérations de la transmission dopaminergique mésolimbique n'altèrent pas la préférence pour la récompense mais le comportement dirigé vers cette récompense (Salamone et Correa, 2012). Les études visant à augmenter la motivation en stimulant la transmission dopaminergique sont moins nombreuses, cependant, l'ablation génétique ou pharmacologique de DAT augmente la motivation (Cagniard et al., 2006 ; Sommer et al., 2014). Cette potentialisation de la motivation est également observée suite à l'injection systémique ou dans le NAc, d'amphétamine (Mayorga et al., 2000 ; Bardgett et al., 2009 ; Sommer et al., 2014 ; Bailey et al., 2015). Enfin, la surexpression ou l'activation de certains récepteurs dopaminergiques dans le NAc comme le D2R ou le D3R, potentialise ou diminue la motivation, respectivement, des animaux lors de tâches de conditionnement opérant (Gallo et al., 2018 ; Trifilieff et al., 2013 ; Simpson et al., 2014 ; Soares-Cunha et al., 2016).

De manière intéressante, les sous-régions du NAc, le « core » et le « shell » semblent avoir des rôles distincts dans la modulation de la motivation. La libération de dopamine dans le « core » serait centrale dans la motivation, responsable des associations stimuli / récompenses et guidant le comportement vers l'obtention de la récompense. Le « shell » serait quant à lui impliqué dans l'anticipation de la récompense et dans l'alimentation du comportement afin de rester concentré sur l'action et de s'assurer que les récompenses sont obtenues de manière efficace (Floresco, 2015).

D'autres études ont mis en évidence de la libération physiologique de dopamine dans le NAc lors de comportements motivés. Une première étude chez le singe (Nishino et al., 1987) montre une augmentation de l'activité des neurones de l'ATV lorsque les sujets appuient sur un levier afin d'obtenir une récompense alimentaire (Nishino et al., 1987). De manière similaire, chez le rongeur, l'exposition à un stimulus conditionné signalant que l'appui sur un levier va entraîner la libération d'une récompense, s'accompagne d'une augmentation transitoire de la libération de dopamine dans le NAc (Roitman et al., 2004 ; Salamone et Correa, 2012). Ces observations ont été confirmées en microdialyse (Sokolowski et al., 1988 ; Ostlund et al., 2010 ; Hauber, 2010), en voltamétrie (Bown et al., 2011 ; Cacciapaglia et al., 2011) et en électrophysiologie pendant des réponses opérantes (Kosobud et al., 1994). De manière intéressante, la quantité de dopamine libérée dans le NAc est corrélée à l'effort requis (Sokolowski et al., 1998 ; Ostlund et al., 2011 ; Eshel et al., 2024) mais aussi à la quantité de la récompense (Eshel et al., 2024). Une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum a aussi été observée chez l'Homme lorsque l'individu fait le choix de fournir un effort important pour obtenir une récompense (Botvinick et al., 2009 ; Kurniawan et al., 2010 ; Treadway et al., 2012) et cette libération est également corrélée à la quantité de la récompense attendue (Croxson et al., 2009).

Ainsi, la libération de dopamine mésolimbique dans le NAc est cruciale dans les processus motivationnels et en particulier dans la composante instrumentale, dirigeant le comportement vers la production d'un effort dirigé vers l'obtention d'une récompense (Figure 17) (Salamone et Correa, 2012). Des déficits dans cette transmission dopaminergique peuvent donc avoir des conséquences lourdes au niveau comportemental en altérant la motivation, une symptomatologie notamment retrouvée dans plusieurs désordres psychiatriques, comme cité plus tôt dans ce manuscrit.

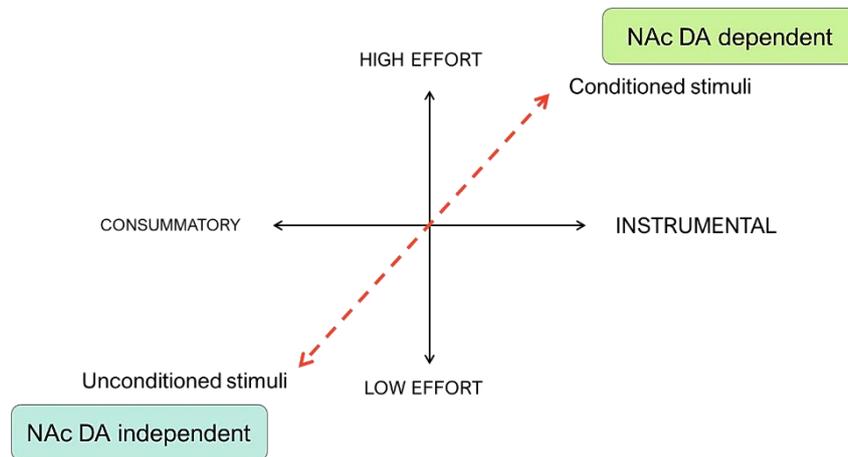


Figure 17. Rôle de la dopamine dans un comportement motivé (Salamone et Correa, 2012).

4.2. Transmission mésolimbique et impulsivité

Le NAc a été identifié comme une région clé de l'impulsivité, puisque des lésions de cette structure augmentent l'impulsivité de choix (Cardinal et al., 2001 ; Bezzina et al., 2007 ; Da Costa Araujo et al., 2009 ; Basar et al., 2010). Des inactivations pharmacologiques ou des lésions du NAc favorisent également les comportements à risque en orientant le choix pour une récompense associée à une plus faible probabilité d'obtention (Cardinal et Howes, 2005 ; Stopper et Floresco, 2011). Ces effets seraient attribués au « core » puisque des lésions de cette sous-structure induisent une augmentation des choix impulsifs, ce qui n'est pas le cas avec les lésions du « shell » du NAc (Cardinal, 2001 ; Pothuizen et al., 2005). En ce qui concerne l'impulsivité d'action ou motrice, le NAc serait également impliqué (Cole et Robbins, 1989), avec une dissociation entre le « core » et le « shell ». En effet, la stimulation cérébrale profonde de ces deux sous-structures provoque une augmentation et une diminution de l'impulsivité, respectivement (Dalley et Robbins, 2017 ; Sesia et al., 2008). Chez l'Homme, une activation du NAc est observée lors de la réalisation de tâche de dévaluation temporelle chez des sujets sains (Christakou et al., 2011 ; Eppinger et al., 2012) De nombreuses études ont mis en évidence une implication de la transmission dopaminergique au sein de cette structure dans la modulation des processus impulsifs avec des résultats parfois opposés.

Ainsi, dans l'impulsivité cognitive, l'administration d'amphétamine, stimulant la libération de dopamine, diminue l'impulsivité (Broos et al., 2012). À l'inverse, l'injection systémique d'un agoniste des récepteurs dopaminergiques de type D2 augmente les choix impulsifs (Maden et al., 2010 ; Koffarnus et al., 2011). Ceci est en accord avec des études de TEP (Tomographie par Emissions de Positons) démontrant une liaison de dopamine avec ses autorécepteurs D2R et D3R plus faible au niveau du mésencéphale associée à une plus grande impulsivité (Buckholtz et al., 2010). La surexpression du transporteur DAT dans le NAc augmente l'impulsivité dans la tâche du « delay discounting » (Adriani et al., 2009). De plus, l'injection d'un agoniste ou d'un antagoniste du récepteur D3R, cause une augmentation et une diminution de la prise de risque, respectivement (Stopper et al., 2013 ; Barrus et Winstanley, 2016). L'ensemble de ces résultats suggèrent que la neurotransmission dopaminergique joue un rôle déterminant dans la prise de décision impulsive. Dans l'impulsivité motrice, la dopamine semble également jouer un rôle mais de manière plutôt opposée à son rôle dans l'impulsivité cognitive. L'injection d'amphétamine, systémique ou dans le NAc, augmente l'impulsivité dans le test du 5-CSRTT. A l'inverse, l'antagonisme du récepteur D1R dans le NAc diminue l'impulsivité (Van Gaalen et al., 2006). Une dissociation entre la transmission dopaminergique au sein du « core » et du « shell » est également retrouvée. Ainsi, l'injection d'un antagoniste des récepteurs D2R/D3R réduit l'impulsivité lorsqu'il est injecté dans le « core », et l'augmente lorsqu'il est administré dans le « shell », dans la tâche du 5-CSRTT (Besson et al., 2010). De manière similaire, l'administration d'un agoniste des récepteurs D2R/D3R dans le « core » du NAc augmente l'impulsivité d'action (Moreno et al., 2013).

Ainsi, l'ensemble de ces études montre que des altérations de la transmission dopaminergique mésolimbique au sein du NAc sont impliquées dans les mécanismes sous-jacents à l'impulsivité.

4.3. Des altérations de la transmission mésolimbique comme endophénotype commun des pathologies psychiatriques ?

Une altération de la transmission dopaminergique au sein du NAc a bien été décrite dans la schizophrénie. En effet, dans la pathologie de la schizophrénie, il a été rapporté une hyperactivité de la voie mésolimbique, associée à une augmentation de la libération et de la synthèse de la dopamine dans le NAc, et une hypoactivité de la voie mésocorticale dans le PFC (Perez-Costas et al., 2010 ; Yoon et al., 2013 ; Lerner et al., 2016 ; Abi-Dargham, 2017). De plus, des modifications de la disponibilité du récepteur D2R, exacerbée dans le NAc et diminuée dans le PFC ont aussi été décrites chez les patients schizophrènes (Howes et al., 2009 ; Weinstein et al., 2017). Ainsi, « l'hypothèse dopaminergique » de la schizophrénie postule que les symptômes positifs et négatifs résultent d'une libération « irrégulière » de dopamine. Cette irrégularité contribuerait à attribuer une « aberrant salience » à des stimuli non pertinents, conduisant à l'apparition des symptômes positifs, tout en ne répondant pas de manière appropriée à des stimuli associés à une récompense, induisant l'apparition

de symptômes négatifs (Howes et al., 2009 ; Whitton et al., 2015). Une méta-analyse d'études utilisant la TEP, a démontré une potentialisation de la transmission dopaminergique au sein du striatum dans les phases de psychose (Fusar-Poli et Meyer-Lindenberg, 2013). Une concentration extracellulaire de dopamine plus élevée dans le NAc a aussi été mise en évidence par TEP chez les schizophrènes (Kegeles et al., 2010). L'utilisation de l'IRMf (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle) a aussi été utilisée pour évaluer l'activation du striatum au cours de tâche d'apprentissage par essai ou erreur (Whitton et al., 2015). Ainsi, un certain nombre d'études ont mis en évidence des associations entre des réponses striatales aberrantes et les symptômes psychotiques positifs (Howes et al., 2009 ; Whitton et al., 2015). Une corrélation inverse entre l'anhédonie et l'activité du NAc a aussi été rapportée dans une cohorte de patients schizophrènes (Dowd et Barch, 2012). De plus, une augmentation de l'activité du NAc a été mise en évidence, associée à un stimulus non pertinent (Gold et al., 2008) et une diminution associée à un stimulus pertinent (Morris et al., 2012), renforçant l'hypothèse de l'« aberrant salience » (Whitton et al., 2015). Une méta-analyse de 17 études a révélé une élévation significative des récepteurs D2R dans le striatum et une affinité accrue des récepteurs D2R pour la dopamine dans la schizophrénie (Seeman et al., 2011 ; Dichter et al., 2012). Ainsi, la présence d'une transmission dopaminergique inappropriée serait liée aux troubles motivationnels dans cette pathologie psychiatrique (Whitton et al., 2015).

Des preuves de plus en plus nombreuses démontrent des anomalies de la transmission dopaminergique au sein du NAc dans le cadre de la dépression majeure (Pizzagalli et al., 2014 ; Whitton et al., 2015). Une activation réduite du NAc a été observée pendant l'anticipation d'une récompense ou lors d'une récompense imprévisible (Pizzagalli et al., 2009). Des études d'IRMf ont démontré que la gravité de l'anhédonie était corrélée négativement avec l'activité du NAc et que les sujets déprimés présentaient une activation du NAc plus faible en réponse à des stimuli positifs (Keedwell et al., 2005 ; Epstein et al., 2006 ; Mitterschiffthaler et al., 2003 ; Schaefer et al., 2006). D'autres données suggèrent que cette hypoactivité du NAc serait un facteur de risque de la dépression. En effet, une activation réduite du NAc a été décrite chez des adolescents non dépressifs mais présentant un risque de dépression majeure en raison d'antécédents familiaux (Gotlib et al., 2010 ; Bress et al., 2013), et est retrouvée lorsqu'ils présentent des symptômes dépressifs, et est même en corrélation avec la sévérité des symptômes (Olinio et al., 2014 ; Morgan et al., 2013 ; Whitton et al., 2015). De manière intéressante, des études de TEP ont mis en évidence une corrélation négative entre l'activité des récepteurs D2R/D3R et de DAT et l'anhédonie, chez des patients dépressifs majeurs (Sarchiapone et al., 2006 ; Peciña et al., 2017). De plus, une corrélation entre la gravité des symptômes dépressifs et l'ampleur des effets positifs d'une administration d'amphétamine, augmentant la disponibilité de dopamine, a été mise en évidence chez des sujets présentant une dépression majeure (Tremblay et al., 2002).

Chez les patients bipolaires, un dysfonctionnement de la signalisation dopaminergique caractérisé par une hyperdopaminergie au sein du striatum pourrait être à l'origine des phases maniaques (Whitton et al., 2015). En accord avec cette hypothèse, l'administration d'agonistes dopaminergiques chez des sujets sains induit un comportement maniaque (Jacobs et al., 1986), et exacerbe les troubles impulsifs chez des individus bipolaires (Burdick et al., 2014). De plus, des études de neuroimagerie ont montré une activité anormalement élevée du NAc pendant l'anticipation et la consommation d'une récompense (Caseras et al., 2013) et lors de la présentation de stimuli prédictifs de la récompense (Mason et al., 2014) chez des sujets avec des troubles bipolaires (Whitton et al., 2015). Une étude translationnelle suggère que l'augmentation de la biodisponibilité de la dopamine dans le NAc serait due à une diminution de la disponibilité du transporteur DAT, entraînant une augmentation des niveaux de dopamine extracellulaire (Van Enkhuizen et al., 2014). Ceci a également été rapporté au niveau du dSTR chez des sujets bipolaires (Arnand et al., 2011). Une plus grande signalisation et disponibilité des récepteurs D2R/D3R a aussi été décrite dans la bipolarité (Ashok et al., 2017). Cette hyperactivité dopaminergique du NAc a été bien décrite lors des phases maniaques des patients bipolaires. En revanche, les phases dépressives seraient plutôt caractérisées par une hypofonction dopaminergique, comme suggérée par l'amélioration des symptômes dépressifs des patients bipolaires avec des agonistes dopaminergiques (Ashok et al., 2017). D'autres études mettent en évidence des altérations morphologiques dans le trouble bipolaire, soit de la taille (Strakowski et al., 2002) ou de la forme (Hwang et al., 2006) des ganglions de la base (Ditcher et al., 2012).

Comme l'ont montré Volkow et al. (2011), lors des troubles d'abus de substance, les substances addictives exercent leurs effets renforçant par le biais d'une augmentation brusque et transitoire de la dopamine extracellulaire dans le NAc (Volkow et al., 2011). Par ailleurs, une hypoactivité dopaminergique dans le NAc serait un marqueur prédictif d'un risque accru de développer une addiction (Casey et al., 2014). En effet, une diminution de la disponibilité du récepteur D2R et une réduction de la libération de dopamine chez des individus toxicomanes ont été mises en évidence dans le NAc (Trifilieff et Martinez, 2014) et ceci semble persister après la rémission (Volkow et al., 1990). Cette diminution du récepteur D2R serait notamment responsable de la présence d'un comportement impulsif chez les sujets addictifs (Trifilieff et al., 2017 ; Volkow et Baler, 2015).

De nombreuses études ont aussi mis en évidence une implication de la transmission dopaminergique dans la pathologie du TDAH. Des méta-analyses ont trouvé des associations cohérentes entre le TDAH et des polymorphismes de plusieurs gènes candidats impliqués dans la transmission dopaminergique, y compris les gènes de DAT, du D4R et du D5R (Gizer et al., 2009 ; Khan et al., 2006). Des études d'IRMf ont montré une hypoactivité du NAc pendant l'anticipation d'une récompense (Carmona et al., 2011 ; Plichta et al., 2009 ; Scheres et al., 2007 ; Strohle et al., 2008 ; Luman et al., 2010), particulièrement chez les sujets non traités (Demurie et al., 2011) et ceux présentant un

polymorphisme de DAT (Hahn et al., 2011). De manière intéressante, une corrélation négative entre l'activation du NAc et la sévérité des symptômes du TDAH a été rapportée (Stark et al., 2011 ; Dichter et al., 2012). Des études d'imagerie moléculaire suggèrent que l'hypoactivité du NAc dans le TDAH serait liée à une altération de la transmission dopaminergique. Ainsi, les enfants avec TDAH ont une liaison dopaminergique à DAT et/ou aux D2R/D3R plus faible, dans le NAc et le dSTR (Volkow et al., 2009). Les niveaux de dopamine tonique et phasique se sont également avérés plus faibles chez les personnes atteintes de TDAH (Madras et al., 2005) et une densité du transporteur DAT plus élevée dans le NAc (Dougherty et al., 1999a ; Krause et al., 2000). Une autre preuve de l'implication d'altérations dopaminergiques dans la pathologie du TDAH est que les psychostimulants comme l'amphétamine ou le méthylphénidate, connus pour augmenter la concentration de dopamine dans la fente synaptique, sont prescrits en clinique pour lutter contre les troubles impulsifs (Safer et al., 1996).

Une hypothèse dopaminergique des troubles du spectre autistique a émergé ces dernières années (Paval, 2017 ; Dichter et al., 2012). Ainsi, les sujets autistes présentent des altérations de la signalisation dopaminergique mésolimbique, avec une réduction de l'activation du NAc pour des récompenses non sociales ou sociales (Scott-van Zeeland et al., 2010 ; Dichter et al., 2012 ; Paval, 2017). De plus, chez des sujets autistes, un polymorphisme du gène du D3R a été associé à un volume striatal plus important et à la sévérité du comportement stéréotypé (Staal et al., 2015). De même, des polymorphismes du D4R et de DAT ont été associés à des comportements répétitifs chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique (Gadow et al., 2010 ; Paval, 2017). Des agonistes dopaminergiques des récepteurs D2R/D3R sont notamment utilisés en clinique pour traiter certains aspects comportementaux de l'autisme (Paval, 2017).

~

L'ensemble de ces études laisse apercevoir un endophénotype commun à ces pathologies psychiatriques neurodéveloppementales, caractérisé par des altérations de la transmission dopaminergique mésolimbique, participant à la symptomatologie, motivationnelle et impulsive, retrouvée dans ces mêmes pathologies. Comme nous l'avons vu plus tôt dans ce manuscrit, certaines de ces pathologies psychiatriques étaient associées à des altérations de la signalisation des rétinoïdes. Les mécanismes par lesquels des altérations de la signalisation des rétinoïdes entraîneraient une vulnérabilité pour le développement des symptômes psychiatriques ne sont pas identifiés. Cependant, des acteurs clés de la signalisation des rétinoïdes sont retrouvés au niveau des voies de signalisation dopaminergique dans le striatum et le mésencéphale, suggérant que l'AR jouerait un rôle important sur la signalisation et la fonctionnalité de ce système neuromodulateur au niveau striatal. Nous allons donc décrire dans le prochain chapitre, les preuves de l'implication de la signalisation de l'AR dans le développement et le maintien de la transmission dopaminergique au sein du striatum.

Chapitre 3. La signalisation des rétinoides au cœur du striatum et de la transmission dopaminergique.

I. Le rôle des rétinoides dans le développement et le maintien de la transmission dopaminergique au sein du striatum

1. Développement du système dopaminergique au sein du striatum

Lors du développement embryonnaire du système nerveux central, une régionalisation se met en place le long du tube neural. Ainsi, le tube neural se divise en télencéphale, mésencéphale, rhombencéphale et moelle épinière selon l'axe antéro-postérieur ou rostro-caudal. Selon l'axe dorso-ventral, il se sépare en plaque du plancher, en lame basale, en lame alaire et en plaque du toit (Islam et al., 2021).

1.1. Le développement du striatum

Le dSTR dérive du télencéphale ventral embryonnaire qui contient l'éminence ganglionnaire. Cette région se divise en trois sous-régions : latérale, médiale et caudale. La région médiale (MGE) est associée à la production des interneurons du striatum, tandis que l'éminence ganglionnaire latérale (LGE) est responsable de la production des MSN (Olsson et al., 1998). La LGE se forme au jour embryonnaire 9,5 (E9,5) et est une zone de neurogenèse intense (Lebouc et al., 2020). La LGE se subdivise en trois zones : (1) la zone ventriculaire (VZ), (2) la zone sous-ventriculaire (SVZ) et (3) la zone du manteau (MZ) (Lebouc et al., 2020). La LGE possède un pool de cellules progénitrices épithéliales neurales au niveau de la VZ. Ces cellules vont rapidement (vers E10) donner naissance à d'autres cellules, les cellules gliales radiales qui envoient des projections dans la SVZ de la LGE. Ce sont ces cellules gliales radiales qui sont à l'origine des MSN (Sousa et Fishell, 2010 ; Lebouc et al., 2020). Ces cellules gliales radiales se différencient ensuite, de manière séquentielle, en deux sous-populations distinctes de cellules progénitrices, au cours de la neurogenèse striatale, d'abord en cellules apicales (de E10 à E14) puis en cellules basales (de E12,5 à E18) à l'origine de la formation des MSN des striosomes et de la matrice, respectivement (Pilz et al., 2013 ; Turrero Garcia et Harwell, 2017 ; Kelly et al., 2018 ; Lebouc et al., 2020). En parallèle, de nombreux programmes transcriptomiques sont activés dans ces cellules progénitrices pour induire la spécification neuronale en D1- ou D2-MSN (Lebouc et al., 2020). Après leur spécification dans la zone sous-ventriculaire de la LGE, les D1 et D2-MSN migrent vers la MZ pour ensuite former l'architecture cellulaire du striatum (Lebouc et al., 2020).

Les mécanismes conduisant à la formation de l'architecture du NAc sont bien moins connus. En effet, on ne sait pas si les neurones du dSTR et du NAc proviennent d'un pool de cellules progénitrices commun ou de lignées cellulaires différentes (Lebouc et al., 2020). Il a été montré que les neurones du dSTR et du NAc sont produits sensiblement en même temps, entre E13 et P3 (jour postnatal 3) et E15 et P3, respectivement (Bayer, 1984 ; Bayer et Altman, 1987).

Après la prolifération et la migration embryonnaires des MSN, la période postnatale va être cruciale pour l'établissement de la connectivité striatale, ainsi que pour la maturation de MSN (Lebouc et al., 2020). Au cours de la première semaine postnatale, les MSN présentent un phénotype immature caractérisé par l'absence d'épines dendritiques et la présence de varicosités dendritiques (Sharpe et Tepper, 1998). Ils présentent aussi une hyperexcitabilité intrinsèque, cruciale pour le développement et la croissance neuronale et la formation des synapses (Lebouc et al., 2020). À partir de la seconde semaine postnatale, les MSN vont connaître un développement de l'arborescence dendritique et la formation d'épines dendritiques, dont la densité va augmenter progressivement entre P10 et P12 (Lebouc et al., 2020). Les MSN vont aussi subir une maturation progressive de leurs propriétés électrophysiologiques avec notamment une diminution progressive de leur excitabilité intrinsèque (Lebouc et al., 2020). À la fin de la quatrième semaine postnatale, vers P28, les MSN ont des propriétés électrophysiologiques et morphologiques qui ressemblent à celles des neurones adultes. À P35 le striatum apparaît complètement mature (Krajeski et al., 2019 ; Lebouc et al., 2020). La maturation postnatale des MSN est notamment fortement liée à l'établissement des afférences dopaminergiques qui arrivent sur le striatum.

1.2. Le développement du système dopaminergique

Les neurones dopaminergiques dérivent du mésencéphale à partir de cellules progénitrices localisées dans la plaque du plancher (Islam et al., 2021). Plus précisément, c'est au niveau de la jointure entre le mésencéphale et le rhombencéphale, dans la zone ventriculaire (VZ) que les précurseurs dopaminergiques vont voir le jour (Islam et al., 2021). Les premières cellules dopaminergiques apparaissent chez la souris environ vers E10 jusqu'à E14,5 avec un pic autour de E12,5 (Prakash et Wurst, 2006 ; Islam et al., 2021). L'expression de la TH est observée pour la première fois entre E10 et E10,5 (Islam et al., 2021). De manière intéressante, les sous-populations spécifiques de neurones dopaminergiques du mésencéphale diffèrent dans leur date de naissance. Ainsi, chez la souris, le pic de production de neurones dopaminergiques est à E10,5 pour les neurones de la SNc, tandis qu'il est à E11.5 pour ceux de l'ATV (Bayer et al., 1995 ; Bye et al., 2012 ; Islam et al., 2021). Cette différence temporelle, dans le développement du système dopaminergique chez les rongeurs et les primates, est similaire, avec des variations au niveau chronologique compte tenu de la différence dans leur durée de gestation respective (Islam et al., 2021). La maturation des cellules dopaminergiques est marquée par

l'expression de marqueurs synaptiques, comme la TH, mais aussi VMAT2, DAT et le D2R. Chez la souris, les neurones dopaminergiques ont fini leur maturation à E16 (Bayer et al., 1995). Dès l'expression de la TH par les cellules dopaminergiques, celles-ci commencent à développer des axones et des dendrites (Prakash et Wurst, 2006) et commencent à étendre leurs axones entre E11 et E12 (Islam et al., 2021). Les premières fibres sont ainsi observées vers E14 au niveau du dSTR et du NAc et vers E18,5 au niveau du PFC (Voorn et al., 1988 ; Kolk et al., 2009). De manière intéressante, les axones des neurones dopaminergiques embryonnaires de l'ATV et la SNc ne montrent pas de préférence pour le dSTR, le NAc ou le PFC. Cette spécificité topographique des voies dopaminergiques observée chez l'adulte, est obtenue à la fin du développement embryonnaire et au début du développement postnatal, grâce à un élagage spécifique et des facteurs de guidage (Hu et al., 2004). L'élagage (« pruning ») est nécessaire à l'élimination des connexions neuronales immatures afin d'assurer la formation d'un circuit fonctionnel (Van der Heuvel et Pasterkamp, 2008). Concernant les facteurs de guidage, ce sont des molécules libérées par les cellules des structures ciblées par les projections (striatum, PFC) et qui vont interagir avec des récepteurs spécifiques exprimés au niveau des fibres dopaminergiques, qui vont avoir des effets chémo-attracteur ou chémo-répulsif. Ainsi, les molécules de la famille des éphrines sont impliquées dans la mise en place de l'innervation dopaminergique nigrostriée et mésolimbique (Hu et al., 2004 ; Sun et al., 2010). L'établissement de la mise en place des voies dopaminergiques mésocorticale et mésolimbique impliquerait le facteur Netrin-1 et son récepteur DCC (Delated in colorectal cancer receptor), ainsi que la famille des sémaphorines (Kolk et al., 2009 ; Flores, 2011).

Le système dopaminergique n'est pas totalement mature à la naissance et continue de se développer au cours de la vie postnatale, cependant, les processus de maturation du système dopaminergique postnataux restent majoritairement inconnus. L'arborisation dendritique est déjà bien établie à P0 et la morphologie des neurones semble rester stable après la naissance (Islam et al., 2021). Des études ont montré que seul le volume du soma et la longueur des dendrites continuent de croître jusqu'à P14 environ (Antonopoulos et al., 2002). De plus, une augmentation de la proportion de varicosités dopaminergiques formant des synapses dans le striatum a été observée jusqu'à P7 dans le dSTR et P14 dans le NAc (Antonopoulos et al., 2002).

2. Rôles de la signalisation des rétinoides dans le développement de la transmission dopaminergique au sein du striatum

2.1. L'expression des rétinoides dans le striatum et le système dopaminergique

Comme nous l'avons décrit précédemment dans ce manuscrit, la plus grande concentration d'AR cérébral est retrouvée au niveau du striatum (Kane et al., 2005) ([Tableau 3](#)). Dans le cerveau adulte,

les enzymes de synthèse de l'AR, dont l'ALDH1A1, sont également fortement exprimées dans cette structure cérébrale. Des analyses immunohistochimiques dans le striatum adulte murin montrent une expression de ALDH1A1 dans le soma et les terminaisons synaptiques (McCaffery et Drager, 1994 ; Zetterström et al., 1999). Les corps cellulaires à l'origine de ces terminaisons sont situés dans la SNc et l'ATV. Le double marquage avec un anticorps anti-TH ou l'utilisation de traceur rétrograde ont révélé la présence de l'ALDH1A1 dans une sous-population de neurones dopaminergiques, majoritairement dans la SNc, avec une proportion plus faible dans l'ATV (McCaffery et Drager, 1994 ; Poulin et al., 2018). Ces fibres dopaminergiques ALDH1A1 positives sont plus denses dans les parties les plus rostrales et dorsales du striatum, la densité diminuant progressivement dans les parties plus ventrales. Dans le contexte de la transmission mésolimbique seul le « shell » du NAc reçoit une forte afférence de fibres ALDH1A1+ provenant de l'ATV (**Figure 18**) (Poulin et al., 2018). Dans le système nerveux en développement, l'expression de ALDH1A1 dans les neurones dopaminergiques a également été observée, corrélée avec les niveaux d'AR qui sont bien plus élevés pendant le stade embryonnaire que dans le système nerveux adulte (McCaffery et Drager, 1994 ; Ruberte et al., 1993). En dehors des neurones dopaminergiques, c'est l'isoforme ALDH1A2 qui est majoritairement exprimée au niveau cérébral (Goodman et al., 2012).

Les protéines de transport du rétinol et de l'AR sont également exprimées dans le système dopaminergique. Le striatum et le NAc expriment CRBPI et CRABPI, mais seul CRABPI est détecté au niveau de la SNc (Zetterström et al., 1994 ; 1999). Cependant il est à noter que l'expression de CRABP1 au niveau du striatum serait restreinte aux neurones cholinergiques.

De plus, le striatum est également la structure cérébrale la plus abondante en récepteurs nucléaires des rétinoïdes, plus particulièrement les isoformes RAR β et RXR γ (Krezel et al., 1999) (**Tableau 5**). À la naissance, RAR β est fortement exprimé dans le striatum et le NAc. Pendant le développement postnatal, l'expression de ce récepteur diminue progressivement mais de nombreux neurones RAR β + sont tout de même retrouvés dans cette région chez l'adulte. L'expression de RXR γ est aussi très importante dans les zones innervées par la dopamine, que sont le dSTR et le NAc, pendant le développement cérébral. L'expression de RXR γ dans le striatum suit un gradient latéro-médial avec une abondance plus élevée dans la partie latérale par rapport aux parties plus médianes. Ce même paradigme d'expression est conservé à l'âge adulte. La plupart des neurones striataux exprimant RAR β et RXR γ sont les neurones épineux moyens (Ruberte et al., 1993 ; Dollé et al., 1994 ; Zetterström et al., 1999 ; Krezel et al., 1999). De manière intéressante, RAR β et RXR γ sont présents dans le striatum mais absents du mésencéphale (SNc, ATV), dans lequel il a pourtant été constaté que RAR β était exprimé avant et peu après la naissance (Yamagata et al., 1994 ; Krezel et al., 1999). Ces différences de distribution des récepteurs des rétinoïdes dans le cerveau en fonction du stade pré- ou postnatal

suggèrent un rôle de la signalisation des rétinoïdes dans le développement et la maturation des différents acteurs du système dopaminergique (Krezel et al., 1999).

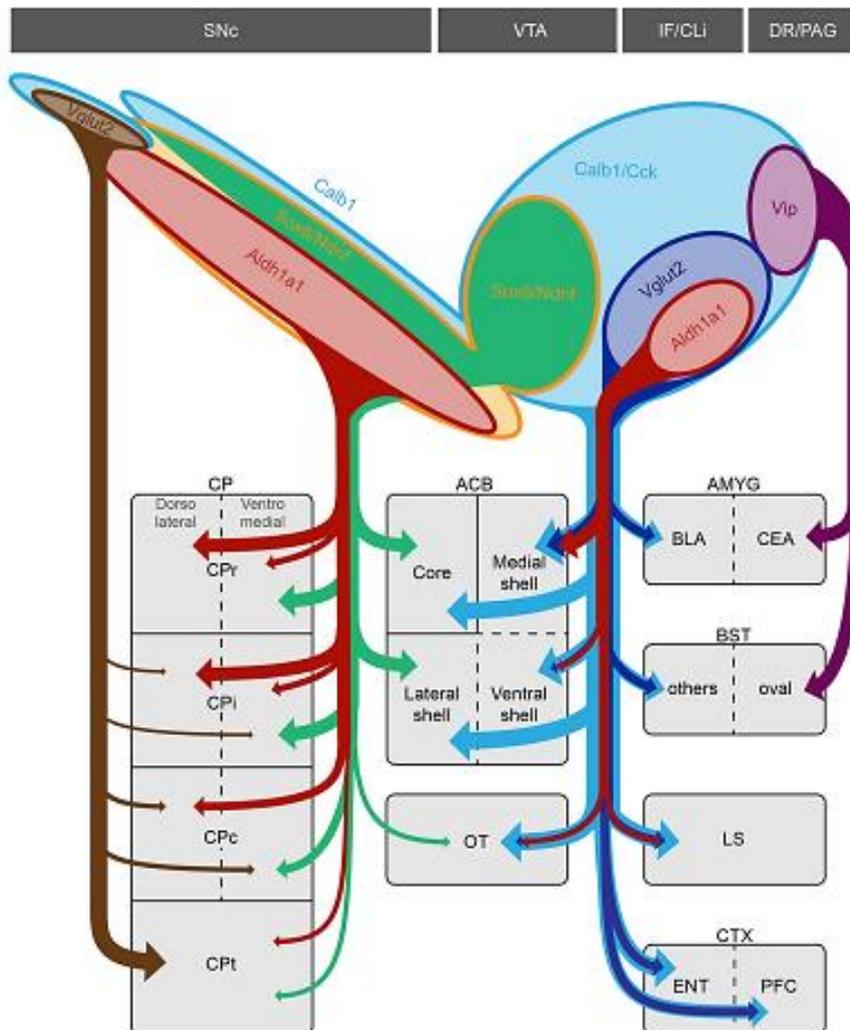


Figure 18. Projections sur leurs régions cibles des différents sous-types de neurones dopaminergiques du mésencéphale (Poulin et al., 2018). SNc : substance noire compacte, VTA : aire tegmentale ventrale, IF : noyau interfasciculaire, CLi : noyau linéaire caudal, DR : noyau du raphé dorsal, PAG : substance grise périaqueducule, Vglut2 : transporteur vésiculaire du glutamate 2, Calb1 : calbindine, Sox6 : SRY-box transcription factor 6, Ndnf : neuron derived neurotrophic factor, ALDH1A1 : aldéhyde déshydrogénase 1A1, Cck : cholécystokinine, Vip : vasoactive intestinal polypeptide, CP : noyau caudé putamen, CPPr : noyau caudé putamen rostral, Cpi : noyau caudé putamen intermédiaire, CPc : noyau caudé putamen caudal, CPT : queue du noyau caudé putamen, ABC : noyau accumbens, OT : tubercule olfactif, AMYG : amygdale, BLA : amygdale basolatérale, CEA : amygdale centrale, BST : noyau du lit de la strie terminale, LS : septum latéral, CTX : cortex, ENT : cortex entorhinal, PFC : cortex préfrontal.

2.2. Rôles des rétinoïdes dans le développement de la transmission dopaminergique dans le striatum

L'importante activité de la voie de signalisation des rétinoïdes dans les structures dopaminosensibles (dSTR, NAc) et dopaminergiques (SNc, ATV) suggérait leur forte implication dans le développement et le maintien à l'âge adulte des voies de transmission dopaminergiques nigrostriée et mésolimbique.

2.2.1. Rôles de la signalisation de l'acide rétinoïque dans le développement des neurones dopaminosensibles du striatum

Pendant le développement, la signalisation des rétinoïdes est déterminante pour la neurogenèse et la différenciation de neurones du striatum. En effet, la signalisation de l'AR dans le striatum en développement contrôle la différenciation des MSN GABAergiques. Des souris transgéniques *ALDH1A3^{-/-}* montrent que l'AR est requise pour stimuler la différenciation des MSN dans la LGE (Molero et al., 2009), en induisant l'expression de *Gad65/67* nécessaire à la synthèse du GABA (Wang et Liu, 2005 ; Chatzi et al., 2011). Une étude utilisant l'ablation génétique ciblée de *RAR β* chez la souris a également montré que l'expression de ce récepteur est nécessaire pour la différenciation des neurones D1-MSN dans la LGE (Rataj-Baniowska et al., 2015) et pour la neurogenèse des neurones des striosomes (Liao et al., 2008). L'implication de l'enzyme de synthèse de l'AR, *ALDH1A1* a aussi été montrée comme nécessaire pour la cytoarchitecture striosome / matrice du striatum (Pan et al., 2019). De plus, une étape de la maturation des MSN est l'expression de la protéine de signalisation *DARPP-32*, dont l'expression est également sous contrôle indirect de l'AR. En effet, en régulant la voie *TrkB / BDNF*, l'AR permettait de réguler l'expression de *DARPP-32* au travers du *BDNF* (Brain-derived Neurotrophic Factor) (Wang et Liu, 2005 ; Pedrini et al., 2008).

Une étude récente sur un modèle de cellule souche embryonnaire a montré que la différenciation des cellules peut suivre une « voie » striatale ou dopaminergique en fonction des sous-types de *RAR* qui sont activés. Tandis que *RAR γ* serait fonctionnellement prédominant dans le contrôle de la différenciation en D2-MSN GABAergique, l'isotype *RAR α* favorise la différenciation d'une sous-population de neurones dopaminergiques qui expriment la *TH* et *DAT*. Il est intéressant de noter que ces neurones correspondraient à la faible proportion (10%) de neurones dopaminergiques GABAergiques qui expriment également *Gad65/67* (Podlesny-Drabiniok et al., 2017). Ainsi, ces données suggèrent une implication de la signalisation de l'AR également dans le développement des neurones dopaminergiques.

2.2.2. Rôles de la signalisation de l'acide rétinoïque dans le développement des neurones dopaminergiques du mésencéphale

La signalisation de l'AR est donc également impliquée dans la différenciation des neurones dopaminergiques du mésencéphale. Le facteur de transcription Pitx3 (Paired like homeodomain 3) est critique pour la différenciation des neurones dopaminergiques du mésencéphale et plus majoritairement ceux de la SNc (Rieger et al., 2001 ; Semina et al., 2000 ; Hwang et al., 2003 ; Nunes et al., 2003 ; Van Den Munckhof et al., 2003 ; Veenvliet et Smidt, 2014). De manière intéressante, l'AR stimule l'expression de Pitx3 qui agirait sur la différenciation neuronale en induisant l'expression de l'ALDH1A1, de façon directe en se fixant au niveau de son promoteur (Jacobs et al., 2007). La signalisation de l'AR médiée par Pitx3 serait particulièrement importante pour l'expression de la TH dans les neurones dopaminergiques au cours du développement (Jacobs et al., 2007 ; Jacobs et al., 2011 ; Veenvliet et Smidt, 2014). La différenciation des neurones dopaminergiques est également dépendante de l'expression de NURR1 (Nuclear receptor related 1 protein), un récepteur nucléaire orphelin (Zetterström et al., 1997). En outre, l'activité de NURR1 nécessite son hétérodimérisation avec les RXR (Dong et al., 2016). Ainsi, avec Pitx3, l'hétérodimère NURR1-RXR est également impliqué dans la régulation de l'expression de l'ALDH1A1 dans les neurones dopaminergiques (Wallen et al., 1999). Ces données suggèrent un rôle critique de la signalisation de l'AR médiée par NURR1/Pitx3 pour la différenciation et le maintien des neurones dopaminergiques de la SNc et de l'ATV. Cette hétérodimérisation NURR1-RXR est également impliquée dans la prévention de la dégénérescence des neurones dopaminergiques, comme démontré sur des modèles murins de la maladie de Parkinson (Spathis et al., 2017).

Enfin, d'autres études *in vitro* confirment le rôle de l'AR dans le développement des neurones dopaminergiques. En effet, l'AR induit la différenciation cellulaire d'une lignée de cellules embryonnaires dopaminergiques dérivant du mésencéphale ventral (Castro et al., 2001), et promeut la différenciation en un phénotype dopaminergique d'une lignée de cellule humaine de neuroblastome (Korecka et al., 2013), notamment via l'activation de ces récepteurs nucléaires RAR (Jeong et al., 2006 ; Veenvliet et Smidt, 2014).

II. Altérations de la signalisation des rétinoïdes et conséquences sur l'intégrité de la transmission dopaminergique dans le striatum

1. Altération de la voie de signalisation des rétinoïdes par invalidation génétique des récepteurs nucléaires et enzymes de synthèse de l'AR

Les premières études mettant en évidence une implication des rétinoïdes dans la physiologie des voies nigrostriée et mésolimbique portent sur l'effet de l'ablation génétique des récepteurs RAR et RXR chez la souris. L'étude de Krezel et al. (1998) a montré que des souris avec un double KO constitutif pour les récepteurs RAR β -RXR β , RAR β -RXR γ et RXR β -RXR γ présentent des altérations locomotrices dans les tests de l'open field et du rotarod. Les simples mutants RAR β et RXR γ présentent également des déficits dans le test du rotarod et de l'open field, respectivement, tandis que les fonctions motrices des souris RXR β ^{-/-} ne sont altérées ni dans l'un ni dans l'autre. Sur la base de ces résultats, l'hétérodimère RAR β -RXR γ semble être l'unité fonctionnelle impliquée dans le contrôle de la locomotion et que RXR γ et RXR β sont fonctionnellement redondants. Dans cette même étude, les mêmes souris doubles mutantes (RAR β -RXR β , RAR β -RXR γ et RXR β -RXR γ), mais pas les simples KO, présentent une diminution de 30 à 40% de l'expression des ARNm de D1R et D2R dans le striatum. Cette diminution est très marquée dans la région ventromédiale, incluant le « core » et le « shell » du NAc, tandis que le striatum ventrolatéral et dorsolatéral ne semble pas affecté. Dans cette même étude, l'analyse de l'hyperlocomotion induite par la cocaïne a été utilisée pour évaluer l'intégrité des voies dopaminergiques dans le système mésolimbique. Ainsi, aucun effet de cette drogue sur la locomotion n'a été observé chez les souris doubles KO comparés aux mêmes animaux traités avec du salin. Dans l'ensemble, cette étude pionnière démontre l'implication des rétinoïdes dans le contrôle de la fonctionnalité de la transmission dopaminergique au sein du striatum (Krezel et al., 1998). Des altérations locomotrices sont aussi observées chez des souris RAR β KO associées à une diminution des neurones exprimant DARPP-32, dans le striatum, dont l'expression est sous contrôle de l'AR (Liao et al., 2008 ; Wang et Liu, 2005 ; Pedrini et al., 2008). Dans une autre étude, des simples KO RXR γ ^{-/-} présentent un défaut de la réponse cataleptique suite à l'administration d'un antagoniste du récepteur D2R (Saga et al., 1999). Krzyzosiak et al. (2010) ont étudié le rôle des rétinoïdes dans le contrôle des comportements affectifs et de la signalisation dopaminergique. Ainsi, des souris RXR γ ^{-/-} présentent un comportement de type dépressif dans le test de nage forcée et une anhédonie dans le test de préférence au sucrose. Ces altérations comportementales sont associées à une diminution de 32% de l'expression du récepteur dopaminergique D2R dans le « shell », tandis que le dSTR n'est pas affecté. L'injection d'un virus rétablissant l'expression du récepteur RXR γ ou du récepteur D2R spécifiquement dans le « shell » du NAc permet de restaurer ces altérations, apportant la preuve causale de

l'implication de RXR γ dans le contrôle des comportements affectifs via la modulation de la transmission dopaminergique mésolimbique (Krzyzosiak et al., 2010).

Ces données s'expliquent notamment par le fait que l'AR régule l'expression de manière directe ou indirecte de nombreux gènes impliqués dans la transduction du signal dopaminergique. En effet, le récepteur D2R est une cible directe de l'AR via la présence d'une séquence RARE dans son promoteur, spécifique d'un hétérodimère RAR-RXR (Valdenaire et al., 1994 ; Samad et al., 1997 ; Goodman et al., 1998). De manière intéressante, le blocage de la signalisation dopaminergique du D2R chez le rat adulte, par un traitement à l'halopéridol, entraîne une augmentation significative des niveaux d'ARNm de RAR β et RXR γ dans le striatum (Langlois et al., 2001), démontrant un système de régulation réciproque entre les signalisations des rétinoïdes et dopaminergiques. Le récepteur D1R est également modulé par l'AR, sans toutefois posséder une séquence promotrice RARE (Krezel et al., 1998). Le facteur de transcription Meis2 pourrait être impliqué dans cette régulation indirecte du D1R par l'AR. En effet, il a été démontré que Meis2 est inductible par l'AR et que la région promotrice de D1R contient un site de liaison à Meis2 (Oulad-Abdelghani et al., 1997). L'expression du récepteur D3R semble aussi être sous contrôle de l'AR puisque des souris RAR β KO présentent des altérations de l'expression de ce récepteur dans le « shell » (Niewiadomska-Cimicka et al., 2017). Par ailleurs, cette même étude a mis en évidence la présence d'un gradient dorso-ventral d'augmentation des effets transcriptionnels de la signalisation de l'AR dans le striatum, également retrouvé dans l'étude de Krezel et al. (1998).

La délétion génétique de l'enzyme de synthèse de l'AR, ALDH1A1, démontre également son implication dans les comportements dopaminergiques dépendants. En effet, des souris ALDH1A1^{-/-} présentent des déficits locomoteurs, associés à une diminution du nombre de neurones dopaminergiques dans la SNc, ainsi qu'à une diminution des niveaux de dopamine et de DOPAC en faveur d'une augmentation du DOPAL toxique dans le striatum (Wey et al., 2012). Cette dégénérescence des neurones dopaminergiques s'expliquerait par le fait que la MAO, suite à la dégradation de la dopamine, génère du DOPAL, une molécule toxique pour les neurones dopaminergiques. En situation physiologique, l'ALDH1A1 assure la dégradation du DOPAL en DOPAC non toxique (Figure 19) (Marchitti et al., 2007 ; Marie et al., 2021). En revanche, dans le contexte des souris ALDH1A1^{-/-} la perte d'expression de cette enzyme favoriserait donc la mort des neurones dopaminergiques via une accumulation de DOPAL (Goldstein, 2020 ; Goldstein et al., 2014 ; Panneton et al., 2010 ; Marie et al., 2021). Les souris ALDH1A1^{-/-} présentent également une absence d'expression des récepteurs MOR1 dans les striosomes (Pan et al., 2019 ; Sgobio et al., 2017). Une diminution du métabolisme de la dopamine, et de sa libération, sont également observées chez ces souris KO ALDH1A1 (Anderson et al., 2011). Récemment, l'étude de Wu et al. (2019) a mis en évidence le rôle spécifique d'une sous-population de neurones dopaminergiques ALDH1A1 dans le contrôle du mouvement volontaire. Ils démontrent que l'ablation génétique ciblée de ALDH1A1, par KO inductible à l'âge adulte dans une région spécifique,

par l'injection d'un virus AAV Cre-Lox dans une sous-population de neurones dopaminergiques de la SNc, induit des altérations locomotrices dans le test du rotarod et de l'open field. Un traitement avec de la L-DOPA permet de rétablir partiellement ces déficits (Wu et al., 2019). Enfin, une autre étude a mis en évidence l'importance des neurones ALDH1A1⁺ de l'ATV (37% des neurones de l'ATV (Beier et al., 2015)) dans l'impulsivité. Dans une tâche de prise de décision basée sur le délai où les souris sont entraînées à choisir librement parmi des récompenses de tailles et de délais différents, soit une faible récompense immédiate ou une large récompense retardée, les souris ALDH1A1^{-/-} préfèrent la faible récompense immédiate caractéristique d'un comportement impulsif (Li et al., 2021). Enfin, des souris transgéniques ALDH1A3^{-/-} présentent une diminution de l'expression du récepteur D2R dans le NAc en développement (Molotkova et al., 2007).

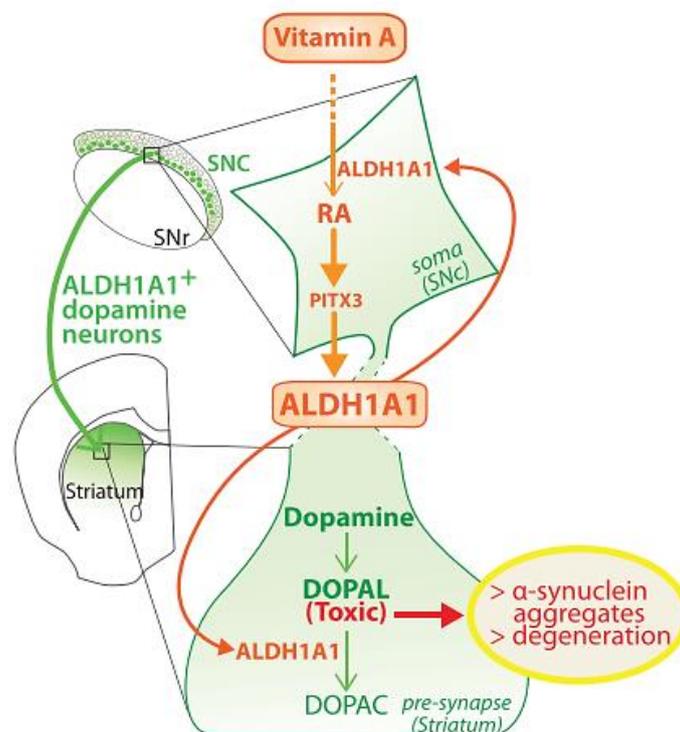


Figure 19. Représentation schématique du rôle de l'ALDH1A1 dans le maintien de l'intégrité de la voie nigrostriée (Marie et al., 2021).

2. Altération de la voie de signalisation des rétinoïdes dans le striatum par manipulations pharmacologiques et virales

L'administration d'antagonistes des récepteurs RAR permet également d'étudier les effets d'une hyposignalisation des rétinoïdes sur la transmission dopaminergique. Ainsi, l'administration chronique pendant 4 semaines de LE450, un antagoniste des récepteurs RAR (Sato et al., 2009 ; Umemiya et

al., 1997), chez la souris adulte, entraîne une diminution de l'expression de la TH dans le mésencéphale et une diminution de l'expression de D1R dans le striatum (Kitaoka et al., 2011).

Plus récemment quelques études ont commencé à utiliser des techniques de manipulation virale afin de moduler la signalisation des rétinoides dans des régions cérébrales spécifiques. Ainsi, l'augmentation de la signalisation des rétinoides dans le « shell » du NAc, suite à l'injection d'un AAV-shRNA permettant l'inhibition de CYP26B1 (enzyme de dégradation de l'AR), entraîne une augmentation de la locomotion dans l'open field, ainsi qu'une augmentation de la motivation pour l'obtention d'une récompense alimentaire dans le paradigme du conditionnement opérant (Zhang et al., 2019). À l'inverse, la diminution de la signalisation de l'AR suite à l'injection d'un AAV-shRNA permettant l'inactivation de CRABP2 (transporteur de l'AR vers le noyau), dans le « shell », entraîne une forme d'anhédonie caractérisée par une diminution de la consommation de sucrose dans le test de préférence au sucrose. Une diminution du nombre d'appui sur un levier pour obtenir une récompense alimentaire est également observée, suggérant une altération des processus motivationnels (Zhang et al., 2019). Dans une autre étude, Zhang et al. (2016) démontre que l'augmentation de la signalisation de l'AR dans le « shell » (AAV-ShRNA CYP26B1) augmente la consommation de cocaïne dans une tâche de conditionnement opérant d'auto-administration, démontrant l'implication du NAc dans le comportement addictif (Zhang et al., 2016). Ceci est en corrélation avec une étude récente de Godino et al. (2023) qui ont étudié le rôle de la signalisation de RXR α dans le NAc dans les processus addictifs. Dans une tâche d'auto-administration de cocaïne, ils ont démontré la présence d'une corrélation positive entre les niveaux de transcrits de RXR α et l'index d'addiction, suggérant que les niveaux individuels de RXR α dans le NAc pourraient influencer la sévérité des comportements de type addictif, probablement en contribuant à la régulation génique induite par la cocaïne dans cette région du cerveau. Afin de répondre à cette hypothèse, ils ont comparé les gènes régulés par RXR α dans le NAc à ceux régulés suite à la consommation de cocaïne. Ainsi, suite à la surexpression du récepteur RXR α dans le NAc grâce à l'injection d'une AAV-RXR α , 1674 gènes ont montré être régulés par la surexpression de ce récepteur. Parmi ces gènes, 82 étaient également régulés dans le NAc suite à l'auto-administration de cocaïne, renforçant l'idée que RXR α contribue au programme transcriptionnel du NAc en réponse à la consommation de drogue. En regardant la répartition de RXR α dans le NAc, il s'avère que ce récepteur est beaucoup plus exprimé dans les D1-MSN comparé aux D2-MSN. De manière intéressante, la surexpression (AAV-RXR α) ou la sous-expression (AAV-miR-RXR α) de ce récepteur dans le NAc, module l'excitabilité intrinsèque et la fonction synaptique des deux sous-types de MSN. Dans une tâche de préférence de place conditionnée (CPP), la surexpression de RXR α augmente la préférence pour l'endroit associé à la délivrance de cocaïne avec un effet opposé suite à la sous-expression de RXR α dans le NAc. Ces effets semblent être spécifiques d'un sous-type de MSN puisque la surexpression de RXR α dans les D1-MSN augmente la CPP (endroit associé à la délivrance de la cocaïne), tandis que la surexpression

dans les D2-MSN n'a aucun effet. De plus, dans une tâche d'auto-administration de cocaïne, la surexpression de RXR α augmente la consommation totale de drogue et ces animaux montrent une augmentation de la réponse pour des faibles doses de cocaïne. L'injection d'un antagoniste de RXR α permet de rétablir ces altérations comportementales. Cette étude démontre ainsi que la signalisation médiée par RXR α dans le NAc augmente la sensibilité aux propriétés renforçantes et gratifiantes de la drogue et le ciblage de RXR α comme approche thérapeutique serait une piste intéressante pour prévenir le développement de la toxicomanie (Godino et al., 2023).

3. Modèles nutritionnels d'hyposignalisation de la voie des rétinoïdes

Des études se sont également intéressées aux effets d'une carence nutritionnelle en vitamine A pré- ou postnatale et donc à la diminution globale de la signalisation des rétinoïdes sur l'intégrité de la transmission dopaminergique et les altérations comportementales associées. Ainsi une carence en vitamine A de 24 semaines, à partir du sevrage chez le rat, entraîne des troubles moteurs dans le test du rotarod (Carta et al., 2006). De manière intéressante, ces rats présentent également une réponse comportementale différente à celle des animaux sous régime contrôle (5 UI de rétinol/ g d'aliment) lors de la stimulation de la transmission dopaminergique. En effet, l'injection d'un agoniste du récepteur D1R induit une hyperactivation chez les rats carencés tandis que l'injection d'un agoniste du récepteur D2R n'induit pas de catalepsie comme observée chez les animaux contrôles (Carta et al., 2006). Des souris adultes carencées en vitamine A pendant 4 semaines présentent aussi des altérations motrices, ainsi qu'une diminution des taux de DOPAC dans le striatum suggérant des altérations du catabolisme de la dopamine (Kitaoka et al., 2007). Récemment, une étude réalisée au sein du laboratoire de Marie et al. (2023), montre qu'une carence en vitamine A de 6 mois, débutée à l'âge adulte chez le rat, entraîne une diminution de l'expression de RAR β et RXR γ dans le dSTR, associée à des altérations des processus locomoteurs et de la motricité fine. Cependant, dans cette étude, le système dopaminergique, en particulier la voie nigrostriée, ne semble pas sensible à une carence en vitamine A débutée à l'âge adulte. En revanche, l'architecture du dSTR, et en particulier la proportion des striosomes par rapport à la matrice est diminuée chez les rats carencés en vitamine A.

4. Intérêts d'une supplémentation nutritionnelle en vitamine A ou d'un traitement par l'AR ?

4.1. La supplémentation en vitamine A dans les déficits cognitifs liés à l'âge

Comme précédemment cité dans ce manuscrit, l'âge est un facteur métabolique modulant le statut en vitamine A. En effet, des études chez l'Homme mettent en évidence un affaïssement de la signalisation des rétinoïdes avec l'âge (Féart et al., 2005 ; Brtko et al., 2007 ; Kocelak et al., 2018), étant à l'origine des déficits mnésiques liés à l'âge et à certaines situations physiopathologiques comme la maladie

d'Alzheimer (Woloszynowska-Fraser et al., 2020). Des études cliniques suggèrent notamment que le rétinol plasmatique serait un bon marqueur des troubles cognitifs, puisqu'une corrélation positive a été observée entre une faible concentration de rétinol plasmatique et des déficits cognitifs chez des sujets âgés (Huang et al., 2018 ; Rinaldi et al., 2003 ; Zeng et al., 2017).

En effet, en plus de réguler la différenciation neuronale pendant le développement, l'AR continue à être synthétisé en quantité importante chez l'adulte et joue un rôle important dans le cerveau mature en régulant différents aspects de la plasticité cérébrale tels que la plasticité synaptique et la neurogenèse (Shearer et al., 2012 ; Chen et al., 2014 ; Chiang et al., 1998 ; Misner et al., 2001 ; Etchamendy et al., 2003 ; Nomoto et al., 2012 ; Dumetz et al., 2020a ; Jacobs et al., 2006 ; Bonnet et al., 2008). En effet, l'AR est ainsi nécessaire à la neurogenèse, correspondant à la prolifération de nouveaux neurones fonctionnels (Lane et Bailey, 2005 ; Ming et Song, 2011). La neurogenèse a lieu au niveau de région spécifique du cerveau, telles que la zone sous-granulaire (SGZ) du gyrus denté et la zone sous-ventriculaire (SVZ) des ventricules latéraux (Ming et Song, 2011). Il a notamment été bien démontré que l'AR est nécessaire à la neurogenèse adulte au niveau du gyrus denté de l'hippocampe (Lane et Bailey, 2005 ; Jacobs et al., 2006 ; Bonhomme et al., 2014a ; Bonnet et al., 2008 ; Takahashi et al., 1999 ; Dumetz et al. 2020a ; 2020b).

La supplémentation en vitamine A ou en AR a montré des effets prometteurs dans le traitement et la prévention du déclin cognitif lié à l'âge chez le sujet âgé (Brtko et al., 2007). Ceci a aussi été mis en évidence, en particulier chez l'animal. Des études au laboratoire démontrent qu'un modèle de carence en vitamine A postnatale mimant l'hyposignalisation induite par le vieillissement, entraîne une altération de la neurogenèse hippocampique et une diminution de l'arborisation dendritique des neurones pyramidaux de l'hippocampe (Bonnet et al., 2008 ; Bonhomme et al., 2014a ; 2014b ; Dumetz et al. 2020a ; 2020b). De manière intéressante, ces altérations sont supprimées par une supplémentation en vitamine A ou un traitement par l'AR (Bonnet et al., 2008 ; Bonhomme et al., 2014a ; 2014b ; Dumetz et al. 2020a ; 2020b). De plus, des études menées chez l'animal âgé révèlent qu'une supplémentation nutritionnelle en vitamine A (Touyarot et al., 2013 ; Dumetz et al., 2020b ; Mingaud et al., 2008 ; Bonhomme et al., 2014b) ou un traitement par l'AR (Enderlin et al., 1997a ; 1997b ; Etchamendy et al., 2001) prévient ou améliore les déficits mnésiques en modulant l'expression de gènes impliqués dans les processus de plasticité synaptique et de neurogenèse hippocampique, et en préservant l'intégrité de la morphologie neuronale dans l'hippocampe. Il s'avère même que la supplémentation nutritionnelle en vitamine A serait plus efficace qu'une supplémentation en AR (Mingaud et al., 2008). Enfin, un certain nombre d'études ont aussi rapporté les effets bénéfiques d'une stimulation de la voie de signalisation des rétinoïdes dans le cadre des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (Woloszynowska-Fraser et al., 2020 ; Biyong et al., 2021).

4.2. La supplémentation en vitamine A dans la maladie de Parkinson

Quelques études font état de preuves de l'intérêt de cibler la signalisation des rétinoïdes comme stratégies thérapeutiques ou préventives de la maladie de Parkinson, qui se caractérise par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc. Un pré-traitement avec de l'AR 9-*cis* (Yin et al., 2012), ou l'injection dans le striatum de nanoparticules contenant de l'AR (Esteves et al., 2015), réduit la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc, dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson. De manière similaire, une injection intrapéritonéale de manière chronique d'un ligand activateur des RXR diminue les altérations motrices et la perte des corps cellulaires et des terminales dopaminergiques dans la SNc et le striatum, respectivement (Spathis et al., 2017). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'AR est un puissant mitogène pour les cellules progénitrices de la SVZ des ventricules latéraux (Wang et al., 2005). Dans ce contexte, étant donné la proximité de la SVZ avec le striatum, dans des modèles de rongeurs de la maladie de Parkinson, l'AR pourrait être un facteur neurotrophique thérapeutique pour stimuler la neurogénèse au niveau de la SVZ afin de recruter des nouveaux neurones pour pallier la neurodégénérescence (Nasrolahi et al., 2018).

Concernant les interventions nutritionnelles, une supplémentation nutritionnelle (30 UI de rétinol / g d'aliment) préventive de 4 semaines avant l'injection de 6-OHDA dans la SNc, permet de limiter les altérations locomotrices chez les rats 6-OHDA (Kunzler et al., 2019). Une étude conduite au laboratoire a aussi montré des effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine A dans le cadre de la maladie de Parkinson. Dans cette étude de Marie et al. (2022), une supplémentation en vitamine A (20 UI) de 8 semaines, chez des rats rendus parkinsoniens par une injection de 6-OHDA, permet d'améliorer les déficits moteurs et de restaurer l'expression du D2R dans le striatum. Ceci suggère qu'une supplémentation en vitamine A pourrait être envisagée comme une approche préventive bénéfique pour la maladie de Parkinson (Marie et al., 2022). De plus, une supplémentation en vitamine A (20 UI) de 6 semaines après 20 semaines de régime carencé (0,4 UI) permet de prévenir les altérations de la motricité fine induites par la carence et de rétablir la cytoarchitecture du striatum (Marie et al., 2023).

4.3. La supplémentation en vitamine A dans les maladies psychiatriques neurodéveloppementales

Quelques études font également état de l'intérêt d'une supplémentation en vitamine A, ou de cibler la signalisation des rétinoïdes, comme traitement de certaines pathologies psychiatriques neurodéveloppementales, dont nous avons montré précédemment qu'elles étaient en partie caractérisées par des altérations de la transmission des rétinoïdes et de la transmission dopaminergique mésolimbique.

Ainsi, une étude de Guo et al. (2018) montre que le score CARS est significativement amélioré environ 6 mois après l'administration d'une dose unique de vitamine A (200 000 UI) chez des enfants autistes, en comparaison avec des enfants autistes non supplémentés. Ces résultats sont notamment associés à une augmentation des niveaux d'ARNm de RAR α et RAR γ , dans les globules blancs. Ces résultats suggèrent que la thérapie de supplémentation en vitamine A pourrait être une stratégie intéressante pour améliorer la symptomatologie autistique (Guo et al., 2018).

La signalisation des rétinoïdes a également été proposée comme une nouvelle cible pour le traitement de la schizophrénie. Le bexarotène (Targretin[®]) est un rétinoïde de troisième génération spécifique du RXR, il est connu pour être un agent antitumoral utilisé dans le traitement de certains lymphomes et cancers (Lerner et al., 2016). Dans deux études cliniques, le bexarotène a été administré comme agent adjuvant (75 mg/jour, 6 semaines) en même temps qu'un traitement antipsychotique continu, à des patients atteints de schizophrénie chronique (Lerner et al., 2008 ; 2013). Dans ces deux études, les scores totaux de l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS) se sont améliorés, les symptômes positifs ont diminué sans néanmoins d'amélioration des symptômes négatifs (Lerner et al., 2008 ; 2013 ; Woloszynowska-Fraser et al., 2020). Ces résultats montrent l'effet thérapeutique potentiel des rétinoïdes dans le traitement des troubles de la schizophrénie, cependant ces effets bénéfiques n'ont été observés qu'en présence d'un co-traitement médicamenteux, suggérant que les effets des rétinoïdes pourraient contribuer à augmenter l'efficacité des traitements antipsychotiques.

~

En conclusion, l'ensemble de ces études suggère que la vitamine A, par l'intermédiaire de son métabolite actif, l'AR, et de ses récepteurs RXR et RXR, ainsi que de son enzyme de synthèse, l'ALDH1A1, pourrait jouer un rôle dans la modulation de la transmission dopaminergique au sein du striatum et dans le maintien des comportements associés. Si un lien semble bien établi entre la voie de signalisation des rétinoïdes et le système dopaminergique, très peu d'études concerne les interventions nutritionnelles. Par ailleurs, la plupart des travaux porte principalement sur l'intégrité de la voie nigrostriée et son implication de la fonction locomotrice. Ainsi, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'implication de la voie de signalisation des rétinoïdes dans l'intégrité des comportements dépendants de la transmission dopaminergique mésolimbique, qui sont particulièrement altérés dans certaines pathologies psychiatriques d'origine neurodéveloppementale.

HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS

La vitamine A, qui est exclusivement apportée par l'alimentation, va jouer un rôle important via son métabolite actif, l'AR, dans les processus physiologiques comme le développement cérébral et les fonctions cognitives chez l'adulte. En effet, en se fixant sur ses récepteurs nucléaires les RAR et RXR, l'AR est capable de réguler l'expression de nombreux gènes notamment au niveau de structures cérébrales, comme le striatum, où les acteurs de la signalisation des rétinoïdes sont fortement exprimés. L'idée que le statut vitaminique A de la mère puisse affecter le développement cérébral et avoir un impact à long terme sur les processus neurobiologiques de la descendance est tout à fait originale. En effet, quelques études cliniques et épidémiologiques mettent en avant un lien entre des altérations du métabolisme de la vitamine A et certaines pathologies psychiatriques neurodéveloppementales comme la schizophrénie, la dépression majeure ou le TDAH, par exemple. En revanche, les mécanismes sous-jacents restent à mettre en évidence. Dans ce contexte, la transmission dopaminergique au sein du striatum présente un intérêt majeur. En effet, des troubles motivationnels et impulsifs dépendants de la transmission dopaminergique mésolimbique, où les neurones dopaminergiques de l'ATV libèrent la dopamine dans la partie ventrale du striatum, le NAC, ont été mis en évidence dans ces pathologies psychiatriques. De manière intéressante, de nombreuses études démontrent un rôle crucial de l'AR dans le développement et le maintien de la transmission dopaminergique au sein du striatum. En effet, l'ablation génétique chez le rongeur de certains récepteurs nucléaires ou des enzymes de synthèse de l'AR, notamment au cours du développement, conduisent à une hyposignalisation de la voie des rétinoïdes, entraînant des altérations de la transmission dopaminergique et des comportements dépendants de ce neuromodulateur, au sein du striatum. Ceci suggère qu'une altération de la signalisation de l'AR, au cours du développement, pourrait être impliquée dans l'étiologie de ces maladies psychiatriques neurodéveloppementales. En revanche, aucune étude ne concerne à ce jour les conséquences d'une déficience nutritionnelle en vitamine A durant la gestation, sur l'intégrité de la transmission mésolimbique au sein du striatum dans le contexte de la symptomatologie de ces pathologies psychiatriques.

À partir de l'ensemble de ces données, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle un déséquilibre d'apports alimentaires en vitamine A, en particulier au cours de la gestation, induirait des altérations de la fonctionnalité de la transmission dopaminergique mésolimbique chez la descendance, et donc pourrait participer à l'étiologie de certaines pathologies psychiatriques neurodéveloppementales caractérisées par des troubles de la motivation et de l'impulsivité.

Ce projet de thèse a donc pour objectif d'étudier les conséquences à long-terme d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation, sur la modulation du métabolisme de la vitamine A et son impact sur l'intégrité et la fonctionnalité de la transmission dopaminergique mésolimbique, au sein du striatum, chez la descendance à l'âge adulte.

Pour répondre à cet objectif général, nous avons défini trois sous-objectifs au cours de cette thèse.

Objectif 1 : Etudier l'impact d'un modèle de carence en vitamine A débutée lors de la gestation chez la souris sur le métabolisme de la vitamine A de la descendance adulte en fonction du sexe.

La première partie de cette étude a permis de valider le modèle nutritionnel de carence gestationnelle en vitamine A chez la souris et d'étudier l'impact différentiel de ce régime sur le striatum dorsal (dSTR) et ventral (NAc). Ainsi, les mères reproductrices, puis la descendance, ont été nourries avec un régime contrôle (7,5 UI de rétinol/g d'aliment), subcarence (0,4 UI) ou carencé en vitamine A (0 UI). Puis nous avons étudié les effets de ces différents régimes sur le statut en vitamine A et la signalisation de l'AR, chez la descendance adulte, dans le plasma, le foie, le dSTR et le NAc en utilisant des techniques de biochimie (HPLC, ELISA) et de biologie moléculaire (RTqPCR) pour mesurer l'expression de gènes impliqués dans la signalisation des rétinoïdes.

Objectif 2 : Etudier l'impact d'une carence en vitamine A gestationnelle sur les processus motivationnels et impulsifs et sur l'intégrité de la fonctionnalité de la transmission dopaminergique au sein du striatum de la descendante adulte en fonction du sexe.

Pour évaluer la motivation et l'impulsivité, chez la descendance à l'âge adulte, nous avons utilisé le paradigme du conditionnement opérant où l'animal doit associer une réponse instrumentale (appui sur un levier) à la libération d'une récompense. Nous avons donc étudié les effets d'une carence en

vitamine A gestationnelle dans une tâche de ratio progressif pour évaluer la motivation liée à un effort physique et dans une tâche concurrente, avec une situation de choix, pour évaluer la motivation cognitive. Les effets de la carence en vitamine A gestationnelle ont été également étudiés sur l'impulsivité dans une tâche de dévaluation temporelle. D'autres aspects comportementaux dépendants de la fonctionnalité du striatum comme la locomotion, l'anxiété et la réactivité hédonique ont été évalués, dans le test de l'open field, du labyrinthe en croix surélevé, et de préférence au sucre, respectivement. Dans un second temps, afin d'évaluer les effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur l'intégrité de la transmission dopaminergique nous avons mesuré au niveau du striatum (dSTR et NAc) l'expression des gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques (D1R, D2R D3R) et au niveau de l'ATV, les niveaux d'expression des gènes et protéines des enzymes de synthèse (TH, DDC), dégradation (MAO) et transport (VMAT, DAT) de la dopamine, par des analyses de RTqPCR, de Western Blot et d'immunohistochimie.

Objectif 3 : Mettre en évidence un lien de causalité entre les altérations neurobiologiques et comportementales chez la descendance mâle carencée en vitamine A.

Enfin, nous avons cherché à identifier les mécanismes neurobiologiques qui pourraient être à l'origine des altérations comportementales observées chez la descendance mâle carencée en vitamine A : (1) nous avons dans un premier temps étudié la dynamique dopaminergique *in vivo* au sein du NAc grâce à l'expression du biosenseur dLight dans cette région cérébrale, couplée à la photométrie de fibre, rendant ainsi compte des taux de dopamine extracellulaire, pendant des tâches de conditionnement opérant. (2) Dans un deuxième temps nous avons étudié l'impact d'une stimulation pharmacologique de la libération de dopamine, par l'administration d'amphétamine, sur les processus motivationnels au cours d'une tâche de conditionnement opérant. (3) Enfin, afin d'établir un lien de causalité entre les déficits comportementaux et les altérations neurobiologiques de la voie de transmission dopaminergique mésolimbique, nous avons étudié si une inhibition chémogénétique spécifique des neurones dopaminergiques de l'ATV permettrait de restaurer les processus motivationnels et la fonctionnalité de la transmission dopaminergique de la descendance mâle carencée en vitamine A.

DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE

I. Le modèle nutritionnel

1. Les modèles animaux

L'ensemble des expérimentations animales de cette thèse ont été conduites sur souris mâles et femelles C57BL6/J wild-type (WT) provenant de l'élevage Janvier et C57BL6/J DAT-Cre (DAT^{IRESc^{re}}, B6.SJL-Slc6a3tm1.1(cre)Bkmn/J, RRID : IMSR_JAX : 006660), servant de reproducteurs pour générer la descendance. Les femelles C57BL6/J WT ont été croisées avec des mâles C57BL6/J WT ou avec des mâles C57BL6/J DAT-Cre afin de générer des descendants WT ou des descendants transgéniques simples DAT-Cre, respectivement (**Figure 27**). Les animaux ont été placés dans des cages collectives (2-10 animaux par cage), dans une animalerie maintenue avec des conditions de température (22°C) et d'hygrométrie (60%) constantes, et avec un cycle lumière-obscurité de 12h-12h. Les animaux ont eu un accès *ad libitum* à la nourriture et à l'eau de boisson jusqu'au début des expériences comportementales. L'état physique, ainsi que la croissance pondérale des animaux, ont été suivis tout le long du protocole expérimental. Toutes les expériences ont été réalisées conformément aux critères de l'Union Européenne (2010/63/UE) et de la France (autorisation 34547-022010516039112). Tous les efforts ont été faits pour réduire le nombre d'animaux utilisés et minimiser les souffrances.

2. Les régimes

Les régimes en vitamine A utilisés au cours de thèse ont été fabriqués par l'équipe régimes à façon (RAF UE1298) du centre de recherche INRAE de Jouy-en-Josas et par SAFE (SAFE diet). Ces régimes sont isocaloriques et équilibrés et diffèrent uniquement par leur concentration en vitamine A, soit 7,5 UI, 0,4 UI ou 0 UI de rétinol par g d'aliment (1UI = 0,3 µg de rétinol), correspondant à un régime suffisant (contrôle), subcarencé et carencé, respectivement. La vitamine A présente dans ces régimes est sous forme de rétinyl palmitate (**Tableau 6**).

Tableau 6. Composition des régimes contrôle (7,5 UI / g d'aliment), subcarencé (0,4 UI) et carencé (0 UI) en vitamine A. UI : Unité Internationale, 1 UI : 0,3 µg de rétinol.

Description	Quantité (en %)
Cellulose	2,40
Caséine chlorhydrique	21,60
Composé vitaminique 102 (sans vitamine A)	1,20
Composé minéral 102	4,80
DL Méthionine	0,12
Amidon de maïs	48
Sucre semoule	35,88
Huile d'arachide	3
Huile de colza	3
Vitamine A	7.5 UI, 0.4 UI ou 0 UI

3. Les modèles de carence gestationnelle

Dès leur arrivée, les souris reproductrices mâles et femelles ont été réparties aléatoirement en 4 groupes expérimentaux. Le premier groupe (contrôle ou « 7.5 UI ») a été soumis au régime contrôle contenant 7,5 UI de rétinol par g d'aliment pendant l'ensemble de l'étude, soit 4 semaines avant la gestation chez la mère, pendant la période de gestation, la lactation, et maintenu après le sevrage chez la descendance. Pour le second groupe (subcarencé ou « 0.4 UI »), les mères ont été soumises à un régime 0 UI pendant 4 semaines avant l'accouplement, puis un régime avec 0,4 UI pendant la gestation, la lactation et maintenu après le sevrage chez la descendance. Pour le troisième groupe (carencé ou « 0 UI »), les mères ont reçu le régime 0 UI pendant 4 semaines avant l'accouplement, puis le régime 0,4 UI pendant la gestation et la lactation. Après le sevrage, la descendance a reçu le régime avec 0 UI. Enfin pour le dernier groupe (supplémenté ou « 0.4-7.5 UI »), les mères ont reçu le régime 0 UI pendant 4 semaines avant l'accouplement, puis le régime 0,4 UI pendant la gestation et la lactation. Après le sevrage, la descendance a reçu le régime avec 7,5 UI (Figure 20). Un régime avec 0 UI a été utilisé pendant 4 semaines avant la gestation chez les femelles reproductrices des groupes « 0.4 UI » et « 0 UI » afin de permettre un déstockage important de la vitamine A stockée dans le foie. De plus, un niveau minimum d'apport en vitamine A a été maintenu pendant la gestation afin d'éviter des problèmes de malformation chez la progéniture, étant donné les effets tératogènes d'un défaut d'apport en vitamine A pendant cette période (Maden et al., 2007). La descendance a été pesée chaque semaine à partir du sevrage jusqu'à l'âge de 12 semaines.

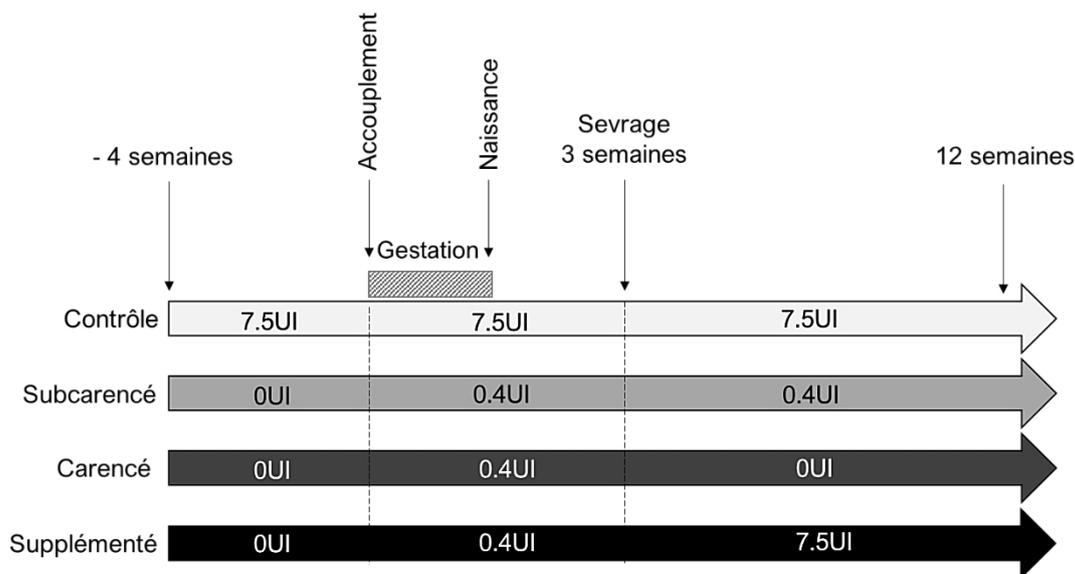


Figure 20. Design expérimental des différents modèles nutritionnels. UI : Unité Internationale, 1 UI : 0,3 µg de rétinol.

II. Tests comportementaux

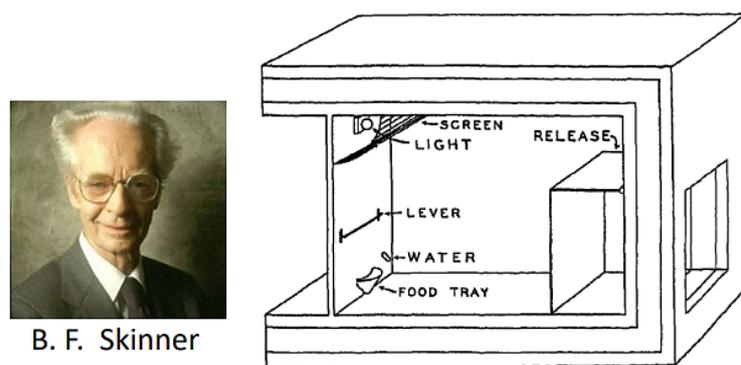
1. Conditionnement opérant

Les paradigmes du conditionnement opérant sont communément utilisés pour mesurer l'impulsivité, et la motivation d'un animal à obtenir une récompense (Bailey et al., 2016 ; Salamone et Correa, 2018). Le conditionnement opérant nous vient de B.F. Skinner (Skinner, 1991) qui a réalisé la première distinction entre le conditionnement opérant et le conditionnement Pavlovien (ou classique). Il a introduit la notion de comportement renforcé, qui est caractérisé par un comportement que l'animal va réaliser de façon plus fréquente ou plus probable en raison de la conséquence de ce comportement, comme par exemple, l'obtention d'une récompense alimentaire. Les stimuli renforçant peuvent être de deux sortes : (1) primaire (ou inconditionnel), c'est-à-dire la récompense elle-même et (2) secondaire (ou conditionnel) qui nécessite une association préalable pour devenir renforçant (Strombach et al., 2016). B.F. Skinner a construit un dispositif appelé « boîte de Skinner » contenant un levier, dont l'appui sur ce dernier permettait d'obtenir une récompense alimentaire. C'est encore ce dispositif qui est majoritairement utilisé pour étudier la motivation et l'impulsivité (Figure 21).

Les cages opérantes (40x30x36 cm, Imétron) utilisées, au cours de cette thèse, étaient situées dans une armoire insonorisée et atténuant la lumière. Chaque cage, éclairée grâce à une lumière ambiante située en haut, est équipée de deux panneaux opaques sur les parois droite et gauche, et de deux panneaux transparents, en plexiglas, sur les parois avant et arrière. Elles disposent également de deux

leviers rétractables (2x4x1 cm) et d'une mangeoire centrale (4 cm au-dessus du sol) connectée à un distributeur de granulés assurant la distribution des récompenses alimentaires. La distribution de la récompense est associée à un signal lumineux, situé 8,5 cm au-dessus du levier, et un signal sonore (65 dB, 3000 Hz, 200 ms). Des granulés de lait déshydraté sans vitamine A ont été utilisés comme récompense (5BUP, Test Diet). Chaque souris a été assignée à une cage opérante qui a été conservée pour l'ensemble des tests. Les animaux ont été soumis à une session par jour, pendant 5 jours par semaine. Les cages opérantes sont connectées à un ordinateur équipé du logiciel POLY (Imétronic) permettant de contrôler les paramètres des sessions et d'enregistrer les données comportementales.

Les animaux ont été soumis à une restriction alimentaire afin de les maintenir à 85-90% de leur poids *ad libitum*. Ceci permet d'attribuer à la récompense alimentaire une valeur positive (ou renforçante). Cela assure également de diriger l'ensemble des individus vers la récompense et donc de privilégier la prise de décision en faveur de la prise alimentaire plutôt qu'un autre comportement (Bailey et al., 2016).



B. F. Skinner

FIGURE 1

A TYPICAL EXPERIMENTAL BOX

One side has been cut away to show the part occupied by the animal. The space behind the panel at the left contains the rest of the lever, the food magazine, and other pieces of apparatus.

Figure 21. Boîte de Skinner ou de conditionnement opérant (Skinner, 1991).

1.1. Modélisation de la motivation

Les animaux sont d'abord soumis à une phase d'habituation qui consiste en un conditionnement Pavlovien, dans lequel les deux leviers sont rétractés et les souris apprennent lors de sessions de 30 minutes, pendant 3 jours, que l'émission du son et l'allumage de la diode au-dessus du levier, sont associés à la distribution d'une récompense. La récompense est délivrée de manière aléatoire. La récompense doit être consommée avant d'en recevoir une nouvelle.

Afin de mesurer la motivation dans différentes tâches comportementales, l'animal est ensuite entraîné à effectuer une action, ici appuyer sur un levier, pour obtenir une récompense. Un des leviers est dit « renforcé » c'est-à-dire associé à la libération de la récompense. Le second levier est « non renforcé »

et le fait d'appuyer sur ce levier n'a aucune conséquence. Ainsi, lors de cette phase d'apprentissage instrumental, les deux leviers sont accessibles permettant aux animaux d'établir une association entre l'appui sur le levier renforcé et la libération d'une récompense. Dans un premier temps les animaux doivent effectuer un appui (FR1 : ratio fixe 1) sur le levier renforcé pour obtenir une récompense unique (environ 5 jours). Après acquisition d'une réponse stable, les animaux sont soumis à un apprentissage par ratio aléatoire (RR), pour lequel chaque appui sur le levier renforcé a une probabilité donnée de conduire à la distribution d'une récompense : un RR5 correspond à une probabilité de 0,2 soit environ cinq appuis pour obtenir une récompense, puis RR10=0,1 et RR20=0,05. Les animaux ont été soumis à ces différents ratios de façon croissante (environ 3 jours par ratio). La tâche est considérée comme terminée lorsque l'animal a consommé 40 récompenses ou au bout de 30 minutes. Le coût de la récompense étant faible dans ce cas, la tâche ne fait pas intervenir de processus motivationnels mais est à la base de l'apprentissage opérant, assurant à l'animal de faire l'association entre une réponse opérante (appui sur le levier) et l'obtention d'une récompense (Figure 22). Suite à cet apprentissage, plusieurs tests peuvent alors être réalisés permettant de mesurer différentes composantes motivationnelles, comme la tâche du ratio progressif (PR), ou la tâche concurrente.

1.1.1. La tâche de ratio progressif

Ce test permet d'évaluer la composante motivationnelle liée à un effort physique. Dans ce paradigme, le nombre de réponse opérante requise pour obtenir une unité de récompense augmente graduellement dans le temps. L'animal va faire une évaluation coût / bénéfice au cours du temps de façon à déterminer s'il continue la tâche ou non (Salamone et Correa, 2018). Ici, c'est un PR exponentiel de facteur 2 (PRx2) qui a été utilisé, c'est-à-dire que le nombre d'appuis sur le levier renforcé pour obtenir une récompense double à chaque récompense (au début l'animal reçoit une récompense suite à 2 appuis, puis 4, 8, 16... jusqu'à 2048 appuis pour une récompense). La tâche est considérée comme finie au bout de 2h ou lorsque l'animal abandonne, c'est-à-dire qu'il arrête d'appuyer pendant 3 minutes consécutives. Plusieurs tâches de PRx2 ont été réalisées avec des sessions de RR20 entre les sessions de PRx2 pour limiter l'extinction de la réponse opérante. Le « breakpoint » représente le facteur clé de la mesure de la motivation dans cette tâche, il représente le dernier ratio que l'animal atteint avant d'abandonner la tâche. D'autres paramètres sont également mesurés lors des PR : le nombre d'appuis totaux sur les 2h de test (levier renforcé et non renforcé), la durée de la session (durée de l'exercice jusqu'à l'abandon de l'animal) ou le cut-off (nombre d'appuis sur le levier renforcé jusqu'à l'abandon de l'animal) (Figure 22).

1.1.2. La tâche de choix liée à l'effort ou tâche concurrente

Le concept de cette tâche est de donner à l'animal le choix entre deux options : une option à coût et bénéfice élevés et une option à coût et bénéfice faibles. La plus connue est celle développée par J.D. Salamone (Salamone et al., 1991 ; 2007). Dans ce test, l'animal doit faire un choix entre fournir un effort conséquent (RR80) pour obtenir une récompense hautement palatable (granulés de lait) ou consommer une nourriture libre d'accès peu palatable et à valeur hédonique plus faible (nourriture classique ou chow). Une session dure 60 minutes. Plusieurs tâches concurrentes ont été réalisées avec des sessions de RR80 intercalées entre chaque test. Ici les variables mesurées sont : le nombre d'appuis sur le levier renforcé effectué pour obtenir la récompense palatable et la quantité de nourriture à faible valeur hédonique consommée (Figure 22).

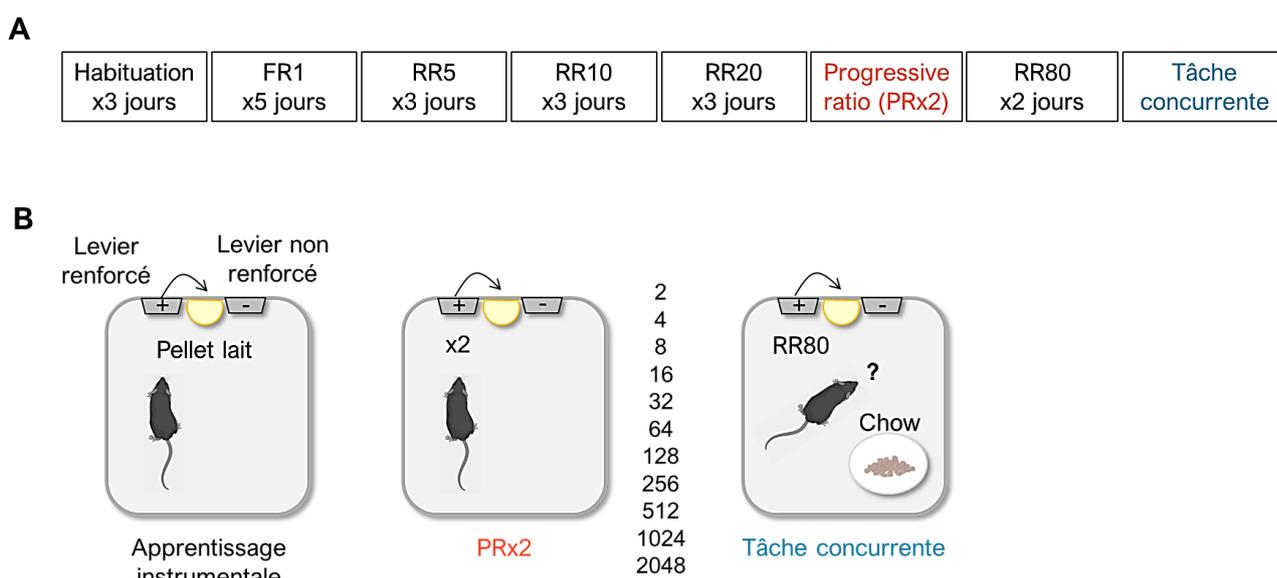


Figure 22. Protocoles comportementaux utilisés pour évaluer les processus motivationnels. FR : Fixed Ratio, RR : Random Ratio.

1.2. Modélisation de l'impulsivité

Pour la mesure de l'impulsivité les cages opérantes étaient configurées de manière similaire que pour l'étude de la motivation, à la différence que cette fois-ci, les deux leviers sont considérés comme « renforcés », associés à la délivrance d'une récompense pour le premier levier (LR, Low reward) et de trois récompenses pour le second (HR, High reward). La tâche utilisée pour mesurer l'impulsivité est la tâche de dévaluation temporelle (« delay discounting ») ou d'intolérance au délai. Cette tâche s'organise en trois phases : (1) l'apprentissage de la contingence par choix forcé, (2) l'apprentissage par choix libre et (3) la dévaluation temporelle (Figure 23) :

- (1) Dans cette première phase, les animaux sont entraînés à associer un premier levier à la libération d'une récompense. Chaque levier, droit ou gauche, délivrant l'unique récompense a été attribué de manière aléatoire pour chaque souris. Au cours de cette étape, seul un levier est présenté au début de chaque essai, associé au stimulus lumineux situé au-dessus de ce levier et qui permet de signaler l'opportunité d'obtenir une récompense. L'animal a alors 30 secondes pour faire un appui sur ce levier, ce qui provoque sa rétraction, l'extinction de la diode lumineuse et l'obtention de la récompense. Si l'animal n'appuie pas sur le levier pendant la période allouée, aucune récompense n'est délivrée et le levier se rétracte, comptabilisant une omission. Il y a un ITI (Inter-Trial-Interval) de 30 secondes entre les essais. La contingence entre la réponse instrumentale et l'obtention de la récompense est considérée comme acquise lorsque l'animal atteint un critère de $\geq 80\%$ d'appuis sur les 30 essais pendant trois jours consécutifs. Les animaux sont ensuite entraînés dans les mêmes conditions de choix forcé, à appuyer sur le levier délivrant trois récompenses, jusqu'à ce que les mêmes critères de performances soient atteints.

- (2) Au cours de cette phase les animaux sont entraînés à choisir entre les deux leviers, en fonction de leur préférence pour la récompense associée. Les 10 premiers essais sont « forcés », c'est-à-dire qu'il y a une alternance de présentation des deux leviers afin de permettre à l'animal de se rappeler l'association des deux leviers avec le nombre de récompense qu'ils distribuent. Les souris sont ensuite libres de choisir entre les deux leviers lors des 20 derniers essais. La tâche est considérée comme terminée lorsque l'animal parvient à une préférence de $\geq 80\%$ pour le levier associé à trois récompenses sur les 20 essais libres, pendant trois jours consécutifs.

- (3) Enfin, cette dernière phase de dévaluation temporelle, implique l'augmentation progressive d'un délai, avant la libération des trois récompenses, tandis que la récompense unique reste disponible immédiatement. Les délais (2, 4, 6, 8 et 10 secondes), avant la libération de la forte récompense, suite à l'appui sur le levier, ont été imposés dans des sessions distinctes (3 jours pour chaque délai).

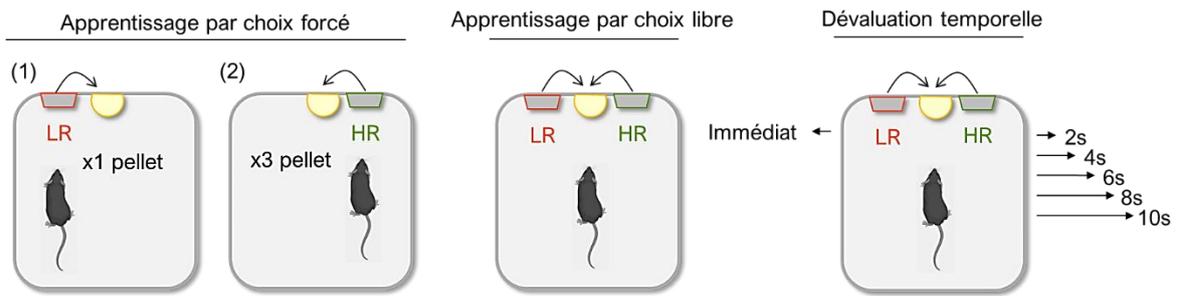


Figure 23. **Protocole comportemental utilisé pour évaluer l'impulsivité.** LR : Low Reward, HR : High Reward.

2. Tests d'exploration et d'anxiété

2.1. Open field

Un open field a été utilisé pour analyser l'activité locomotrice et exploratrice spontanée. Le dispositif de forme carré (40 x 40 cm), entouré de murs (16 cm de haut) et éclairé à 50 lux, est divisé en deux parties : une zone centrale et une zone périphérique. Chaque souris était placée dans la zone centrale, puis libre d'explorer le nouvel environnement pendant 5 minutes. Afin de favoriser l'exploration, l'intensité lumineuse au centre du dispositif était relativement faible (50 lux). Plusieurs paramètres ont été enregistrés comme le temps passé dans la zone centrale et la zone périphérique, ainsi que l'activité locomotrice globale, grâce au système de tracking vidéo SMART 2 (SMART software, Bioseb). Entre chaque souris, l'arène a été nettoyée avec une solution d'éthanol à 30% afin d'éliminer les odeurs. Les analyses statistiques ont été traitées sur la totalité de la durée du test.

2.2. Labyrinthe en croix surélevé

Le comportement de type anxieux des animaux a été évalué dans le test du labyrinthe en croix surélevé (ou « Elevated Plus Maze »). Ce test se base sur l'aversion innée des rongeurs pour les espaces ouverts et surélevés. Ce dispositif consiste en un labyrinthe surélevé en plexiglas ayant la forme d'une croix avec deux bras opposés ouverts (25 x 5 cm) et deux bras fermés (25 x 5 x 16 cm). Au centre se trouve une plateforme ouverte sur les quatre bras. Le labyrinthe était situé à 50 cm du sol et son centre était faiblement éclairé (30 lux). Les souris ont été placées sur la plateforme centrale, face à un des bras ouverts et elles étaient libres d'explorer ce labyrinthe pendant 10 minutes. L'activité locomotrice et le temps passé dans les différentes zones ont été enregistrés grâce au système de tracking vidéo SMART 2 (SMART software, Bioseb). Entre chaque souris, l'arène a été nettoyée avec une solution d'éthanol à 30% afin d'éliminer les odeurs. Les analyses statistiques ont été traitées sur la totalité de la durée du test.

3. Test de mesure de la réactivité hédonique

Le test de préférence au sucrose a été utilisé pour mesurer la capacité des animaux à ressentir le plaisir procuré par la consommation d'une eau sucrée, se basant sur la préférence innée des souris pour le sucre. Les souris ont été habituées à la présence de deux biberons d'eau dans leur cage pendant 3 jours. Après accoutumance, les souris ont été isolées dans des cages individuelles avec un accès libre à deux biberons : l'un contenant de l'eau, l'autre contenant une solution de saccharose 1% (Sigma, S7903). La position des bouteilles (droite ou gauche) a été déterminée de manière aléatoire afin d'éviter un biais de préférence pour la position de la bouteille. Les quantités d'eau ou de saccharose consommées ont été mesurées en pesant les bouteilles à différents temps : 1h, 3h, 6h et 24h. Un index de préférence pour le saccharose a été calculé comme suit :

$$\left(\frac{\text{Quantité de saccharose consommée (g)}}{\text{Quantités eau+saccharose consommées (g)}} \right) \times 100.$$

III. Stratégie pharmacologique

1. Effet de l'amphétamine sur la transmission dopaminergique

Afin d'évaluer l'intégrité de la transmission dopaminergique, nous avons soumis les animaux à des injections d'amphétamine, connue pour augmenter les niveaux de dopamine extracellulaire, en particulier dans le NAc. L'amphétamine agit comme un substrat pour le transporteur dopaminergique DAT et est un inhibiteur compétitif de la réabsorption de dopamine par ce transporteur (Schmitz et al., 2001). De plus, l'amphétamine cause l'inversion de l'activité de DAT entraînant un efflux de dopamine médiée par DAT vers l'espace extracellulaire (Fischer et Cho, 1979 ; Heiktila et al., 1975 ; Mulvihill et al., 2019). En présynaptique, au niveau intracellulaire, l'amphétamine va favoriser le transport de la dopamine des vésicules synaptiques vers le cytosol, augmentant la concentration cytoplasmique de dopamine (Sulzer et al., 1995 ; Mosharov et al., 2003) en réduisant le pH vésiculaire (Sulzer et Rayport, 1990). Enfin, l'amphétamine cause une réduction de l'activité enzymatique de dégradation de la dopamine cytoplasmique via l'inhibition des MAO (Mantle et al., 1976 ; Mulvihill et al., 2019). L'ensemble de ces mécanismes conduit à une augmentation des taux de dopamine au niveau de la fente synaptique (Figure 24).

2. Administration de l'amphétamine

L'amphétamine a été administrée par voie intrapéritonéale 10 minutes avant le début des sessions de PRx2. L'amphétamine (LGC Standards, 10-D-18) a été dissoute dans du NaCl 0,9% et administrée à une dose de 1 mg/kg. Lors de la première tâche de PRx2, la moitié des animaux a reçu une solution saline et l'autre moitié de l'amphétamine. Une seconde tâche a été réalisée une semaine plus tard et le type d'injection (solution saline ou amphétamine) a été contrebalancé au sein des animaux. Cela

permet à l'animal d'être son propre contrôle et d'évaluer l'effet de l'amphétamine sur ses performances motivationnelles par rapport à ses propres performances sous solution saline.

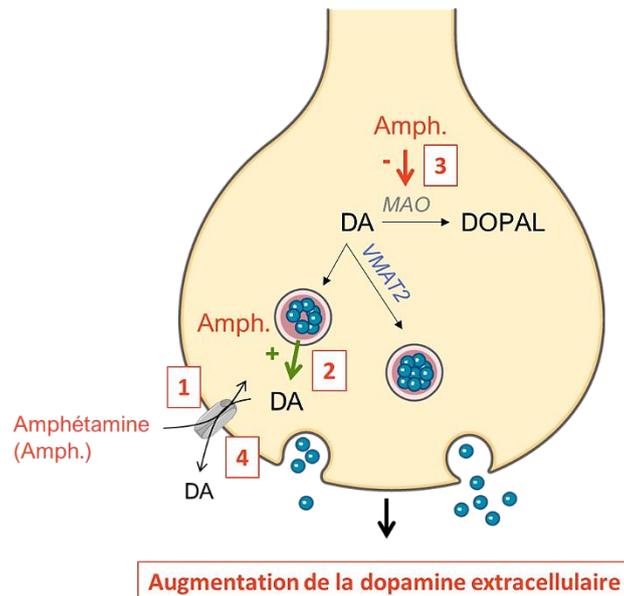


Figure 24. **Mécanismes de l'amphétamine au niveau synaptique.** (1) L'amphétamine est en compétition avec la dopamine pour la recapture par DAT. (2) L'amphétamine augmente la libération de dopamine dans le cytoplasme par VMAT2. (3) L'amphétamine inhibe la MAO pour maintenir le pool de dopamine cytoplasmique. (4) L'amphétamine inverse le mécanisme de transport de DAT. Amph : amphétamine, DA : dopamine, VMAT2 : vesicular monoamine transporter 2, MAO : monoamine oxydase, DOPAL : 3,4-dihydroxyphenylacétaldéhyde.

IV. Mesure de la dynamique dopaminergique

1. Principe du biosenseur dLight

Le biosenseur dLight a été créé par Patriarchi et al. (2018), qui se sont basés sur le récepteur dopaminergique D1R humain pour développer ce biosenseur dopaminergique fluorescent (Patriarchi et al., 2018). Ce biosenseur a été développé par l'insertion d'une molécule de cpGFP (circulated permuted Green Fluorescent Protein) au niveau de la troisième boucle intracellulaire du récepteur D1R humain (Patriarchi et al., 2018 ; Beyene et al., 2018). La libération de dopamine et donc sa fixation sur ce récepteur modifié entraîne un changement de conformation de la molécule cpGFP, qui devient excitable à une longueur d'onde de 485 nm, et va ainsi émettre de la fluorescence à 515 nm (Figure 25). L'affinité de ces récepteurs pour la dopamine a bien été caractérisée et montre une affinité bien supérieure pour la dopamine comparée à son analogue moléculaire la norépinéphrine (Beyene et al., 2018). Il est également important de noter que le récepteur dLight ne présente pas de signalisation endogène induite par le ligand (Patriarchi et al., 2018 ; Beyene et al., 2018). L'utilisation de ce récepteur

couplé à un système de photométrie par fibre optique permet ainsi de mesurer la dynamique dopaminergique *in vivo* associée à la réalisation de tâche de conditionnement opérant, avec une haute résolution spatio-temporelle, chez l'animal.

2. Chirurgie stéréotaxique

L'analgésie a été induite par une injection sous-cutanée de Buprénorphine (BUPRECARE, 0,1 mg/kg) 30 minutes avant le début de la procédure chirurgicale. Les souris C57BL6/J WT ont ensuite été anesthésiées avec de l'isoflurane (induction à 5%, procédure à 1-2%) puis placées sur un cadre stéréotaxique (RWS Life Science) sur un tapis chauffant (37°C). Les souris ont reçu une injection unilatérale du virus AAV9-hSyn1-chl-dLight1.3b-WPRE-bGHp(A) (7,9 x 10⁻¹² vg/ml, v-565-9, Zurich Vector Facility). Un total de 400 nl (100 nl/min) de solution virale a été injecté dans le NAc aux coordonnées stéréotaxiques suivantes par rapport au Bregma : AP=+1.7, ML=+/- 1.10, DV=-4.4 mm, à partir de la surface du cerveau, à l'aide d'une seringue de 10 µl (Hamilton). L'hémisphère injecté (droit ou gauche) a été attribué de manière aléatoire pour chaque souris. La seringue est restée en place pendant 5 minutes après l'injection pour prévenir le reflux, avant d'être retirée lentement. La fibre optique (Canule à fibre optique avec férule en céramique, diamètre extérieur 1,25 mm, NA 0,5, diamètre de noyau de 400 µm, L=6 mm ; R-FOC-BL400C-50NA, RWD) a été placée à 250 µm au-dessus du site d'injection (DV=-4,15 mm) et immobilisée avec un ciment dentaire opaque (Super-Bond, Sun Medical ; Meliodent, Kulzer). Une analgésie post-opératoire a été assurée avec une injection sous-cutanée d'AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien) (CARPROX, 5 mg/kg). Les souris ont été surveillées pendant 3 jours après la chirurgie. Les expériences comportementales ont débuté 3 semaines après l'intervention chirurgicale.

3. Enregistrement de la libération de dopamine *in vivo* par photométrie de fibre

Le dispositif de photométrie de fibre RWD (R820 Fiber Photometry) a été utilisé. Une stimulation lumineuse de 470 nm et une stimulation isobestique à 410 nm ont été transmises à travers un cordon raccordé à la fibre optique (O.D. 1.25mm, Ceramic Ferrule, 400µm core diameter, 0.5 NA, R-FC-L-N5-400-L1, RWD). Les intensités ont été réglées pour atteindre une puissance de 100 µW pour la LED à 470 nm et de 40µW pour la LED isobestique à 410 nm. Ce système est couplé à une cage opérante, présentant les mêmes configurations que celles décrites précédemment.

Les souris ont d'abord été entraînées en conditionnement Pavlovien. Lors de session de 15 minutes, un stimulus lumineux et sonore (CS, Conditioned Stimulus) annonçait la distribution d'une récompense sous forme de goutte de lait concentré sucré dilué (US, Unconditioned Stimulus) (17,5%, Nestlé). Le CS dure 10 secondes et l'US survient 3 secondes après le début du CS. Après la consommation de la

récompense et l'extinction du CS, un nouvel essai débute après un ITI de 30 secondes (Figure 25). Dans un second temps, les animaux ont été entraînés dans des sessions de FR1 de 20 minutes, où les deux leviers étaient accessibles mais seul l'un était renforcé. L'appui sur le levier renforcé entraînait la rétractation des deux leviers et le déclenchement du CS comme décrit précédemment. Les leviers redevaient accessibles après un ITI de 10 secondes. Après l'entraînement en FR1, les souris ont été entraînées aux ratios FR5 (5 appuis pour une récompense) et FR10 (10 appuis) (Figure 25). Enfin, les animaux ont été soumis à des sessions de PR+5 (1 appui, puis 6, 11, 16...) de 30 minutes, possédant les mêmes paramètres d'exercice que les tâches de FR (Figure 25). Plusieurs sessions de PR+5 ont été effectuées avec des sessions de FR10 intercalées entre les sessions de PR+5.

Les enregistrements de la libération de dopamine dans le NAc ont été analysés à l'aide d'un script personnalisé MATLAB. Le signal isobestique (410 nm) a été ajusté au signal de 470 nm et un $\Delta F/F$ a été calculé comme suit : $(F_{470nm} - F_{410nm}) / F_{410nm}$, ajusté pour chaque point dans le temps. Le Z-score autour de chaque événement comportemental a ensuite été calculé en utilisant une baseline de 2500 ms (de -3000 ms à -500 ms avant l'événement) comme suit : $\frac{\Delta F / F - (\text{moyenne des valeurs de la baseline})}{\text{écart-type des valeurs de la baseline}}$. L'aire sous la courbe (AUC) a été calculée dans MATLAB en utilisant la fonction *strappz*.

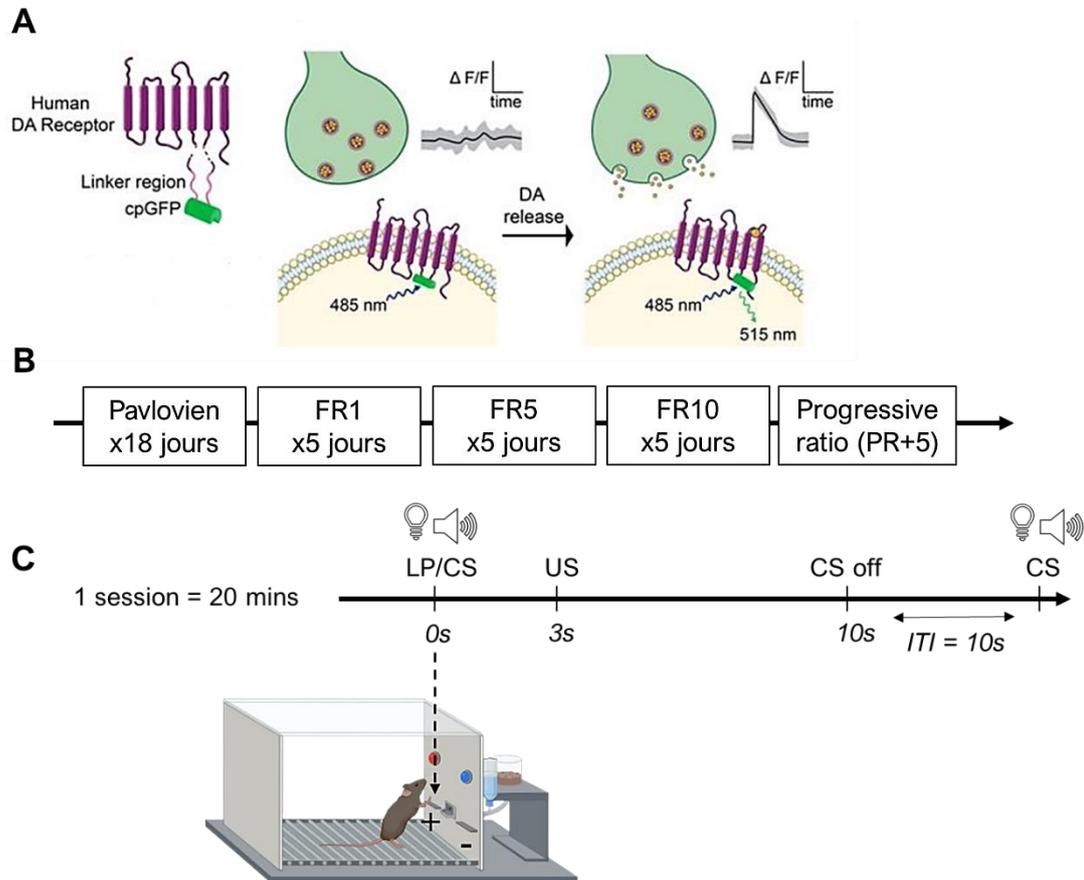


Figure 25. Protocole expérimental de la mesure de la dynamique dopaminergique par photométrie de fibre. (A) Principe du biosenseur dLight (Beyene et al., 2018). (B) Protocole comportemental. (C) Schéma des événements survenant à la suite d'un appui renforcé. DA : Dopamine, cpGFP : circulated permuted Green Fluorescent Protein, FR : Fixed Ratio, LP: Lever Press, CS : Conditioned Stimulus, US : Unconditioned Stimulus, ITI : Inter-Trial-Interval.

V. Stratégie chémogénétique

1. Principe de la stratégie utilisant les DREADD Gi

L'approche des DREADD (Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs) permet une manipulation de l'activité cellulaire par le biais des voies de signalisation de la protéine G. Ce sont des récepteurs muscariniques génétiquement modifiés qui ont perdu leur affinité pour leur ligand naturel, l'acétylcholine, dont l'activation dépend dorénavant d'un ligand exogène qui se fixe sur ce récepteur (Sternson et Roth, 2014 ; Roth, 2016). Le ligand exogène classiquement utilisé est la clozapine-N-oxide (CNO), un métabolite dérivé de la clozapine, un antipsychotique (Armbruster et al., 2007). Ce récepteur muté ne possède pas, a priori, d'activité endogène en absence de ligand (Sternson et Roth, 2014 ; Roth, 2016). Deux types de DREADD sont couramment utilisés : les DREADD excitateurs hM3Dq, couplés à une protéine Gq et les DREADD inhibiteurs hM4Di, couplés à une protéine Gi

(Figure 26). L'objectif dans cette thèse étant d'induire une hypoactivité de la voie mésolimbique, nous avons donc utilisé les DREADD inhibiteurs hM4Di.

Afin d'avoir une expression sélective de ce récepteur dans les neurones dopaminergiques de l'ATV, nous avons utilisé une lignée de souris transgéniques DAT-Cre et un vecteur viral codant pour le DREADD hM4Di de façon Cre-dépendante. Les souris expriment la Cre Recombinase sous le promoteur de DAT, principalement exprimé dans les neurones dopaminergiques. Au sein du vecteur viral, le gène codant pour la protéine hM4Di, encadré par deux séquences *Lox* de chaque côté, est dans une position inversée par rapport au sens de lecture du promoteur. En présence de Cre-recombinase, le gène codant pour hM4Di subit une recombinaison, changeant son orientation et permettant l'activation de la transcription (Figure 26).

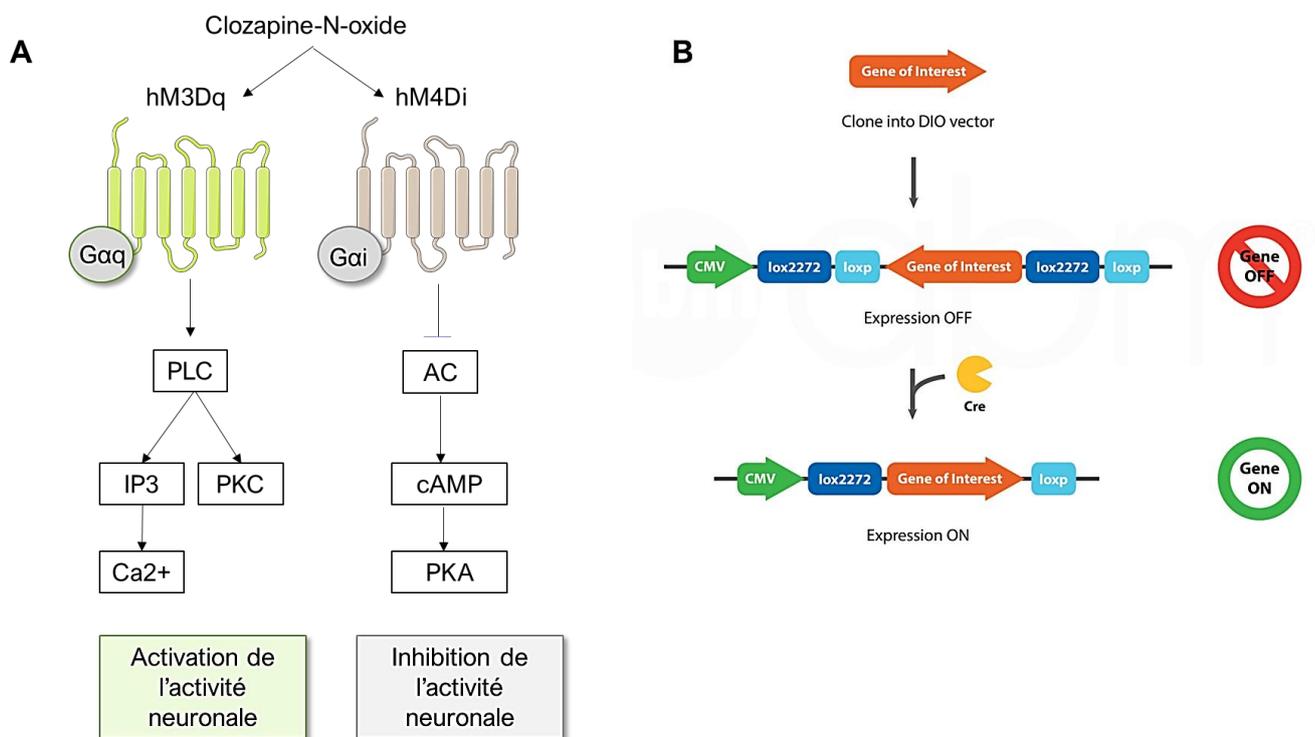


Figure 26. Principe de la stratégie chémogénétique. (A) Effets des DREADD Gq et Gi. (B) Principe de l'expression virale spécifique d'une population neuronale (Custom DIO Vectors). PLC : Phospholipase C, IP3 : Inositol 1,4,5-trisphosphate, PKC : Protein Kinase C, AC : Adénylyl Cyclase, cAMP : cyclic Adenosine Monophosphate, PKA : Protein Kinase A.

2. Chirurgie stéréotaxique

L'analgésie pré- et post-opératoire, ainsi que l'anesthésie ont été induites comme précédemment décrites. Les souris C56BL6/J DAT-Cre ont reçu une injection bilatérale du virus AAV8-hSyn1-dlox-HM4D(Gi)-mcherry(rev)-dlox-WPRE-hGHp(A) (6.3×10^{12} vg/ml, v84-8, Zurich Vector Facility) ou AAV8-hSyn1-dlox-mCherry(rev)-dlox-WPRE-hGHp(A) (5.9×10^{12} vg/ml, v166-8, Zurich Vector Facility). Un total de 300 nl (50 nl/min) de solution virale a été injecté dans l'ATV aux coordonnées stéréotaxiques suivantes par rapport au Bregma : AP=-3.3, ML=+/- 0.50, DV=-4.30 mm, à partir de la surface du cerveau, à l'aide d'une seringue de 10 μ l (Hamilton). La peau a ensuite été suturée.

3. Administration du CNO

Le CNO (ENZO, BML-NS105-0025) a été administré par voie intrapéritonéale 45 minutes avant le début des sessions de PRx2, de tâche concurrente ou de fibre optique. Le CNO a été dissous dans du NaCl 0,9% et administré à une dose de 2 mg/kg. Lors de la première tâche, la moitié des animaux a reçu une solution saline et l'autre moitié le CNO. Une seconde tâche a été réalisée une semaine plus tard et le type d'injection (solution saline ou CNO) a été contrebalancé au sein des animaux, permettant à l'animal d'être son propre contrôle.

VI. Analyses post-mortem

1. Euthanasie des animaux et prélèvement des tissus

Les souris ont été euthanasiées selon 2 procédures distinctes. D'une part, le sang a été prélevé au niveau de la joue, au niveau de la veine sous-maxillaire, suivi immédiatement après d'une euthanasie par dislocation cervicale. Le foie a été prélevé et immédiatement conservé à -80°C. Le cerveau entier a été prélevé et congelé instantanément dans une solution d'isopentane sur de la carboglace et stocké à -80°C. Ensuite, tous les échantillons de sang ont été centrifugés (15 minutes, 3500 rpm, 4°C) et le plasma a été collecté et conservé à -80°C. Des échantillons de dSTR, de NAc et d'ATV ont été obtenus à partir de punches de 1,5 mm (dSTR) et de 1mm (NAc, ATV). Pour cela des coupes coronales de 200 μ m ont été obtenues en utilisant un coupeur de tissu cryostat (Leica). En accord avec l'atlas de souris de Watson et Paxinos (2011), des punches de dSTR ont été prélevés entre 0,86 et 0,14 mm en fonction du bregma, entre 1,70 et 0,98 mm pour le NAc et entre -2,92 et -3,88 mm pour l'ATV. Les punches ont été immédiatement stockés à -80°C en attendant les analyses de biochimie (HPLC, Western blot, ELISA) et de biologie moléculaire (RTqPCR).

D'autre part, les souris ont reçu une injection de Buprénorphine (BUPRECARE, 0.1 mg/kg) 30 minutes avant la procédure. Ensuite, les animaux ont reçu une dose létale de pentobarbital (Exagon, 300 mg/kg) avant d'être perfusés en intracardiaque sur cœur battant avec 40 ml de PBS 1X (Phosphate

Buffer Saline, pH=7.4) afin de les vider de leur sang, suivi d'une perfusion de 40 ml de paraformaldéhyde (PFA) (PFA 4% dans du PBS 1X, pH=7,4) afin de fixer les tissus. Les cerveaux ont ensuite été prélevés puis laissés dans une solution de PFA 4% toute une nuit à 4°C, puis transférés dans du PBS 1X. Des coupes coronales de 40 µm ont été collectées à l'aide d'un vibratome (Leica) puis conservées dans une solution cryoprotectrice (glycérol 20%, éthylène 30%, glycol 50%, PBS 1X, pH=7,4) à -20°C en vue d'analyses immunohistochimiques ultérieures.

2. Mesure du statut en vitamine A

2.1. Mesure des taux de rétinol et d'esters de rétinol par HPLC

Les molécules d'intérêt ont d'abord été extraites dans une phase organique. Cette première étape a été réalisée à température ambiante, en évitant l'exposition directe à la lumière. En ce qui concerne les échantillons de plasma, 100 µl ont été utilisés. Les volumes ont été ajustés à 500 µl avec de l'eau distillée. Ensuite, 500 µl d'une solution éthanolique d'acétate de tocophérol (0,5 µg/ml), utilisée comme standard interne pour calculer le rendement d'extraction, ont été ajoutés. Concernant les échantillons hépatiques, 100 mg de foie ont été pesés et broyés (5 min, 30 rotations par min) dans 1 ml de PBS 1X. Comme précédemment, 500 µl de standard interne ont été ajoutés. Après cette étape de précipitation des protéines par l'éthanol, 2 ml d'hexane ont été ajoutés dans chaque tube, suivi d'une agitation (10 min) et d'une centrifugation (10 min, 4°C, 1225g). La phase supérieure a été recueillie. La phase inférieure restante a été remise en suspension avec 2 ml d'hexane, puis les mêmes étapes que précédemment ont été suivies. Une fois de plus, la phase supérieure a été recueillie et ajoutée à la première. Les tubes ont été soumis à une évaporation sous azote jusqu'à l'obtention d'un extrait sec. Les extraits secs ont ensuite été dissous dans 200 µl de phase mobile pour l'HPLC. Un volume de 50 à 180 µl a été utilisé pour l'analyse HPLC.

Les molécules d'intérêt ont été analysées par HPLC (chromatographie en phase liquide par haute performance) à l'aide d'une colonne Zorbax (Agilent Technologies, 250 x 4.6 mm C18 5 µm) et d'une colonne de garde, maintenues à une température constante de 35°C. La phase mobile était constituée d'acétonitrile / dichlorométhane / méthanol (volumes : 70 / 20 / 10, respectivement). Le débit était de 1,8 ml/min. Le système d'HPLC comprenait un module de séparation Shimadzu et un détecteur de chromatographie à réseau de photodiodes. Les composés ont été détectés à leur longueur d'onde d'absorption maximale, c'est-à-dire 265 nm pour le tocol, 325 nm pour le rétinol et les esters de rétinol. Nous avons mesuré le rétinyl palmitate, le rétinyl stéarate, le rétinyl oléate et le rétinyl linoléate. Le rétinol et le rétinyl palmitate ont été identifiés par des temps de rétention et des spectres d'absorption coïncidant avec des étalons authentiques (>95% de pureté). Les rétinyls linoléate, oléate et stéarate ont été identifiés par analyse spectrale et quantifiés en fonction de leur coefficient d'extinction molaire par rapport au rétinyl palmitate. La quantification a été réalisée à l'aide du logiciel Chromeleon (version

6.50 Build 1000) en comparant l'aire des pics avec des courbes de standards de référence. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{mol/L}$ pour le plasma ou en $\mu\text{mol/g}$ de foie.

2.2. Mesure des taux d'acide rétinoïque par ELISA

Les niveaux d'AR ont été quantifiés dans le sang, le foie et les punches de dSTR et de NAc. Pour le sang, une dilution au $\frac{1}{2}$ a été réalisée avec de l'eau distillée. Pour le foie et les structures cérébrales, les tissus ont été pesés et homogénéisés dans du PBS 1X à l'aide d'un homogénéisateur manuel. Les homogénats ont été centrifugés (5 min, 4 °C, 5000g) et les surnageants ont été recueillis. Les surnageants du dSTR et du NAc ont été dilués au $\frac{1}{4}$. À partir des surnageants la concentration d'AR endogène a été évaluée à l'aide d'un kit ELISA (MyBioSource, MBS1609855), conformément aux instructions du fabricant. Chaque échantillon a été dosé en duplicat. Les résultats sont donnés en ng/L pour le plasma ou en ng/mg de tissu.

Ce kit se base sur la technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) par inhibition compétitive. Les puits sont enduits avec un anticorps spécifique de l'AR. Les échantillons tests ainsi qu'un antigène biotinylé sont ajoutés dans les puits. Une inhibition se met en place entre l'échantillon et l'antigène pour se lier aux anticorps. Les échantillons ou les antigènes non liés sont éliminés au cours des étapes de lavage. Une solution d'avidine couplé à une peroxydase (avidine-HRP), reconnaissant les antigènes biotinylés, est ensuite ajoutée. L'avidine-HRP non liée est éliminée au cours des étapes de lavage. Une solution de substrat de la HRP est ajoutée entraînant le développement d'un produit de réaction bleu. La réaction est stoppée par l'ajout d'une solution acide formant un produit de réaction jaune qui peut être mesuré à 450 nm. L'intensité de la couleur et donc inversement proportionnelle à la concentration d'AR dans l'échantillon. La concentration d'AR dans l'échantillon est déterminée en rapportant son absorbance à celle d'une courbe étalon réalisée avec différentes concentrations de standard d'AR (MyBioSource, MBS1609855).

3. Mesure de l'expression des gènes par RTqPCR

L'expression des gènes de la signalisation des rétinoïdes et de la signalisation dopaminergique a été mesurée dans les structures cérébrales, à partir des punches, par la technique de RTqPCR.

Les ARN totaux ont été isolés des tissus en utilisant le protocole d'extraction du réactif Trizol (Invitrogen, Life Technologie) (phénol + isothiocyanate de guanidine). Ce réactif permet, après lyse des cellules (Tissue Lyzer Quiagen, 2 min, 25 Hz) et ajout de chloroforme de séparer une phase aqueuse supérieure contenant les ARN, d'une phase organique contenant ADN et protéines. La phase aqueuse contenant les ARN a été précipitée avec du glycogène et de l'isopropanol. Après lavages successifs avec de l'éthanol à 70%, le culot d'ARN a été séché, puis repris dans 15 μL d'eau stérile. La concentration et la pureté des échantillons ont été évaluées à l'aide du spectrophotomètre ND-1000

(Nanodrop Technologies). La qualité des ARN a été évaluée grâce à un kit RNA6000 NANO et un Bioanalyseur (Agilent Technologies).

Ensuite, 500 ng d'ARN ont été transcrits en ADNc à l'aide de l'enzyme transcriptase inverse RT Improm II (Promega, A3802). Les échantillons d'ARN ont été incubés dans un thermocycleur en présence de DNase I (Merck, 4716728001), et RNAsin (Promega, N2511) (15 min, 37°C), puis en présence d'Oligo(dT) (Promega, C1101) et de random primers (Promega, C1181) (9min, 75°C) et enfin en présence de l'enzyme RT Improm II et de dNTP (Merck, 11581295001) (1h, 42°C). Le volume final obtenu est de 20 µl de solution d'ADNc à 25 ng/µl.

Enfin, la PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative a été réalisée, permettant d'amplifier les fragments d'ADN dans le but de mesurer les niveaux d'expression des gènes d'intérêts. Les primers utilisés pour quantifier les niveaux d'expression de nos différents gènes d'intérêts proviennent de chez Eurogentec ([Tableau 7](#)). La PCR quantitative a été effectuée avec le Thermocycleur Light Cycler 480 system (Roche diagnostics). Les niveaux d'expression des gènes ont été quantifiés en duplicat avec la technologie SybrGreen®. Chaque réaction de PCR est réalisée dans un volume final de 10 µL, contenant 2 µL d'ADNc à 5 ng/µL et 8 µL de mix (5 µL SYBRGREEN Premix Ex Taq (TAKARA, Ozyme), 0,6 µL de mix amorces « reverse » et « forward » à 5 µM et 2,4 µL d'eau). Le programme PCR utilisé est constitué de 45 cycles de : (1) 95°C pendant 15s (dénaturation) et (2) 62°C pendant une minute (hybridation des amorces). L'efficacité de la PCR pour chaque couple d'amorce est vérifiée en réalisant une PCR sur 5 points de gamme d'ADNc d'animaux contrôles. La fluorescence du SYBRGREEN a été mesurée à la fin de chaque cycle, reflétant l'expression du gène dans la structure considérée. Les niveaux d'expression ont été analysés en utilisant la méthode du cycle de seuil comparatif du logiciel Light Cycler 480. Grâce au logiciel Genex v.7, pour chaque gène cible et pour chaque échantillon, le niveau d'expression a été normalisé avec le niveau d'expression de deux gènes de ménage, la B2-microglobuline (B2M) et la Glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) (dont nous avons vérifié l'absence de variabilité en fonction des conditions expérimentales). L'expression relative est exprimée en pourcentage, en ramenant la moyenne des animaux contrôles à 100%.

Tableau 7. Séquences (5'-3') des amorces utilisées pour la mesure d'expression des gènes. LRAT : Lecithin Retinol-Acyl Transferase, REH : Retinyl Ester Hydrolase, RBP4 : Retinol Binding Protein 4, STRA6 : Stimulated by Retinoic Acid gene 6, CRABP : Cellular Retinoic Acid Binding Protein , CYP26B1 : Cytochrome P450 26B1, ALDH : Aldehyde dehydrogenase, RAR : Retinoic Acid Receptor, RXR : Retinoid X Receptor, DR : Dopamine Receptor, TH : Tyrosine Hydroxylase, DDC : Dopamine Decarboxylase, MAOA : Monoamine Oxydase, DAT : Dopamine Active Transporter, VMAT : Vesicular Monoamine Transporter, GAPDH : Glyceraldehyde 3 Phosphate Dehydrogenase, B2M : Beta 2 Microglobulin.

Oligonucléotides	Séquence de l'amorce amont	Séquence de l'amorce aval
LRAT	ccaagcacttggctctctc	cagctccagcattgggttc
REH	ttccagttcacacctgccatc	aattcagccccacgcaactc
RBP4	cagacatgggtggcactttcac	gggtcacgagaaaacaaaagg
STRA6	catcctccctccattcatgtc	aaatgtgccacccttacc
CRABP2	aaatggtgtgcgagcagagg	aagctgtctcaggcagttcttg
CRABP1	cagtgggtcttactccacacacc	ccaagggtagacaaggcaacaag
CYP26B1	aaagatggtctgcccggatg	gcaggaattttgtggggttg
ALDH1A1	gatgccgacttgacattgc	atgctgcgacacaacattgg
ALDH1A2	gactgttagcagctgtcttact	tcaccatttctctcccatttcc
ALDH1A3	ggacagtctgatcaactgctac	tcaggggttcttctctcgagt
RARβ	ccgctgctggatatcttg	gtgtaaggccatcagagaaagtca
RXRγ	agtagccacgaagacatgcc	tctccacgttcatgtcaccg
D1R	tgccgctgcatcaggtttc	ttaaggatggatgccgtggag
D2R	accctcgggggaaaacaac	cctccaactcagctccaacac
D3R	tggcaacggtctggtatgtg	gatggcacagaggtcaggatg
TH	atgccaaggacaagctcagg	agaaggggctgggaacttg
DDC	ttggctgcattggttctcc	ttggctgcattggttctcc
MAOA	tgaggatctgccctgtggttc	ccccaaggaggaccattatctg
DAT	tcatggtattgccgggatg	ttccagggtgtgtgcagtg
VMAT	ccgtcgtagtccatcattcc	tccccgtgaacacagtagagttg
GAPDH	gaacatcatcccctgatcca	ccagtgagctcccgttca
B2M	agttaagcatgccagtatggcc	tctcgatcccagtagacggtct

4. Quantification protéique par Western Blot

Les niveaux d'expression des protéines ont été mesurés par la technique de Western Blot à partir des punches des structures cérébrales. Les protéines des tissus ont été extraites avec un Tissue Lyser (Qiagen) dans un tampon contenant 50 mM de Tris, 0,5 M d'urée, 2% SDS (Sodium Dodecyl Sulfate), et des inhibiteurs de protéases et phosphatases (Fisher Scientific). Après sonication et centrifugation, la concentration en protéine du surnageant a été évaluée en utilisant le kit BC Assay (Interchim). L'absorbance à 560 nm a été mesurée en utilisant un spectrophotomètre (Victor 3) et a été normalisée avec une gamme de BSA (Albumine Sérum Bovin, 2 mg/ml). Des quantités égales de protéines (7,5 µg/puits) et un marqueur de poids moléculaire (Thermo Scientific, PageRuler™) ont été séparés par électrophorèse sur un gel polyacrylamide (10%), puis transférés sur une membrane de nitrocellulose. Après un blocage des membranes avec une solution Intercept® LI-COR pendant 1h et un lavage avec du TBS-Tween 20 0,1%, les membranes ont été incubées toute une nuit à 4°C avec les anticorps primaires (**Tableau 8**) dans du Tris-Buffered Saline 1X (TBS) contenant 1% de lait (Régilait). Après plusieurs lavages avec du TBS 1X, les membranes ont été incubées pendant 1h, à l'abri de la lumière, avec les anticorps secondaires (**Tableau 8**) également dilués dans du TBS 1X avec 1% de lait. La fluorescence a été détectée avec le système Odyssey® CLx LI-COR. L'intensité du signal a été quantifiée avec le logiciel Image Studio, et normalisée par rapport à l'expression de l'α-tubuline pour chaque échantillon (protéine dont on a vérifié l'absence de variabilité en fonction des conditions expérimentales). La quantité relative est exprimée en pourcentage, en ramenant la moyenne des animaux contrôles à 100%.

Tableau 8. Anticorps utilisés pour les quantifications protéiques par Western Blot. DAT : Dopamine Active Transporter.

Anticorps	Espèce	Dilution	Référence
Anti-α tubulin	Mouse	1/2000	Merck T5168
Anti-mouse IRDye® 680RD	Goat	1/10 000	LI-COR 926-68071
Anti-DAT	Rabbit	1/1000	Millipore AB2231
Anti-rabbit IRDye® 800CW	Goat	1/10 000	LI-COR 926-32210

5. Analyses immunohistochimiques

Après lavage dans une solution de PBS 1X, les coupes ont été incubées dans une solution de blocage contenant du BSA 3%, du sérum d'âne 3%, et du Triton 0,3% pendant 1h à température ambiante. Les coupes ont ensuite été incubées toute une nuit à 4°C avec les anticorps primaires dilués dans la solution de blocage (**Tableau 9**). Après plusieurs lavages dans du PBS 1X, les coupes sont incubées avec les anticorps secondaires dilués dans la solution de blocage pendant 2h à température ambiante,

protégées de la lumière (**Tableau 8**). Enfin, les coupes ont été lavées avec du PBS 1X avant d'être montées sur lame dans un milieu de montage avec DAPI (H-1500, VectorLab, Eurobio Scientific). Toutes les lames ont été scannées à l'aide d'un microscope à large champ (Hamamatsu NanoZoomer 2.0 HT) avec un objectif 20X. Les paramètres d'acquisition ont été maintenus constants entre les animaux pour un marquage donné. Les images obtenues ont été traitées avec le logiciel QuPath 0.5.0 (Université d'Edimbourg) avec une quantification semi-automatique pour limiter le biais d'analyse.

L'intensité du marquage TH dans le striatum a été quantifiée dans plusieurs sous-structures : le DMS, le DLS, le « core », le « shell » médian (mShell) et le « shell » latéral (lShell). Ces sous-structures ont été délimitées à la main à l'aide de l'outil polygone, définissant ainsi la région d'intérêt (ROI). L'intensité de marquage a été déterminée grâce à la fonction « add intensity features ». Les neurones TH+ dans le mésencéphale (ATV et SNc, délimitées avec l'outil polygone) ont été détectés avec la fonction « cell detection ». Le nombre de neurones TH+ a été normalisé par rapport à la surface totale (μm^2) de la structure d'intérêt.

Pour les animaux injectés avec le virus dLight ou les DREADD Gi, les coupes ont été montées sur lames avec le milieu de montage (H-1500, VectorLab, Eurobio Scientific) avant d'être scannées à l'aide d'un microscope à large champ (Hamamatsu NanoZoomer 2.0 HT) avec un objectif 20X. Les zones d'infection, ainsi que l'implantation de la fibre, ont été vérifiées en fonction de la fluorescence de la cpGFP et de la mcherry, respectivement.

Tableau 9. Anticorps utilisés pour les analyses immunohistochimiques. TH : Tyrosine Hydroxylase.

Anticorps	Espèces	Dilution	Référence
Anti-TH	Sheep	1/1000	AB1542, Millipore
Anti-sheep IgG-Alexa 488	Donkey	1/1000	ab175713, Abcam
Anti-mcherry	Chicken	1/2000	Ab205402, Abcam
Anti-chicken IgY-Alexa 647	Goat	1/1000	Ab150171, Abcam

VII. Design expérimental

Pour répondre au premier objectif, qui était d'étudier l'impact de la carence en vitamine A débutée lors de la gestation sur le métabolisme de la vitamine A de la descendance, les descendants mâles et femelles WT C57BL6/J des groupes 7.5UI, 0.4UI et 0UI ont été euthanasiés à l'âge de 12 semaines. Les effets des différents régimes en vitamine A ont d'abord été évalués sur les niveaux de rétinol et d'esters de rétinol dans le plasma et le foie, par analyse HPLC. Les niveaux d'AR ont également été quantifiés dans le sang, le foie et le cerveau par dosage ELISA. Enfin, l'impact de la carence en vitamine A sur l'intégrité de la signalisation des rétinoïdes a été évalué dans le dSTR et le NAc par analyses de

RTqPCR afin de mesurer l'expression des gènes impliqués dans le transport (CRBP, CRABP, STRA6, RBP4), la synthèse (ALDH) et la signalisation nucléaire de l'AR (RAR, RXR) (Figure 27).

Pour répondre au second objectif, qui était d'étudier l'impact d'une carence en vitamine A gestationnelle sur les comportements dépendants de la fonctionnalité du striatum et sur l'intégrité de la fonctionnalité de la transmission dopaminergique au sein du striatum, les descendants mâles et femelles, WT C57BL6/J, des groupes 7.5UI et 0.4UI, ont été soumis à différents tests comportementaux à partir de 12 semaines. Les animaux ont été entraînés dans le paradigme du conditionnement opérant afin de mesurer les processus motivationnels (PRx2, tâche concurrente) ou l'impulsivité (tâche de dévaluation temporelle). Ces tests ont été suivis, à 24 semaines, de tests permettant de mesurer la locomotion (open field), l'anxiété (labyrinthe en croix surélevé) et la réactivité hédonique (test de préférence au sucrose). Afin de voir si la restauration des niveaux de vitamine A à partir du sevrage permettait de prévenir les altérations comportementales, l'ensemble de ces tests comportementaux ont également été effectués chez le groupe 0.4-7.5UI. Dans un second temps, afin d'étudier l'intégrité de la transmission dopaminergique au sein du striatum, nous avons mesuré à 12 et 24 semaines, chez la descendance mâle et femelle, au niveau du striatum (dSTR et NAc) l'expression des gènes des récepteurs dopaminergiques (D1R, D2R D3R) et au niveau de l'ATV, les niveaux d'expression des gènes et protéines des enzymes de synthèse (TH, DDC), dégradation (MAO) et transport (VMAT, DAT), de la dopamine par analyses de RTqPCR, Western Blot et immunohistochimie. (Figure 27).

Pour réponse au dernier objectif, qui était de mettre en évidence un lien de causalité entre les altérations neurobiologiques et comportementales chez la descendance mâle carencée, (1) certaines souris WT C57BL6/J mâles ont été soumises à des injections intrapéritonéales d'amphétamine avant de mesurer les processus motivationnels dans le PRx2. (2) Des souris WT C57BL6/J mâles ont subi une intervention chirurgicale à l'âge de 8 semaines, permettant l'expression du senseur dopaminergique dLight et l'implantation d'une fibre optique dans le NAc. La mesure de la dynamique dopaminergique *in vivo* par photométrie de fibre couplée à des tâches de conditionnement opérant a été effectuée à partir de 12 semaines. Enfin, (3) des souris DAT-Cre C57BL6/J mâles ont subi une intervention chirurgicale à l'âge de 8 semaines, dans l'ATV, permettant l'expression d'un DREADD Gi inhibiteur spécifiquement dans les neurones dopaminergiques. Par la suite, l'effet de l'inhibition des neurones dopaminergiques de l'ATV, sous CNO, a été évalué dans les tâches de conditionnement opérant permettant d'évaluer les processus motivationnels, à partir de 12 semaines (Figure 27).

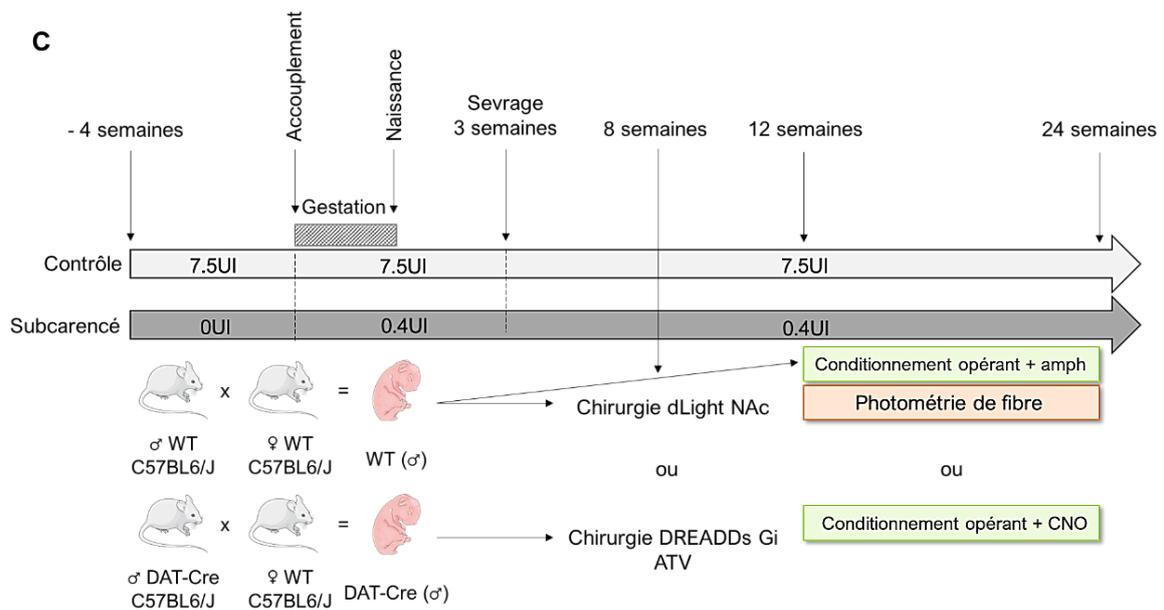
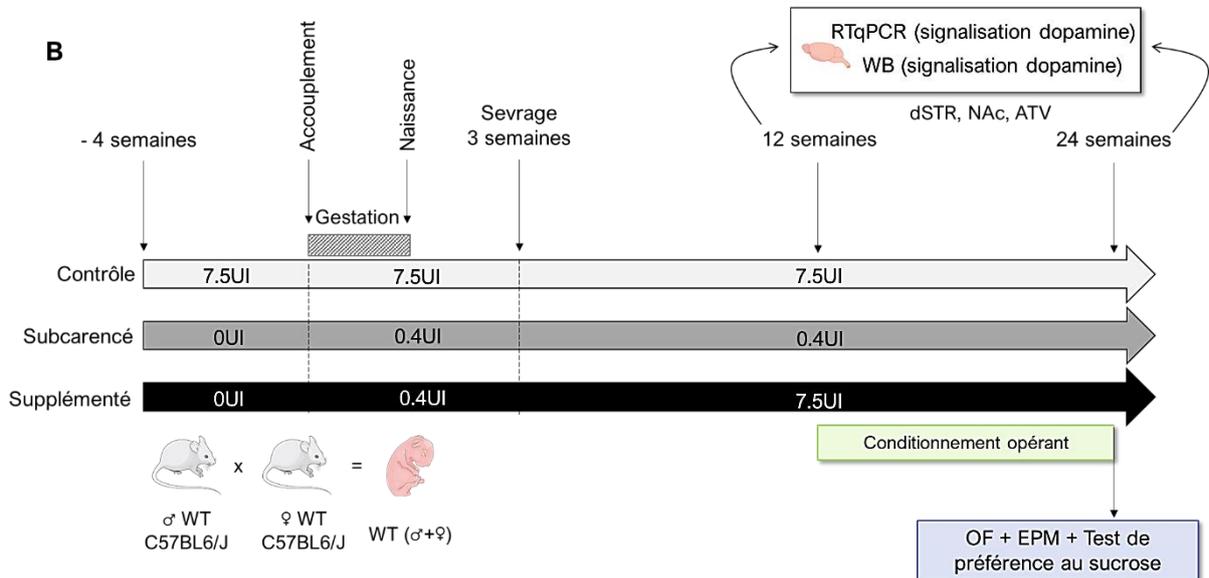
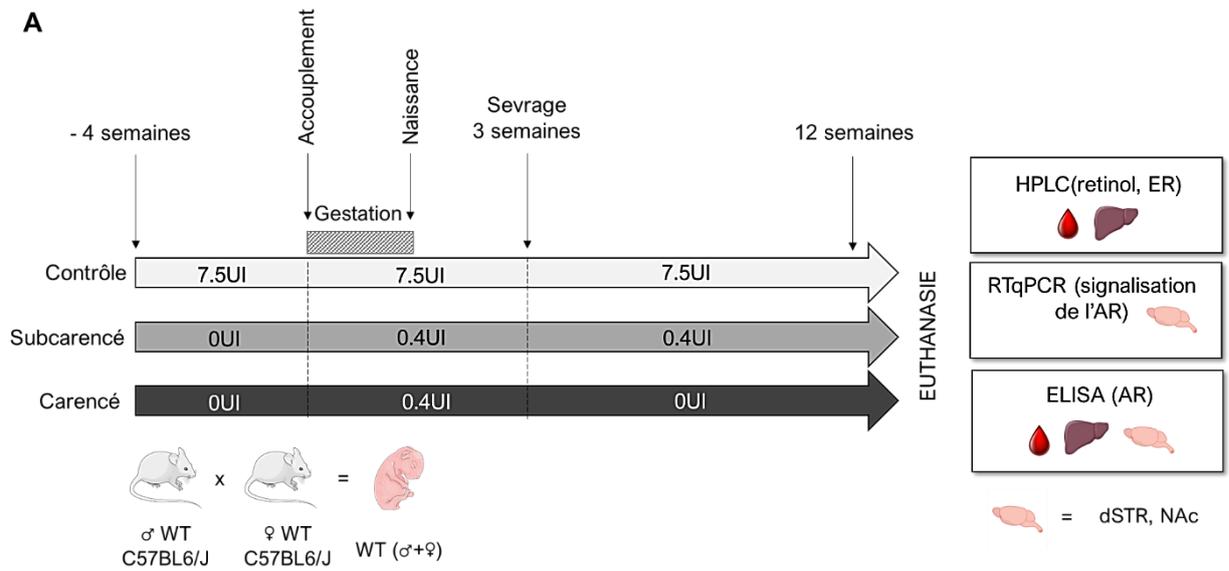


Figure 27. Design expérimental. (A) Etude de l'impact de la carence en vitamine A gestationnelle sur le métabolisme de la vitamine A de la descendance à l'âge adulte. (B) Etude de l'impact de la carence en vitamine A gestationnelle sur les comportements dépendants de la fonctionnalité du striatum. (C) Etude de l'impact de la carence en vitamine A gestationnelle sur l'intégrité de la fonctionnalité de la transmission dopaminergique au sein du striatum. WT : Wild-Type, ER : Esters de Rétinol, AR : Acide Rétinoïque, dSTR : Striatum dorsal, NAc : Noyau Accumbens, UI : Unité Internationale (1 UI : 0,3 µg de rétinol), OF : Open Field, EPM : Elevated Plus Maze, ATV : Aire Tegmentale Ventrale, Amph : Amphétamine, CNO : Clozapine-N-Oxide, DREADD : Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs.

VIII. Analyses statistiques

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad prism (version 10.2.3). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM (erreur standard à la moyenne). La normalité des ensembles de données a été testée et des tests paramétriques ou non paramétriques ont été effectués en conséquence. Le test de Student non apparié ou le test de Mann-Whitney (non paramétrique) ont été réalisés pour la comparaison de deux groupes indépendants. Pour l'analyse de plus de deux groupes avec un seul facteur, une analyse de variance (ANOVA) à un facteur ou le test non paramétrique de Kruskal-Wallis ont été utilisés. En présence de deux ou trois facteurs, une ANOVA (à mesures répétées si nécessaire) à deux ou trois facteurs a été réalisée. Les ANOVA ont été suivi d'un test post-hoc de Tukey et le test du Kruskal-Wallis, du test de comparaison multiple de Dunn, si nécessaire. Un test de student à un échantillon (one-sample t-test) a été réalisé pour comparer les moyennes des différents groupes à une valeur fixe. Les corrélations entre différentes données ont été analysées à l'aide d'une corrélation de Pearson et d'une régression linéaire. Le seuil de significativité a été fixé à : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ et **** $p < 0.0001$.

RÉSULTATS

I. Article scientifique

Vitamin A deficiency started during gestation impaired reward processing by affecting the integrity of mesolimbic transmission

P. Couty¹, I. Dulapt¹, L. Berger¹, A. Santoro¹, K. Lard¹, S. Alfos¹, J.C. Helbling¹, M.F. Angelo¹, C. Halimi², P. Borel², C. Bosch-Bouju¹, P. Trifilieff¹, K. Touyarot¹

¹ NutriNeuro, Nutrition et Neurobiologie Intégrée, INRAE, UMR 1286, Université de Bordeaux, 33076, Bordeaux, France

² Centre de Recherche en Cardiovasculaire et Nutrition (C2VN), INRAE, INSERM, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, 13005, Marseille, France.

ABSTRACT

Retinoic acid (RA), the active metabolite of vitamin A, is crucial for the brain development of the fetus and newborn. In this context, alterations of retinoid signaling have been consistently described in many psychiatric neurodevelopmental disorders, which share common symptoms like reward processing deficits. Herein, we ask whether a decreased RA signaling, induced by a nutritional vitamin A deficiency (VAD) from gestation to adulthood, could participate in this symptomatology. Firstly, we developed a model of gestational VAD in mice which leads to a decreased peripheral and striatal vitamin A status in adult offspring. Interestingly, our results show a strong vulnerability of the nucleus accumbens (NAc) for RA levels and RA receptor expression, which are drastically reduced by gestational VAD in this ventral striatal region. This hypoactivity of the RA signaling pathway in the NAc has been associated with a vulnerability of the mesolimbic pathway's integrity characterized by a reduced expression of dopamine receptor D3 (D3R) in the NAc and active dopamine transporter (DAT) in the ventral tegmental area (VTA). At the functional level, we show abnormal striatum functions with sex differences. Indeed, whereas VAD female offspring is not impaired for reward-related processes, we demonstrate that gestational VAD induces hypermotivation and increased impulsivity in VAD male offspring. We speculate that these behavioral alterations could be due to hyperdopaminergia in the mesolimbic DA transmission, evidenced in VAD male mice using the dLight DA biosensor coupled with fiber photometry. Finally, the inhibition of VTA dopaminergic neurons by a chemogenetic viral approach, reverses the altered reward processing in VAD male mice, suggesting a causal link between VAD-induced mesolimbic DA transmission alterations and motivational impairments. Altogether, these results demonstrate for the first time, that the hypoactivity of RA signaling in the ventral part of the striatum, induced by a gestational VAD could participate in the etiology of reward-related symptoms and mesolimbic DA transmission alterations of some psychiatric neurodevelopmental disorders, with sex differences.

INTRODUCTION

Vitamin A deficiency (VAD) during the perinatal period, caused by a vitamin A-deficient diet, remains a major public health issue, especially in developing countries (Wirth et al., 2017). Indeed, one in three children and 15% of pregnant women in low-income and middle-income countries suffer from this deficiency (Stevens et al., 2015; Wirth et al., 2017). Vitamin A acts via its active metabolite, the retinoic acid (RA), that plays a key role in the brain development of fetus and newborn (Maden, 2007), but also in adult brain function (Bonnet et al., 2008; Touyarot et al., 2013; Bonhomme et al., 2014; 2019) by regulating the expression of numerous genes through binding its specific nuclear receptors, the retinoic acid receptors (RAR) and the retinoid X receptors (RXR). These RA receptors form heterodimers which regulate transcription following binding to RARE DNA sequences (Retinoic Acid Response Element) located in the promoters of a variety of genes (Lane and Bailey, 2005; Blomhoff and Blomhoff, 2006).

Dysfunction of the RA signaling pathway was investigated in various diseases, including neurodegenerative diseases, like Parkinson's (Marie et al., 2021) or Alzheimer's diseases (Woloszynowska-Fraser et al., 2020). The brain is particularly sensitive to perinatal insults, with several neurologic and psychiatric disorders having been linked to a poor nutritional environment during gestation (Moody et al., 2017). Indeed, several studies have suggested a link between hypoactivity of the RA signaling pathway and some neurodevelopmental psychiatric pathologies. In fact, a large population-based birth cohort study reported that a low maternal vitamin A serum level during pregnancy increases the risk factor for schizophrenia in offspring by more than threefold (Bao et al., 2012). Genetic polymorphisms or decreased expression in *post-mortem* of key factors of retinoid signaling were also found in some of these neurodevelopmental psychiatric diseases, like major depression or bipolar disorder (Woloszynowska-Fraser et al., 2020; Qi et al., 2015; Reay et al., 2020; Moreno-Ramos et al., 2015). Retinoid analogs have therefore been proposed as candidates in the treatment of schizophrenia or autism (Guo et al., 2018; Lerner et al., 2008; 2013). In addition, impaired motivational processes and impulsivity are common symptoms of several of these psychiatric pathologies (Whitton et al., 2015; Husain and Roisier, 2018; Moeller et al., 2001; Kulacaoglu et Kose, 2018). However, the underlying mechanisms of altered retinoid signaling in this common symptomatology remain to be established.

Various data support the fact that this behavioral endophenotype results from alterations in dopamine (DA) transmission within the striatum (Whitton et al., 2015; Dalley and Roisier, 2012). The striatum is a dopaminergic structure part of the basal ganglia network (Lanciego et al., 2012), composed by 95% of medium spiny neurons (MSN) divided into those expressing the dopamine receptor D1R (D1-MSN) or D2R (D2-MSN) (Burke et al., 2017). Classically, this structure is divided into two sub-structures, each receiving distinct DA afferents. The dorsal striatum (dSTR), which is primarily involved in the control of voluntary movement, receives DA afferents from the

substantia nigra *pars compacta* (SNc) forming the nigrostriatal pathway (Björklund et Dunnett, 2007). The ventral part of the striatum, called nucleus accumbens (NAc) is a central brain structure of the so-called “mesolimbic” pathway, classically considered as a main pathway of the brain reward system involved in the modulation of motivation, receiving in particular DA afferents from the ventral tegmental area (VTA) (Björklund et Dunnett, 2007). The striatum is a retinoid-metabolizing region (Kane et al., 2005), highly enriched in RA receptors, mainly the RAR β and RXR γ isoforms (Krezel et al., 1999; Zetterström et al., 1999). RA is notably involved in the development and differentiation of striatal MSN and midbrain DA neurons (Molero et al., 2009; Rataj-Baniowska et al., 2015; Podlesny-Drabiniok et al., 2017). Several studies showed that DA transmission in the striatum seems highly vulnerable to alterations of RA signaling. Indeed, double knock-out RAR β -RXR γ mice showed a decrease in D1R and D2R expression in the NAc (Krezel et al., 1998). In fact, the best characterized RA-target is the dopamine D2 receptor which contains a RARE sequence (Krezel et al., 1998; Samad et al., 1997). ALDH1A3 (one of the synthesis enzymes of RA) single mutant mice also show a reduction in D2R in the NAc (Molotkova et al., 2007). Those genetic ablation lead to abnormal striatal functions, revealed by deficits in motor coordination and depressive-like-behaviors (Krezel et al., 1998; Krzyzosiak et al., 2010). More recently, a viral manipulation approach to modulate RA levels has also shown that increasing or decreasing RA signaling in the NAc, accentuates depression-related behaviors and alters motivational processes (Zhang et al., 2019). Furthermore, manipulation of RXR α expression levels in the NAc highlighted its important role in addictive-type behaviors, by altering the excitability of the D1- and D2-MSN (Godino et al., 2023).

Gestational VAD models have been developed in rodents to study the impact of VAD on hippocampal dependent memory processes during adulthood but very few studies concern striatum-dependent functions (Zhang et al., 2011; Hou et al. 2015). Here, we study the long-term effects of VAD, starting from gestation to adulthood, depending on sex, on the RA signaling pathway, in the striatum, and its impact on the reward system dependent behaviors and mesolimbic DA transmission, which are altered in some neurodevelopmental disorders. We show for the first time, that this gestational VAD leads to selective peripheral and striatal hypoactivity of RA signaling pathway in VAD male offspring, accompanied by an increase in motivational processes and impulsivity, assessed in different operant conditioning tasks. By contrast, VAD female offspring is not impaired for reward-related processes. Moreover, biochemical and molecular analyzes reveal alterations in some neurobiological markers, such as D3R and DAT expression in the mesolimbic DA pathway, which could result in hyperdopaminergia in VAD male mice. Finally, we show a causal link between these altered mesolimbic DA transmission and motivational impairments, that are reversed in VAD male offspring, after a specific inhibition of VTA DA neurons activity using a chemogenetic approach. Altogether, these results demonstrate for the first time that gestational VAD could participate in the etiology of reward processes impairments in some psychiatric disorders.

RESULTS

VAD started during gestation alters vitamin A status in offspring at adulthood

Mice were subjected to three different vitamin A diets, leading to 3 experimental groups, which correspond to a control group or “7.5IU”, a sub-deficient group or “0.4IU” and a deficient group or “0IU”. In order to assess the long-term effect of VAD, diet exposure started just before gestation and was maintained after weaning in offspring, until adulthood.

Firstly, the body weight was studied from weaning to adulthood in male offspring. Our results show no differences between the control group (7.5IU) and the sub-deficient (0.4IU) groups, but a body growth delay, with a final body weight difference of 20%, is observed in the 0IU deficient group (mixed-effect analysis diet effect: $F(2,161) = 23.66$; $p = 0.0001$) (Figure 1A). Interestingly, ANOVA on female offspring's body weight change reveals no differences over time between 7.5 IU, 0.4 IU and 0 IU groups (Figure S1A).

Then, plasma circulating retinol and retinoic acid (RA) levels were measured in the different groups, by HPLC and ELISA, respectively. The figure shows an effect of VAD (one-way ANOVA diet effect: $F(2,26) = 68.12$; $p < 0.0001$) with a significant vitamin A diet level-dependent reduction of plasma retinol levels in sub-deficient males (Tukey's post-hoc test 7.5IU vs 0.4IU: $p < 0.0001$) which is more pronounced in deficient males (Tukey's post-hoc test 7.5IU vs 0IU: $p < 0.0001$; 0.4IU vs 0IU: $p < 0.0001$) (Figure 1B). This decreased plasma retinol is also observed in female VAD mice (Figure S1B). Moreover, in accordance with the literature (Borel et al., 2021), we observe that plasma retinol levels are lower in females than in males in the control group.

The same impact of VAD is observed for RA levels since VAD induces a vitamin A diet level-dependent decrease in plasma RA levels (Kruskal-Wallis test: $p = 0.0003$) in 0.4IU (Dunn's post-hoc test 7.5IU vs 0.4IU: $p = 0.0159$) and 0IU male mice groups (Dunn's post-hoc test 7.5IU vs 0IU: $p = 0.0002$; 0.4IU vs 0IU: $p = 0.0564$) (Figure 1B). Unexpectedly, VAD induces an increased plasma RA level in female mice, which is significantly higher in the deficient group (0IU) compared to the 0.4IU and 7.5IU groups (Figure S1B).

Concerning hepatic vitamin A status, both the concentration of free retinol and retinyl esters were measured by HPLC in the liver, the storage organ of vitamin A. Hepatic levels of retinol and total hepatic retinyl esters content, which is the sum of retinyl palmitate, oleate, linoleate and stearate (Figure S1D), are strongly decreased by VAD (Kruskal-Wallis test: $p < 0.0001$) in both 0.4IU (Dunn's post-hoc test 7.5IU vs 0.4IU: $p = 0.0002$) and 0IU male mice (Dunn's post-hoc test 7.5IU vs 0IU: $p < 0.0001$) depending on the vitamin A diet level (Dunn's post-hoc test 0.4IU vs 0IU: $p = 0.0011$) (Figure 1C). This decrease is also observed in female mice (Figure S1C).

Finally, as observed for plasma RA levels, VAD induces a decreased hepatic RA level (Kruskal-Wallis test: $p=0.0016$) in 0.4IU (Dunn's post-hoc test 7.5IU vs 0.4IU: $p=0.0056$) and 0IU mice (Dunn's post-hoc test 7.5IU vs 0IU: $p=0.0124$) (Figure 1C). However, no effect of VAD is observed in female mice on this parameter (Figure S1C).

Altogether, these results show that the consumption of a VAD diet (0.4IU or 0IU) from gestation to adulthood induces a time course vitamin A depletion of the liver store in the male mice offspring, leading to a decreased serum retinol and RA levels. Interestingly, male mice seem to be more vulnerable to VAD compared to female offspring for some markers of vitamin A status such as plasma and hepatic concentrations of RA.

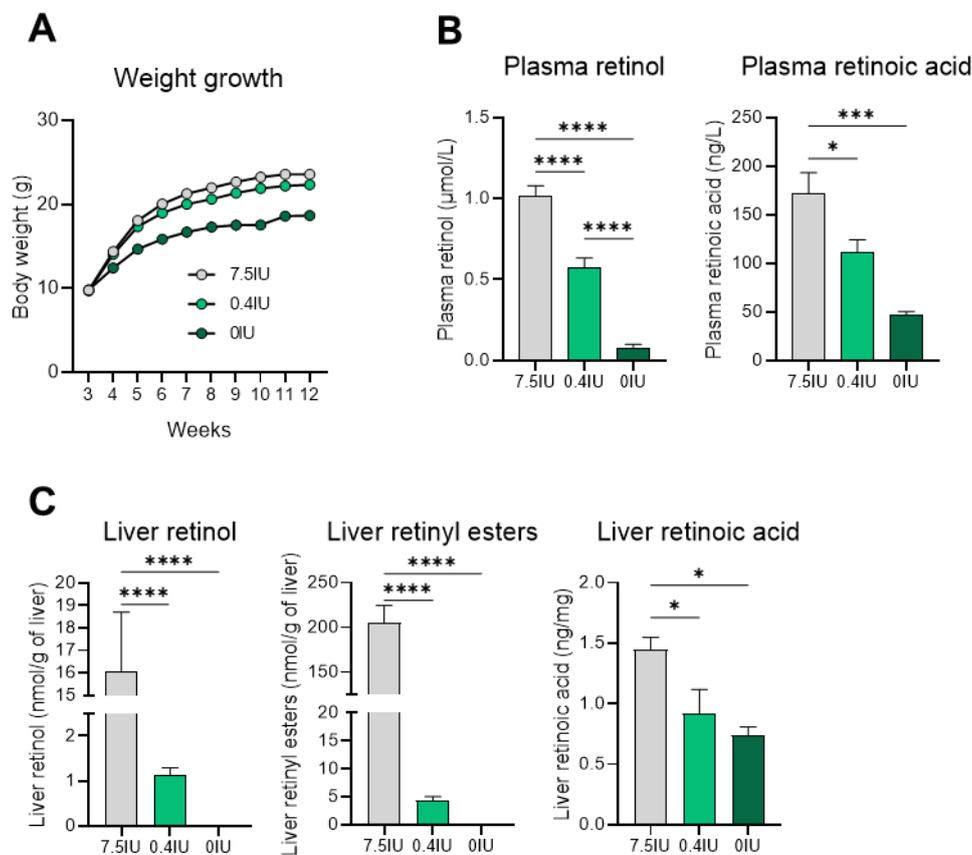


Figure 1. Gestational VAD alters peripheral vitamin A status in adult offspring. (A) Body weight (g) curve of male offspring from weaning to adulthood (7.5IU n=58; 0.4IU n=78, 0IU n=16). (B) Plasma retinol ($\mu\text{mol/L}$) (7.5IU n=9; 0.4IU n=12; 0IU n=8) and retinoic acid (ng/L) levels at 12 weeks in male (7.5IU n=15; 0.4IU n=13; 0IU n=8). (C) Liver retinol (7.5IU n=14; 0.4IU n=25; 0IU n=12), retinyl esters (nmol/g of liver) (7.5IU n=14; 0.4IU n=25; 0IU n=12) and retinoic acid (ng/mg) levels at 12 weeks in male (7.5IU n=15; 0.4IU n=13; 0IU n=8). Results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance * $p<0.05$, *** $p<0.001$, **** $p<0.0001$. IU: international unit.

VAD started during gestation alters RA signaling in the NAc in offspring at adulthood

In order to investigate how gestational VAD can alter RA signaling pathway in the striatum of 12-week-old offspring, we measured RA levels by ELISA, as well as RA receptor expression, in this main retinoid-metabolizing brain structure (Kane et al., 2005; Krezel et al., 1999; Zetterström et al., 1999). We analyzed the dorsal (dSTR) and ventral striatum (NAc) independently, given the functional differences between these two substructures of the striatum.

Interestingly, while VAD does not affect RA levels in the dSTR of male mice (Kruskal-Wallis test: $p=0.9091$) (Figure 2A), ANOVA on RA levels in the NAc (one-way ANOVA diet effect: $F(2,31)=5.784$; $p=0.0073$) reveals a significant decrease in deficient male mice (Tukey's post-hoc test 7.5IU vs 0IU: $p=0.0063$) (Figure 2C). Moreover, VAD in female mice does not affect RA levels neither in the dSTR (Figure S2A) nor in the NAc (Figure S2C).

We then measured mRNA expression of Retinoic Acid Receptor β (RAR β) and Retinoid X Receptor γ (RXR γ), the two isotypes of nuclear retinoid receptors highly expressed in the striatum (Krezel et al., 1999). We observe no significant differences induced by VAD in the expression level of those two receptors in the dSTR, neither in the male (one-way ANOVA diet effect RAR β : $F(2,44)=0.09550$; $p=0.9091$; RXR γ : $F(2,44)=2.178$; $p=0.1254$) (Figure 2B), nor in female mice (Figure S2B). However, VAD induces a significant decrease of RAR β (one-way ANOVA diet effect: $F(2,44)=6.377$; $p=0.0037$) and RXR γ (one-way ANOVA diet effect: $F(2,44)=14.15$; $p<0.0001$) mRNA expression in the NAc of adult male offspring (Tukey's post-hoc test 7.5IU vs 0.4IU RAR β : $p=0.0078$; RXR γ : $p=0.0013$; 7.5IU vs 0IU RAR β : $p=0.0127$; RXR γ : $p<0.0001$) which is dose-dependent for the expression level of RXR γ (Tukey's post-hoc 0.4IU vs 0IU: $p=0.0473$) (Figure 2D). Both RAR β and RXR γ mRNA levels are also decreased in the NAc of VAD female mice (Figure S2D).

Altogether, these results show, particularly in males, a strong vulnerability of NAc to VAD compared to dSTR, for RA amount and RA receptor expression, suggesting that gestational VAD could induce ventral striatal functional alterations. Finally, these effects are dependent on the amount of vitamin A in the diet, with more drastic effects for 0IU mice, which displayed body growth retardation. Consequently, we decided, for the rest of the study, to carry out the experiments on a single VAD group, the sub-deficient 0.4IU group, compared to the 7.5IU control mice.

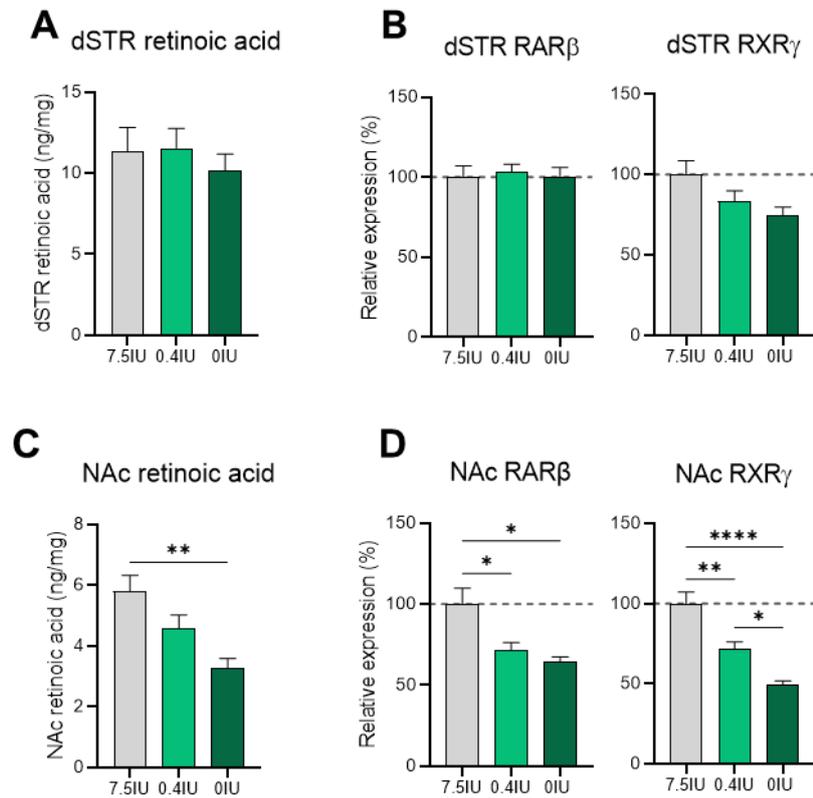


Figure 2. Gestational VAD alters retinoic acid signaling in the striatum in adult offspring. (A and C) Retinoic acid levels (ng/mg) in the dorsal striatum (A) and nucleus accumbens (C) at 12 weeks in males (7.5IU n=15; 0.4IU n=13; 0IU n=8). (B and D) mRNA relative expression of genes coding for RAR β and RXR γ in the dorsal striatum (B) and nucleus accumbens (C) at 12 weeks in males (7.5IU n=14; 0.4IU n=25; 0IU n=8). Results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance * p<0.05, ** p<0.01, **** p<0.0001. IU: international unit, RAR: retinoic acid receptor, RXR: retinoid x receptor, dSTR: dorsal striatum, NAc: nucleus accumbens.

VAD started during gestation alters mesolimbic DA integrity in offspring at adulthood

Since the NAc appears to be particularly vulnerable to VAD and that this structure is at the core of the mesolimbic DA transmission pathway, where VTA neurons project to the NAc, we studied the integrity of this DA pathway in adult offspring. Thus, we quantified mRNA and protein expression of key neurobiological markers involved in this DA transmission pathway.

While the mRNA expression of DA receptor 1 (D1R) ($t=1.458$, $df=59$, $p=0.1501$) and D2R ($t=0.1874$, $df=58$, $p=0.8520$) are not affected by VAD in the male offspring, a 30% decrease of D3R mRNA expression is observed in the NAc of VAD male mice ($t=3.172$, $df=58$, $p=0.0024$) (Figure 3A). The VAD female offspring also exhibits a strong decreased mRNA expression of D1R, D2R and D3R in the NAc (Figure S3C). Interestingly, a dorsoventral dissociation is found for DA receptor's expression, since no differences in the dSTR are observed between the control and VAD groups, in either males (Figure S3A) or females (Figure S3B).

We also quantified genes involved in DA synthesis (TH, DDC) and degradation (MAOA) in the VTA, and no differences are observed between the control and VAD male mice (TH: $t=1.257$, $df=39$, $p=0.2163$; DDC: $t=1.169$, $df=39$, $p=0.2495$; MAOA: $t=0.3851$, $df=39$, $p=0.7022$) (Figure 3B). Then, we measured mRNA expression of DAT and VMAT2, respectively involved in the recapture of DA from the synaptic cleft and its vesicular storage. While VMAT mRNA expression is not regulated by VAD ($t=1.587$, $df=39$, $p=0.1206$), a 40% significant decrease of DAT mRNA expression is observed in VAD male mice ($t=4.344$, $df=39$, $p<0.0001$) (Figure 3C). This VAD-induced decrease in DAT is further confirmed at the protein level in the VTA of males ($\downarrow 23\%$: $t=2.554$, $df=33$, $p=0.0154$), though there is only a trend in the NAc ($t=1.596$, $df=32$, $p=0.1204$) (Figure 3D). Interestingly, by contrast to males, VAD female mice are not affected for the mRNA expression or protein levels in the VTA (Figure S3D-F). Importantly, these reductions observed in mRNA or protein expression, in VAD male mice, are not caused by a decrease in the number of dopaminergic neurons in the VTA ($t=0.5350$, $df=11$, $p=0.6033$) or density of dopaminergic fibers in the NAc (two-way ANOVA diet effect: $F(1, 33) = 1.260$; $p=0.2698$), assessed through immunofluorescent staining of the TH enzyme (Figure 3E-F).

Interestingly, we highlight positive correlations between mRNA expression levels of RAR β and D3R ($R^2=0.5989$; $p<0.0001$) in the NAc, and RAR β and DAT ($R^2=0.2552$; $p=0.0139$) in the VTA (Figure S3G), suggesting that D3R and DAT could be target genes for this RA receptor.

Since DA transmission, and especially the mesolimbic pathway, is the main modulator of motivational processes and impulsivity (Salamone et Correa, 2012; Dalley et Roisier, 2012; Berke, 2018), we next decided to investigate these reward-related processes in adult offspring.

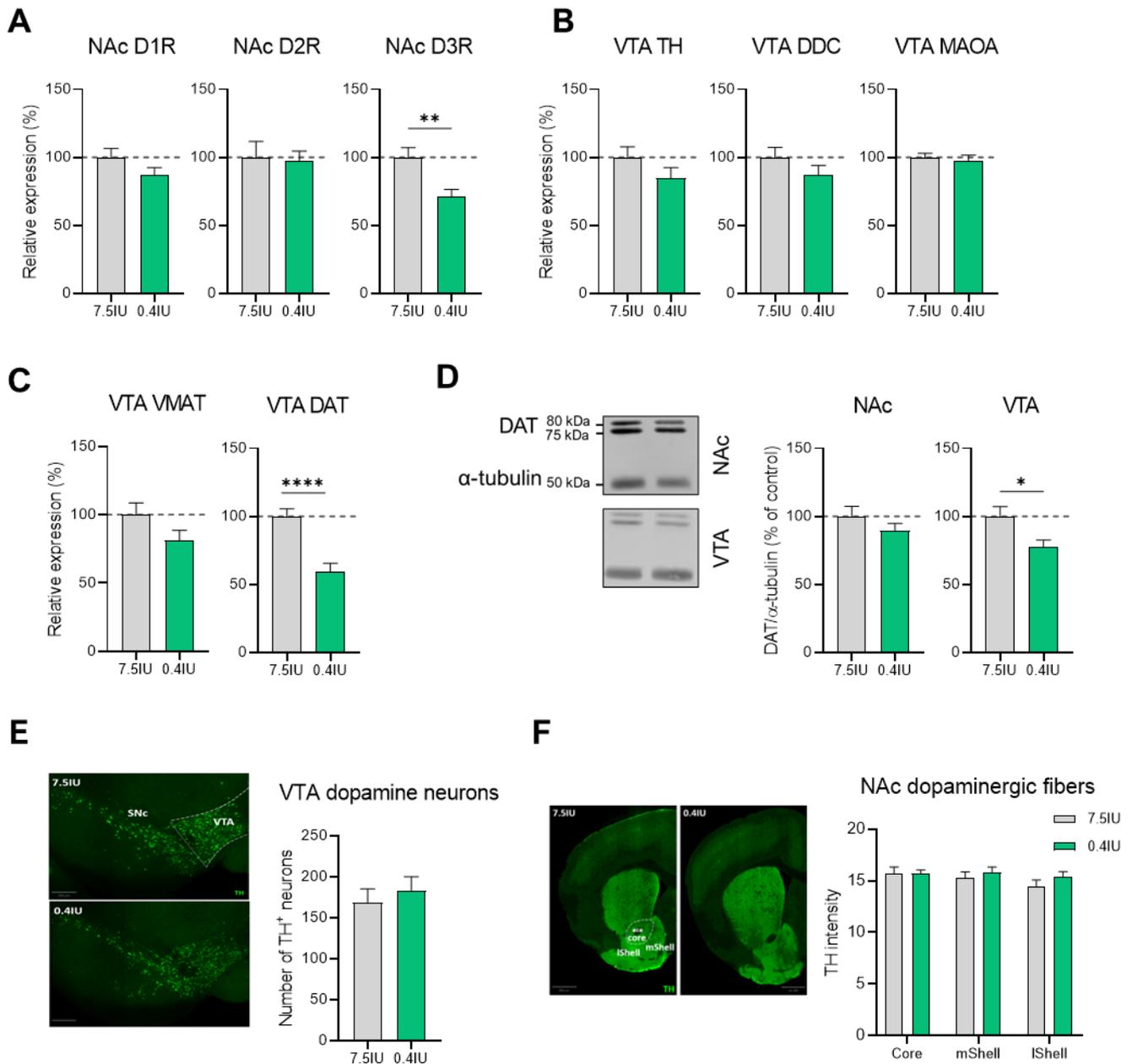


Figure 3. Gestational VAD altered dopamine transmission integrity in the striatum in adult offspring. (A) mRNA relative expression of genes coding for D1R, D2R and D3R in the nucleus accumbens in males (7.5IU n=23; 0.4IU n=39). (B) mRNA relative expression of genes coding for TH, DDC and MAOA in the ventral tegmental area in males (7.5IU n=23; 0.4IU n=39). (C) mRNA relative expression of genes coding for VMAT and DAT in the ventral tegmental area in males (7.5IU n=23; 0.4IU n=39). (D) Representative western blot for DAT (right) and quantification of protein expression levels of DAT (left) in the nucleus accumbens and ventral tegmental area in males (7.5IU n=18; 0.4IU n=17). (E) Representative image for the two experimental groups of the ventral tegmental area immunostained for TH (right), scale bar: 250 μ m. Quantification of the number of TH⁺ neurons

(left) in males (7.5IU n=9; 0.4IU n=4). (F) Representative image of the two experimental groups of the striatum immunostained for the (right), scale bar: 800 μ m. Quantification of fluorescence intensity of TH staining in nucleus accumbens (left) in males (7.5IU n=7; 0.4IU n=6). Results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$. IU: international unit, NAc: nucleus accumbens, VTA: ventral tegmental area, DR: dopamine receptor, TH: tyrosine hydroxylase, DDC: dopamine decarboxylase, MAOA: monoamine oxidase A, VMAT: vesicular monoamine transporter, DAT: dopamine active transporter, mShell: medial shell, lShell: lateral shell.

VAD started during gestation impaired reward processing in offspring at adulthood

We used operant conditioning paradigms in order to evaluate the impact of VAD (0.4IU) started during gestation on motivational processes. The performances of VAD male mice (Figure 4A) are similar to the control group in instrumental learning tasks (FR1, RR5, RR10 and RR20) according to the number of lever presses per minute on the reinforced lever (two-way ANOVA diet effect: $F(1,85) = 0.1093$; $p = 0.7418$). Similarly, female mice display no differences in these low work requirement tasks (Figure S4B).

To evaluate motivational performance, we use the progressive ratio (PRx2) and the concurrent lever pressing/free-feeding tasks, that assess the motivation of an animal to maintain effort in the face of an exponentially increasing demand, and the willingness to exert effort for a preferred reward, respectively (Salamone et Correa, 2018). In the PRx2 task, VAD induces a significant increase in total lever-pressing (Mann Whitney test: $p = 0.0014$) and breakpoint (the last progressive ratio threshold attained) (Mann Whitney test: $p = 0.0012$) (Figure 4B). There are no significant differences in session duration time and lever press rate for a given ratio, in VAD male offspring (Figure S4A). In the concurrent lever pressing/free-feeding task, VAD male mice display increased lever press for the preferred reward (Unpaired t-test: $t = 2.577$, $df = 21$, $p = 0.0176$) but decreased consumption of freely accessible, less-preferred chow (Unpaired t-test: $t = 3.266$, $df = 21$, $p = 0.0037$) (Figure 4C). Interestingly, no differences in the PRx2 and the concurrent tasks are observed between 0.4IU VAD female mice and the control group (Figure S4C-E). Altogether, the increased performance in both the PRx2 and the concurrent lever pressing/free-feeding tasks suggest enhanced motivation in VAD male mice and reveal gender differences with no impairments in reward-related processes in VAD females.

Taking into account the relationship between motivation and impulsivity, we assessed choice impulsivity in our nutritional model using the delay discounting task. This task measures the inability to tolerate delayed gratification, i.e. a preference for small, immediate rewards, over larger delayed ones. Delay discounting is measured as a preference for the high reward (HR), for the different delays, which correspond to normalized HR % response over the % response on HR without delay.

We observe a progressive decrease in HR preference, which become more drastic as the delays increased (two-way ANOVA delay effect: $F(2.991, 44.86) = 147.9$; $p < 0.0001$) in both control and VAD male mice. However, this decrease in HR preference is exacerbated in VAD male mice (two-way ANOVA diet effect: $F(1, 15) = 6.143$; 0.0256) (Figure 4D). Thus, these data indicate that VAD increases preference for the low reward (LR) at the expense of a bigger though delayed reward. (Figure S4E). Importantly, no differences are observed between the groups in the number of omissions (Figure S4F). The area under the curve (AUC) of each mouse's HR preference curve is quantified, and the figure shows a smaller AUC in VAD male mice compared to control mice (Unpaired t-test: $t = 2.141$, $df = 14$, $p = 0.0500$) (Figure 4D). These data demonstrate that VAD starting during gestation leads to increased choice impulsivity in male offspring at adulthood. However, in female mice, no differences are observed between the control and VAD groups (Figure S4G).

Therefore, in order to establish a causal link between the reward processing impairments and a possible mesolimbic DA transmission dysregulation that could be related to a decreased DAT expression in the VTA observed only in VAD male offspring, we investigated the effect of VAD on mesolimbic DA dynamics, in these mice, performing operant conditioning tasks.

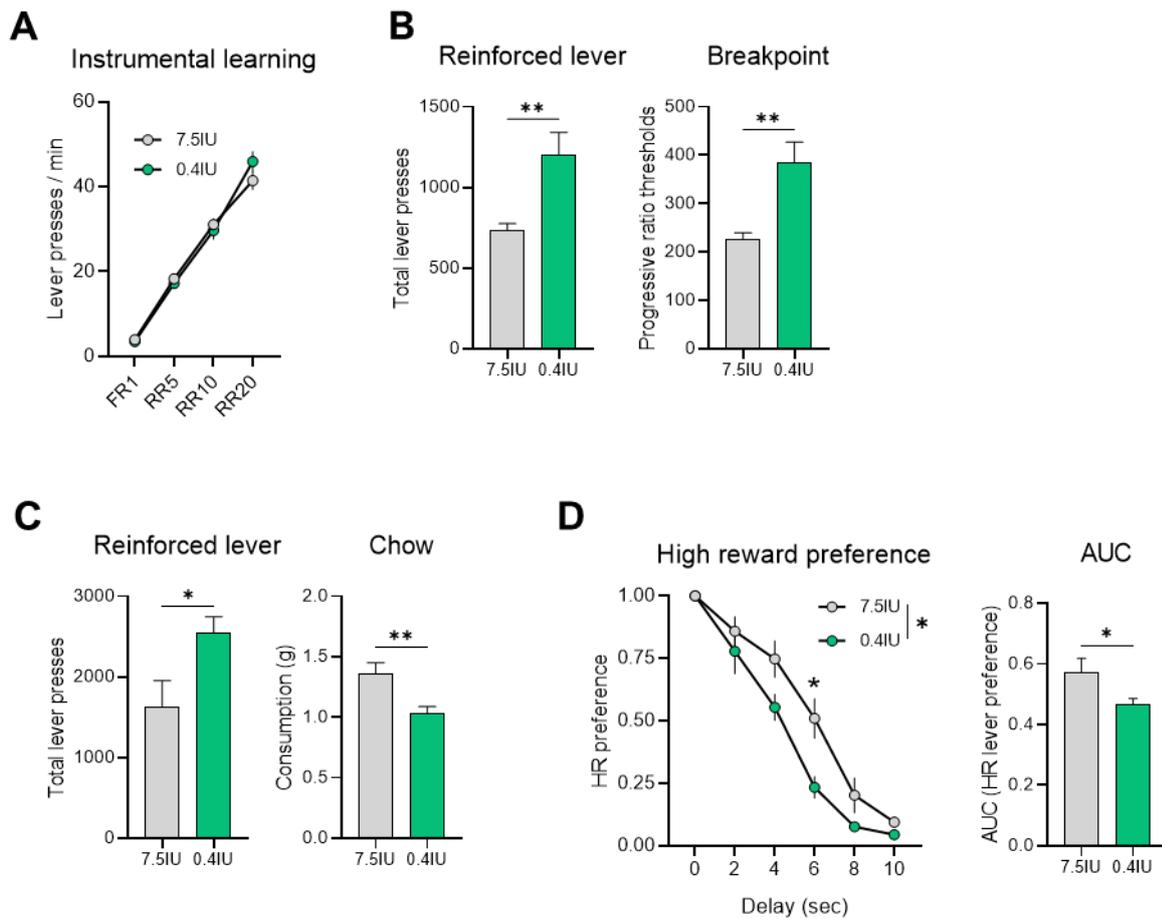


Figure 4. Gestational VAD impaired reward processing in adult offspring. (A) Lever pressing rate (lever presses/min) during the instrumental learning phase in males (7.5IU n=9; 0.4IU n=15). (B) Total lever presses on the reinforced lever and breakpoint (i.e. last progressive ratio threshold attained by the mice) in the progressive ratio (x2) task, in males (7.5IU n=9; 0.4IU n=15). (C) Total lever presses on the reinforced lever and total amount of chow consumed (g) during the concurrent task, in males (7.5IU n=9; 0.4IU n=15). (D) High reward preference for the different delays and area under the curve of the high reward preference in the delay discounting task, in males (7.5IU n=9; 0.4IU n=8). Results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. IU: international unit, FR: fixed ratio, RR: random ratio, HR: high reward, AUC: area under the curve.

VAD started during gestation altered phasic DA dynamic in the NAc in male offspring at adulthood

In order to investigate the effect of gestational VAD on DA dynamics, we injected a viral vector allowing for the expression of the DA sensor dLight1.3 (Patriarchi et al., 2018) and implanted an optic fiber cannula, in the NAc (Figure S5A). Through this optic fiber we were able to record phasic DA release, through GFP-fluorescence variation, recorded via a fiber photometry setup. After three weeks of viral expression, mice were then trained in a Pavlovian conditioning task (data not shown) in order for the mice to make an association between a tone cue (CS, Conditioned Stimulus, a sound and a light on for 10 seconds) which predicts the delivery of a reward, 3 seconds after the beginning of the tone (US, Unconditioned Stimulus) (Figure S5B). Mice were then trained in fixed ratio 1 (FR1) in which they had to press a reinforced lever one time to trigger the CS-US association, followed by FR5 (5 lever presses) and FR10 (10 lever presses). To further assess DA dynamic during a high motivation demand task, the same mice performed a progressive ratio task, in which mice had to press five more presses than in the previous reward (PR+5, 1 lever press, 6, 11, 16...).

The DA response for the CS for each FR was plotted (Figure 5A) and reveals an increase in DA response at the onset of the CS (0 to 2 sec) in VAD male mice compared to control for peak amplitude (z-score) (two-ANOVA diet effect: $F(1, 29) = 6.359$; $p = 0.0174$) (Figure 5C), while no overall FR effect is observed (two-way ANOVA FR effect: $F(2, 29) = 0.6579$; $p = 0.5255$). Regarding the pre-CS period (-1 to 0 sec) that corresponds to the lever press that leads to triggering the CS-US, we find a significant FR effect in z-score (two-way ANOVA FR effect: $F(2, 29) = 46.39$; $p < 0.0001$), showing that DA dynamics is reduced during the lever press period with increasing FR in both 0.4IU VAD and 7.5IU control male mice (Figure 5B-D). No significant change is observed in the response to the US (Figure S5C). We also isolated lever presses according to their number in FR5 and FR10 and plotted the response for the 1st lever press for each FR, where the higher DA response occurred. However, no differences are observed between the control and VAD groups (two-way ANOVA diet effect: $F(1, 19) = 2.844$ $p = 0.1081$) and between FR5 and FR10 (two-way ANOVA FR effect: $F(1, 19) = 0.4605$; $p = 0.5056$) (-2 to 2 sec) (Figure 5B-E). Regarding the animal behavior, the number of reinforced lever presses is significantly increased for each subsequent FR with no differences between VAD and control mice (Figure S5D). The number of rewards, licks and reinforced and non-reinforced lever presses are not different according to the different FR or diets (Figure S5D).

For the PR+5, we pool doses of the same ratio requirement together and looked at them independently. The response to the CS for the ratio requirement 11 (dose number 3), 21 (dose number 5), 31 (dose number 7) and 46 (dose number 10) are compared (Figure 5F). An increased DA response is observed in the CS in VAD male mice across the different ratio requirements (two-way ANOVA diet effect: $F(1, 23) = 6.515$; $p = 0.0178$) with a tendency of differences between each

other's (two-way ANOVA ratio effect: $F(4, 23) = 2.213$; $p = 0.0992$) (Figure 5G). As for the FR tasks, there is no difference for the US (data not shown) and for the 1st lever press of each PR+5 ratio between the control and VAD groups (Figure S5E). The number of doses obtained, licks and reinforced and non-reinforced lever press are not different between the different ratio and the different diets (Figure S5F).

Altogether, these results support enhanced mesolimbic DA dynamics in VAD males. Considering the central role of this DA pathway in the regulation of motivation, we next tested whether such hyperdopaminergic phenotype could be directly responsible for enhanced performance in motivational tasks.

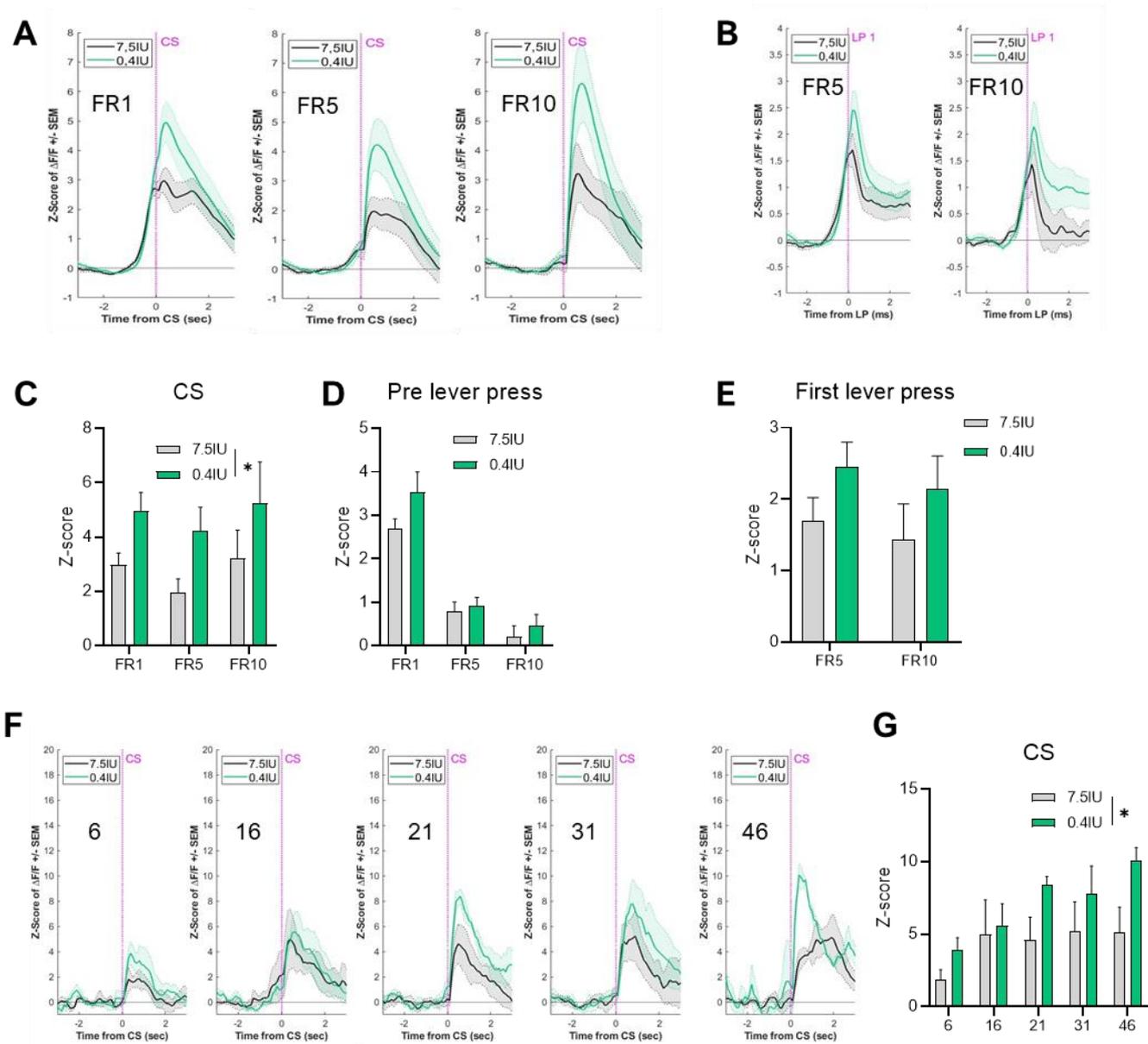


Figure 5. Gestational VAD altered phasic dopamine dynamic in the NAC in adult offspring. (A) Dopamine dynamic (z-score of $\Delta F/F$) during fixed ratio (FR1, FR5, FR10) trials aligned onto the onset of the lever pressing that triggers the CS in males (7.5IU n=5; 0.4IU n=7). (B) Dopamine dynamic (z-score of $\Delta F/F$) during fixed ratio (FR5, FR10) trials aligned onto the first lever press of a sequence in males (7.5IU, n=5; 0.4IU n=7). (C) Quantification of the dopamine dynamic (peak amplitude, z-score) at the CS (0 to 2 sec) for the different fixed ratio trials in males (7.5IU n=5; 0.4IU n=7) relative to (A). (D) Quantification of the dopamine dynamic (peak amplitude, z-score) before the onset of lever press (-1 to 0 sec) for the different fixed ratio trials in males (7.5IU n=5; 0.4IU n=7) relative to (A). (E) Quantification of the dopamine dynamic (peak amplitude, z-score) at the onset of the first lever press (-2 to 2 sec) for the different fixed ratio trials in males (7.5IU n=5; 0.4IU n=7) relative to (B). (F) Dopamine dynamic (z-score of $\Delta F/F$) during progressive ratio (+5)

trials (dose number 6, 16, 21, 31, 46) aligned onto the onset of the lever pressing that triggers the CS in males (7.5IU n=4; 0.4IU n=4). (G) Quantification of the dopamine dynamic (peak amplitude, z-score) at CS (0 to 2 sec) for the dose of progressive ratio (+5) in males (7.5IU n=4; 0.4IU n=4) relative to (F). Results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance * $p < 0.05$. IU: international unit, FR: fixed ratio, CS: conditioned stimulus, LP: lever press.

Inhibition of VTA DA neurons activity is sufficient to rescue the altered motivational processes in gestational VAD male offspring at adulthood

In order to assess the integrity of DA transmission within the striatum, we challenged animals with amphetamine, which increases extracellular DA levels more specifically in the NAc (Mulvihill et al., 2019), and evaluated the impact on performance on the PRx2 task. As expected, the pro-motivational effect of amphetamine is clear in the group of control male mice, but this effect is blunted in the VAD male mice (one sample t-test, 7.5IU: $t = 3.647$, $df = 8$, $p = 0.0065$; 0.4IU: $t = 1.544$, $df = 9$, $p = 0.1569$) suggesting that VAD started during gestation impact mesolimbic DA transmission (Figure 6A).

We therefore next assess whether specifically inhibiting VTA DA neurons activity, could counteract the effect of VAD on motivational processes. We used DAT-Cre mice and injected an AAV carrying a Cre-dependent inhibitory DREADD hm4D-(Gi) or control mcherry fluorescent protein, in the VTA, of control and VAD male mice.

Analysis of the instrumental learning phase (without CNO) reveals no difference according to reinforced lever presses per minute between the different experimental groups (Figure S6A). Animals were then subjected to PRx2 tasks in which all animals received DREADD's specific exogen ligand, Clozapine-N-Oxide (CNO, 2mg/kg), 45 min prior to the beginning of the task. Inhibition of VTA dopaminergic neuron's activity rescues motivation in VAD male mice through restoring the increased reinforced total lever presses (two-way ANOVA diet x virus effect: $F(1, 28) = 5.454$; $p = 0.0269$, Tukey's post-hoc test 0.4IU-mcherry vs 0.4IU-Gi: $p = 0.0392$) and breakpoint (two-way ANOVA diet x virus effect: $F(1, 28) = 5.072$; $p = 0.0323$, Tukey's post-hoc test 7.5IU-mcherry vs 0.4IU-mcherry: $p = 0.0345$; 0.4IU-mcherry vs 0.4IU-Gi: $p = 0.0345$) (Figure 6B). In the concurrent lever pressing/free-feeding task, the two-way ANOVA reveals an overall effect of the virus on the total chow consumption (two-way ANOVA virus effect: $F(1, 28) = 4.490$; $p = 0.0431$) and a tendency for the total reinforced lever presses (two-way ANOVA virus effect: $F(1, 28) = 2.415$; $p = 0.1314$) (Figure 6C). In order to establish neurobiological correlates with behavioral results, we couple this chemogenetic inhibition with the expression of the dLight in the NAc, in order to record phasic DA release. The DA response for the CS (0 to 2 sec) during FR1 trials for VAD male mice is plotted in Figure 6D and revealed no effect of the VTA DA neurons inhibition on phasic DA release.

There are also no differences regarding the pre-CS period (-1 to 0 sec) (Figure S6B). These results indicate a causal link between motivational processes impairments and mesolimbic DA transmission alterations in VAD offspring which would not, however, involve a modulation of phasic DA release.

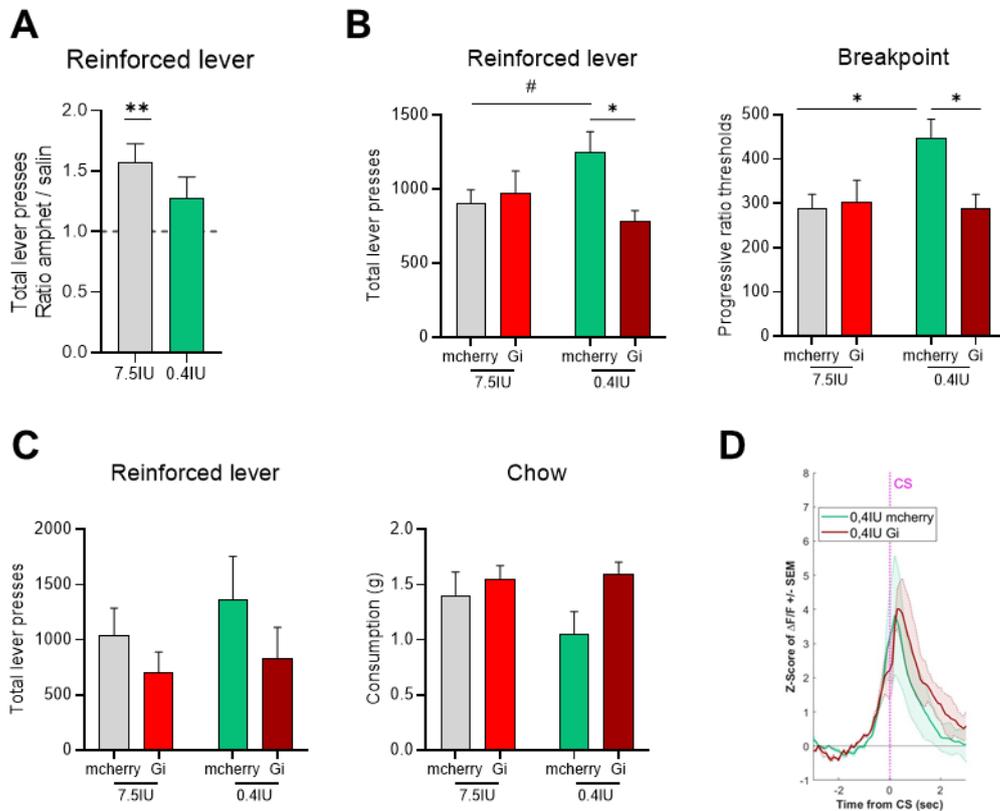


Figure 6. Chemogenetic inhibition of activity of VTA dopaminergic neurons rescues the altered motivational processes in VAD offspring. (A) Ratio of total lever presses during the progressive ratio (x2) task under amphetamine (1mg/kg, injected 10 min before) over saline in males (7.5IU n=9; 0.4IU n=10). (B) Total lever presses on the reinforced lever and breakpoint (i.e., last progressive ratio threshold attained by the mice) in the progressive ratio (x2) task, in males under CNO (7.5IU mcherry n=8; 7.5IU Gi n=8; 0.4IU mcherry n=8; 0.4IU Gi n=8). (C) Total lever presses on the reinforced lever and total amount of chow consumed (g) during the concurrent task, in males under CNO (7.5IU mcherry n=8; 7.5IU Gi n=8; 0.4IU mcherry n=8; 0.4IU Gi n=8). (D) Dopamine dynamic (z-score of $\Delta F/F$) during fixed ratio 1 (FR1) trials aligned onto the onset of the lever pressing that triggers the CS in VAD males under CNO (0.4IU mcherry n=2; 0.4IU Gi n=2). The CNO (2 mg/kg) was injected 45 minutes before the beginning of the task. Results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, # $p = 0.1684$. IU: international unit, FR: fixed ratio, CS: conditioned stimulus.

DISCUSSION

Our data demonstrate for the first time, that VAD started during gestation can regulate both peripheral and striatal vitamin A status of adult offspring, but with sex-differences. Interestingly, the hypoactivity of the RA signaling pathway in the NAc, which is associated with an alteration of the mesolimbic DA transmission in VAD male offspring, could contribute to the increased motivation and impulsivity, while reward-related processes seem to be unaffected in VAD female mice. The main results are further discussed below.

Gestational VAD and peripheral RA hyposignaling in male offspring

A decreased RA signaling during gestation, caused by nutritional VAD or polymorphisms in several genes involved in vitamin A metabolism, has been consistently described in some neurodevelopmental psychiatric disorders (Woloszynowska-Fraser et al., 2020; Qi et al., 2015; Reay et al., 2020; Moreno-Ramos et al., 2015; Bao et al., 2012), that share common symptoms notably characterized by altered reward-related processes (Whitton et al., 2015; Husain and Roisier, 2018; Moeller et al., 2001; Kulacaoglu et Kose, 2017). In order to understand how RA hyposignaling during development could participate in this symptomatology, we developed a model of VAD started during gestation in mothers and maintained in offspring throughout life. Firstly, we investigate the long-term effects of a nutritional gestational VAD with different levels of vitamin A in the diet, on the vitamin A status of adult offspring. Contrary to a sub-deficient diet (0.4IU), a total VAD (0IU) induces growth deficits in male offspring. These results are consistent with previous studies in our laboratory showing that postnatal VAD in rats, with a diet lacking vitamin A, disturbed body weight gain (Bonhomme et al., 2014; Bonnet et al. 2008; Dumetz et al., 2020). Moreover, our study shows that VAD induces a decreased plasma retinol in adult offspring. This model of gestational VAD has already been used in a few studies and is efficient at inducing a decreased plasma retinol level in pups and adult offspring (Zhang et al., 2011; Hou et al., 2015; Borel et al., 2022). The plasma retinol is tightly regulated and significantly decreased when the hepatic stores of vitamin A are practically exhausted (Tanumihardjo, 2021). Consistently, our results showed a drastic reduction of retinyl esters hepatic stores that could result in decreased plasma retinol in our VAD conditions. Retinol is then metabolized into RA, the active metabolite of vitamin A, in different target tissues such as the liver but also in the striatum, the greatest retinoid-metabolizing brain region (Kane et al., 2005). Thus, gestational VAD induces a decreased liver RA level probably resulting in a reduced plasma circulating RA level. Given that brain RA levels can result from local brain biosynthesis (Werner et Deluca, 2002; Kane et al., 2005) but also from plasma circulating RA levels (Kurlandsky et al., 1995), the two mechanisms probably contribute to the reduction of RA levels particularly observed in the NAc of VAD male offspring.

Gestational VAD and vulnerability of mesolimbic DA transmission in male offspring

Interestingly, our data reveal a high susceptibility of the NAc, the ventral part of the striatum, to gestational VAD for RA signaling pathway, but also for neurobiological markers of DA transmission. Indeed, as observed for RA levels in VAD male offspring, the mRNA expression of RAR β and RXR γ , the two main isoforms expressed in the striatum (Krezel et al., 1999; Zetterström et al., 1999), is drastically decreased in the NAc while this expression is not modified in the dorsal part of the striatum. Consistently with our data, transcriptomics analysis of RAR $\beta^{-/-}$ mutant mice has revealed a dorsoventral gradient with significant alterations in gene expression in the NAc compared to the dSTR, where only a few transcriptional changes have been observed (Niewiadomska-Cimicka et al., 2017). As genetic ablation of RAR β and/or RXR γ leads to abnormal striatal functions (Krezel et al. 1998, Krysoziak et al. 2010), we therefore suggest that this strong vulnerability of the NAc to gestational VAD for the RA signaling pathway could result in mesolimbic DA pathway's integrity alterations. Indeed, our data report that gestational VAD induces a decreased D3R and DAT mRNA expression in the NAc and VTA, respectively, in male offspring. The mechanisms leading to the decrease in D3R and DAT expression remain to be determined, but especially for D3R, we can suggest that RAR β and RXR γ signaling could contribute to this regulation. Indeed, it has already been shown that double knockout (KO) of RAR β and RXR γ or single KO of RAR β led to reduced expression of D1R, D2R (Krezel et al., 1999) and D3R (Niewiadomska-Cimicka et al., 2017) in the NAc. Notably, D2R is one of the main target genes of RA, possessing a RARE sequence (Samad et al., 1997). Sustaining this hypothesis, we evidence positive correlations between the mRNA expression level of RAR β and that of D3R and DAT, in the NAc and VTA, respectively. We can also suggest a control of gene expression via epigenetics mechanisms, since it has been shown that high vitamin A intake during pregnancy can induce DNA methylation, leading to increased hippocampal DAT expression in offspring (Sanchez-Hernandez et al., 2016). Furthermore, we demonstrate that this decrease in D3R and DAT expression is not linked to degeneration of DA neurons in the VTA, or to a decrease in the number of dopaminergic fibers in the NAc, like what was reported in the SNc and dSTR of VAD rats in the study of Marie et al., 2023. This aspect is particularly important to consider in the study of our model, since studies demonstrate that RA is crucial for the survival of DA neurons, by degrading toxic DOPAL, a product of DA degradation (Burke et al., 2008; Goldstein, 2020; Wey et al., 2012).

Gestational VAD and reward-related processes impairments in male offspring

The impairment in reward processing in psychiatric disorders has been linked to alterations in DA transmission, particularly in DA mesolimbic transmission (Whitton et al., 2015; Dalley and Roisier, 2012), which has been largely demonstrated to be involved in these processes (Berke, 2018; Salamone et Correa, 2012; Dalley et Roisier, 2012). In fact, functional imaging studies described abnormal activity of dopaminoceptive regions, during reward-related processes, including the

striatum, in these psychiatric pathologies (Fusar-Poli and Meyer-Lindenberg, 2013; Keleges et al., 2010; Howes et al., 2009; Caseras et al., 2013; Mason et al., 2014; Carmona et al., 2011; Whitton et al., 2015). We therefore suggest that this strong vulnerability of the NAc and the mesolimbic DA pathway to gestational VAD for RA signaling could result in NAc dependent functional alterations. More particularly, we suggest that gestational VAD could lead to altered reward-related processes, since these processes are highly dependent on the functionality of the NAc (Chong et al., 2016; Studer and Knecht, 2016; Collins and Franck, 2016; Cardinal et al., 2001; Dalley et Robbins, 2017; Stopper et Floresco, 2011; Eppinger et al., 2012).

Indeed, we demonstrate that VAD male offspring exhibit hypermotivation and increased impulsivity. These results are consistent with the increased motivation diagnosed in autism spectrum disorders (ASD) or in the maniac phase of bipolar disorders (BP) (Damiano et al., 2012; Chevallier et al., 2012; Johnson et al., 2012; Epstein et Silbersweig, 2016). The increased impulsivity in VAD males, which reflected an inability to tolerate delayed gratification, i.e. a preference for small rewards over larger but delayed ones (Jentsch et al., 2014), is also a symptom found in schizophrenia, BP or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Moeller et al., 2001; Heerey et al., 2007). In this context, our data suggest that the decrease in RA signaling could be involved in the etiology of reward processing symptoms, especially in these neurodevelopmental psychiatric diseases where alterations in retinoids signaling have been demonstrated (Guo et al., 2019; Li et al., 2020; Wang et al., 2024; McGratch et al., 2009; Feng et al., 2005).

Causal link between mesolimbic DA transmission alterations and reward -related processes impairments in VAD male offspring

Among the neurobiological mechanisms involved in these reward related processes dependent on mesolimbic DA transmission, D3R and DAT appeared as good candidates. Thus, the D3R is mainly expressed in limbic regions, including the NAc, and it is strongly involved in modulating motivational processes (Bono et al., 2020). The dopamine transporter DAT, on the other hand, plays a role in the reuptake of extracellular dopamine at the presynaptic level, thus finely regulating extracellular dopamine levels (Schmitz et al., 2003; Mulvihill et al., 2019). Given that D3R and DAT are reduced in the mesolimbic DA transmission in our VAD males that exhibit reward-related processes impairments, we postulate that a dysregulation of the mesolimbic DA transmission leading to hyperdopaminergia could contribute to enhanced motivational performance and impulsivity in these mice.

In an interesting way, mice lacking the DAT or the D3R, displayed enhanced motivation (Cagniard et al., 2006a; 2006b; Milienne-Petiot et al., 2017; Carpenter et al., 2012; Song et al., 2012; Le Foll et al., 2005; Sotnikova et al., 2020; Balci et al., 2010; Savchenko et al., 2023) or impulsivity (Davis et al., 2018; Yamashita et al., 2013; Cinque et al., 2018), as we observe in our VAD male offspring),

as we observed in our VAD model. More particularly, DAT- or D3R-KO mice show elevated levels of extracellular DA in the synaptic cleft, leading to hyperdopaminergia, especially in the striatum (Le Foll et al., 2005; Zhuang et al., 2001; Sotnikova et al., 2020). Interestingly, the most robust finding in schizophrenia or BP is elevated ventral striatal DA levels, leading to hyperactivity of the mesolimbic pathway (Weinstein et al., 2017; Kegeles et al., 2010; Van Enkhuizen et al., 2014).

By investigating the dynamics of phasic DA transmission between the VTA and the NAc, using the biosensor dLight in the NAc coupled with fiber photometry, our data strongly support that gestational VAD induces increased extracellular DA levels in NAc of male offspring during an operant conditioning task. When focusing on the response to the CS, which predicts the delivery of reward, we show an increased DA release in VAD male mice compared to controls, during increasing FR demand and progressive ratio (PR+5) tasks. Furthermore, in the PR+5 task, we highlight a trend toward an increased response to the CS for each subsequently harder fixed ratio task. This is consistent with results from a recent study by Eshel et al. (2024) who found that the higher the operant ratio, the higher the DA response at the CS (Eshel et al., 2024). A striking finding from focusing on the pre-CS period is that the elevated DA transmission right before CS onset decreases progressively among the different FR tasks in control and VAD male mice. This pre-CS period corresponds to the animal initiating the lever press that triggers the CS. This decreased response might be due to the incapacity of the mice to predict which press, in a high number of lever presses, will trigger the CS. DA response to the very first lever press for each trial of FR does not differ among the different groups. However, these results are not consistent with the study by Eshel et al. (2024) who suggest that highly motivated animals display reduced phasic DA release compared to low motivated animals as a result of having a hypothetically higher tonic DA activity (Eshel et al., 2024). On the other hand, it has been proposed that tonic, rather than phasic transmission, could be the major mediator of motivation (Berke, 2018) and several data show that this tonic transmission is increased by elevated motivation (Niv et al., 2007; Zhang et al., 2009; Swieten and Bogacz, 2020; Mikhael et al., 2021). In our study, the DA sensor does not allow an appreciation of tonic DA transmission. Even though speculative, we can propose that a progressive increase in tonic DA over effort may influence the phasic DA, leading to its elevated amplitude.

A further proof of concept for the presence of hyperdopaminergia in the mesolimbic pathway in our VAD model is that amphetamine injection, known to increase extracellular dopamine levels in the NAc (Mulvihill et al., 2019), fails to exert its pro-motivational effects in VAD male offspring. Accordingly, preventing hyperdopaminergia by specifically inhibiting VTA DA neuron's activity, using inhibitory DREADD, is sufficient to rescue the altered motivational reward processes in VAD male mice, particularly in the PRx2 task. Moreover, we cannot make a neurobiological correlation since this chemogenetic inhibition does not seem to impact phasic DA release during operant conditioning tasks. We therefore suggest, as previously mentioned, that a modulation of tonic DA

levels, rather than phasic, could contribute to the hypermotivation in our gestational VAD model (Berke, 2018).

Gestational VAD impacts male and female offspring differently

In an interesting way, we highlight sex-differences in the effects of gestational VAD. In agreement with previous studies, our results confirm that there is a sex-difference in blood retinol concentration since plasma retinol level in control female mice (7.5IU) is lower than that in control male mice (Brenner et al., 1942; Hoffman et al., 1950; Roodenburg et al., 1995; Blomhoff et al., 1998; Borel et al., 2021; 2022). It is postulated that these sex differences in plasma retinol levels could result from a lower basal hepatic RBP4 (Retinol-Binding Protein 4) expression in female mice, which is essential in the mobilization of retinol from liver stores into circulation and in blood transport of retinol (Bakshi et al., 2018; Moriya et al., 2023). Our results also show gender differences in peripheral and striatal RA levels. Indeed, RA levels in the plasma, liver and NAc are increased or not modified in VAD females compared to males. Consistently, it has been shown, that in a deficiency situation, estrogens can limit the decrease in RA biosynthesis, suggesting female protection due to the presence of sex hormones (Napoli et al., 2022). Surprisingly, no sex differences have been observed for RA receptor expression: the same vulnerability of NAc to VAD-induced decreased RA receptors has been shown in both males and females. More interestingly, our results show a sex-difference in the impact of VAD on DAT mRNA and protein expression in VTA, which is decreased in VAD male offspring and not modified in VAD females. This normal DAT expression level observed in VAD females has been accompanied by normal performances in reward-related processes. Whereas they seem to be more vulnerable with regard to the expression of dopaminergic receptors, whose expression is diminished in the NAc. In accordance with human studies, gender differences have been found in neurodevelopmental psychiatric diseases. Indeed, schizophrenia has been shown to be prevalent in boys, with an earlier age of onset, greater symptom severity, and a poorer response to treatment (Castle et al., 1993; Abel et al., 2010; Wickens et al., 2018). ASD and ADHD are also more common in boys and have different clinical manifestations in men and women (Fombonne, 2009; Elsabbagh et al., 2012; Cuffe et al., 2005; Wickens et al., 2018; Green et al., 2019). It appears that, for many of these psychiatric disorders, women are affected later in life, with a peak in prevalence after the menopause. This has led to the “estrogen hypothesis” which posits that estrogens provide neuroprotective effects, regarding the onset, progression, and symptom severity of these psychiatric disorders (Hwang et al., 2020; Mu et al., 2024; Abel et al., 2010; Markham et al., 2011).

Altogether, these results demonstrate for the first time, that gestational VAD affects male and female offspring differently in reward-related processes. Indeed, the VAD-induced hypoactivity of RA signaling in the NAc, could participate in the etiology of reward-related symptoms and mesolimbic DA transmission alterations, characteristic of some psychiatric neurodevelopmental

disorders, in VAD males, more vulnerable compared to VAD females. Further preclinical or clinical studies are needed to see if nutritional supplementation with vitamin A may represent a potential therapeutic strategy to prevent the symptomatology of these diseases.

MATERIALS AND METHODS

Animals and diets

Animals were housed in groups (2-10 animals) in standard cages with a 12h light/dark cycle, in an enriched and controlled environment (22°C ± 2 °C, 40% of humidity), with food and water *ad libitum*. The following mouse lines were used in this study: C57BL6/J wild-type (WT) from Janvier Labs and DAT-Cre mice (DAT^{REScre}, B6.SJL-Slc6a3tm1.1(cre)Bkmn/J, RRID: IMSR_JAX:006660). Female C57BL6/J WT were crossed with male C57BL6/J WT or with male DAT-Cre in order to generate WT offspring or single transgenic DAT-Cre offspring, respectively. On their arrival, the breeder mice were randomly divided into three experimental groups. The first group, the control or “7.5IU” group, was fed with a diet containing sufficient amount of vitamin A to cover body needs (7,5 IU of retinol/g, INRAE, Jouy en Josas, 1 IU = 0,3 µg of retinol), during 4 weeks before mating. This diet is maintained during gestation and lactation, until adulthood in offspring. The second group, the sub-deficient or “0.4IU” group, was fed a diet containing 0 IU retinol/g during 4 weeks before mating, and then received a 0,4 IU retinol/g diet which is maintained from gestation until adulthood. The last group, the deficient or “0IU” group, received the diet with 0 IU retinol/g for 4 weeks before mating. Then, because the active metabolite of retinol, retinoic acid (RA), is a morphogen, the retinol levels are increased to 0,4 IU in the diet during gestation and lactation to avoid problems with fetal malformations (Maden et al., 2007), and after that the offspring was fed with the diet containing 0 IU retinol/g from weaning until adulthood. The different diets were isocaloric and differed only by the amount of retinol. The offspring were weighted weekly from weaning to 12 weeks old. All experiments were performed according to the criteria of the European Communities Council Directive (2010/63/UE) and the French National Committee (authorization 34547-2022010516039112). All efforts were made to reduce the number of animals used and to minimize suffering.

Stereotactic viral injection injections and implantation of optic fiber’s procedure

Analgesia was induced with a subcutaneous injection of Buprenorphine (BUPRECARE, 0.1 mg/kg) 30 minutes prior to the surgical procedure. Then the mice were anesthetized with isoflurane (induction at 5%, procedure at 1-2%) and then placed in a stereotactic frame (RWS Life Science) on a heating pad (37°C). AAV was injected using a 10µl Hamilton syringe (Hamilton). The syringe was left in place for 5 minutes post-injection to prevent backflow before being slowly removed. Post-operative analgesia was ensured with a subcutaneous injection of NSAID (Non-Steroidal Anti-

Inflammatory Drug) (CARPROX, 5mg/kg). Mice were placed on a heating pad until full recovery from the procedure and were monitored for 3 days post-surgery. Behavioral experiments were performed 3 to 4 weeks after the surgery.

DA sensor dLight expression in the NAc and optic fiber implantation

For fiber photometry experiments, WT or DAT-Cre C57BL6/J mice received a unilateral injection of an AAV9-hSyn1-chl-dLight1.3b-WPRE-bGHp(A) (7.9×10^{12} vg/ml, v-565-9, Zurich Vector Facility). A total of 400 nl (100 nl/min) of virus solution was injected into the nucleus accumbens (NAc) at the following stereotaxic coordinates relative to Bregma: AP=+1.7, ML=+/- 1.10, DV=-4.4 mm, from the surface of the brain. The injected hemisphere (right or left) was assigned randomly for each mouse. The optic fiber (Fiber Optic Cannula with Ceramic Ferrule, 0.D. 1.25 mm, 05 NA, 400 μ m core diameter, L=6 mm; R-FOC-BL400C-50NA, RWD) was placed 250 μ m above the injection site (DV=-4.15 mm) and immobilized with an opaque dental cement (Super-Bond, Sun Medical, Meliodent, Kulzer).

DA neurons chemogenetic inhibition

For the dopaminergic neurons chemogenetic inhibition, DAT-Cre mice were injected bilaterally with an AAV8-hSyn1-dlox-HM4D(Gi)-mcherry(rev)-dlox-WPRE-hGHp(A) (6.3×10^{12} vg/ml, v84-8, Zurich Vector Facility) or an AAV8-hSyn1-dlox-mCherry(rev)-dlox-WPRE-hGHp(A) (5.9×10^{12} vg/ml, v166-8, Zurich Vector Facility). A total of 300 nl (50 nl/min) of virus solution was injected bilaterally in the ventral tegmental area (VTA) at the following stereotaxic coordinated relative to bregma: AP=-3.3, ML=+/-0.50, DV=-4.30, from the surface of the brain. The skin was then sutured.

Behavioral tests

Operant chamber apparatus

The operant chambers (Imetronic, France) had internal dimensions 30x46x36 cm, and were located in a soundproof and light-attenuating cabinet. Each operant chamber had two opaque panels at the right and left walls and two clear Plexiglas panels at the back and front walls and was illuminated throughout all sessions with a houselight located at the top of the chamber. The chambers were equipped with two retractable levers (2x4x1 cm). Reinforced lever presses were indicated by a brief tone (65 bd, 3000 Hz, 200 ms) and a cue light, mounted 8,5 cm above the lever. A food port was positioned 4 cm above the grid floor at equidistance between the two levers. Dehydrated milk pellets without vitamin A were used as a reward (Rodent Pellet Tablet (20 mg) with non-added vitamin A, non-flavored, 5BUP, Test Diet). For each mouse, all the operant procedures were executed in the same operant chamber. One session was run each day, 5 days per week. Operant chambers were connected to a computer equipped with POLY Software (Imetronic), which allowed

for control of the sessions parameters and recording of the data. Animals were food-restricted in order to maintain them at 85-90% of their *ad libitum* weight.

Motivation assessment

For the study of motivational processes, only one of the two levers was reinforced, i.e. associated with the release of the reward. Pressing the non-reinforced lever had no consequences.

Pavlovian training

During 3 sessions (30 min), the mice were accustomed to the operant box. During the sessions, the levers are retracted, and rewards are delivered in the food port at 2 min intervals in average. Reward was indicated by a brief tone and the illumination of a cue light above the lever. The reward had to be consumed by the animal in order for a new reward to be delivered.

Instrumental conditioning

Following the habituation session, mice were trained to press on the reinforced lever to obtain a single reward under a fixed ratio 1 (FR1) schedule of reinforcement, in which each lever press leads to reward delivery. The session began with the illumination of a house light and the insertion of the levers inside the chamber. The mice were exposed to this schedule until obtaining 40 rewards or after one hour, during approximately 5 sessions (i.e. 5 days).

Then the animals were shifted to a random ratio (RR) schedule of reinforcement, in which lever presses were reinforced with a given reward probability in order to increase their ability to press. The training consisted of three consecutive steps characterized by a different RR value that defined the probability of reinforcement, RR5 ($p=0.2$), RR10 ($p=0.1$) and RR20 ($p=0.05$). The mice were exposed to this schedule until obtaining 40 rewards or after 30 minutes, during approximately 3 or 4 sessions for each step.

Progressive ratio task

In the progressive ratio (PRx2) schedule, the number of lever presses required to obtain a reward was doubled respectively to the previous one obtained. The session was terminated after 2 hours or when animals failed to lever press for three consecutive minutes, allowing us to determine the session duration. Mice were tested multiple times in PRx2 with RR20 sessions intercalated between each PR session to prevent operant responding to extinction. For each animal, sessions of PRx2 were averaged, excluding the first one that were consistently outliers.

Concurrent lever pressing/free-feeding task

This task was adapted from a procedure designed by John Salamone (Salamone et al., 1991). In this effort-based choice task, the animals had the choice between lever pressing for the palatable

reward under a RR80 schedule or consuming the freely available, less palatable, regular chow. Total lever presses and amount of concurrent food consumed were measured. Non-concurrent RR80 were intercalated between each concurrent task.

Motivational assessment under amphetamine

Amphetamine was administered intraperitoneally 10 min before the beginning of PRx2. Amphetamine (Merck) was dissolved in NaCl 0.9% and administered at 1 mg/kg. In the first PRx2 task, half of the animals received saline, the other half received amphetamine. A second PRx2 task was performed 1 week later, and the order of saline/amphetamine administration was counterbalanced within groups. This allows each animal to be its own control, and to evaluate the effect of the drugs on their own performance compared to their performance under saline.

Motivation assessment under CNO

For chemogenetic manipulations, Clozapine-N-Oxide (2 mg/kg, Enzo) was injected intraperitoneally 45 min prior to the beginning of PRx2 and concurrent task. In the first task, half of the animals received saline (NaCl 0.9%), the other half received CNO. A second task was performed 1 week later and the order of saline/CNO administration was counterbalanced within groups.

Impulsivity assessment

The cages are configured similarly, except that this time the two levers are considered "reinforced", associated with the delivery of one reward (low reward lever, LR) for the first lever and three rewards for the second (high reward lever, HR).

Operant and forced choice training

In this first phase, the mice were trained to associate a first lever with the release of the low / single reward. Each lever (right or left) delivering the low reward was randomly assigned to each mouse. Only one lever is presented at the start of each trial, associated with a light stimulus above it which signals the opportunity to obtain a reward. The mice had 30 sec to press the lever, causing it to retract, extinguish the light and obtaining of the reward. If the animal does not press the lever within the allotted time, no reward is delivered and the lever retracts, counting as an omission. After 30 seconds, the lever is available again. The session is over when the animal has pressed the lever 30 times. Contingency between instrumental response and reward attainment is considered acquired when the mice reach a criterion of $\geq 80\%$ of reinforced press on all 30 trials for three consecutive days (i.e. three sessions). Once this criterion was reached, the mice were then trained to associate the second lever with the release of the high reward, maintaining the same learning criterion.

Discrimination and free choice training

The second phase gives access to the two reinforced levers at the same time. The first 10 trials were "forced", i.e. the two levers were alternately presented to enable the animal to remember the association of the two levers with the number of rewards they dispense. The mice were then free to choose between the two levers during the last 20 trials. The task is considered complete when the animal achieves a preference of $\geq 80\%$ for the lever associated with the high reward on the 20 free trials, for three consecutive days.

Delayed discounting

This last phase of temporal devaluation involves the progressive increase of a delay, of varying length, before the release of the high reward, while the small reward remains available immediately. The delays (2, 4, 6, 8 and 10 seconds), before the release of the high reward following lever pressing, were imposed in separate sessions (3 sessions for each delay). A high preference ratio for each delay was calculated as follows: $\frac{\% \text{ of HR lever presses with delay}}{\% \text{ of HR lever presses without delay}}$.

Fiber photometry

Fiber photometry setup

An RWD (R820 Fiber Photometry) fiber photometry setup was used, coupled to an operating cage with the same configuration as those described above. Upon dopamine (DA) binding to the dLight1.3b receptor, a conformational change of the green fluorescent protein (GFP) attached to the DA receptor occurs, allowing it to be excited by 470 nm light, leading to fluorescence emission. This emission thus varies depending on ligand concentration extracellularly. A 470 nm GFP excitatory LED light stimulation coupled to a 410 nm isosbestic stimulation was delivered through a fiber-optic patch cord (O.D. 1.25mm, Ceramic Ferrule, 400 μ m core diameter, 0.5 NA, R-FC-L-N5-400-L1, RWD). Intensities were set to reach a 100 μ W power for 470 nm LED and 40 μ W for 410 nm isosbestic LED. Signals were recorded at 40 frames per second. To ensure minimal photobleaching effects, fiber photometry recordings were started about 30 seconds before starting the behavioral experiments (allowing the initial photobleaching effect to stabilize). Fluctuations in fluorescence, reflecting variations of DA transmission, were computed and digitalized on the Multichannel Fiber Photometry Software (RWD, v2.0.0.33169).

Fiber photometry operant protocol

Mice were first trained in Pavlovian conditioning for 15-20 days. During the 15-min session, the emission of a light and sound stimulus (Conditioned Stimulus, CS) predicted the delivery of a drop of diluted sweet milk (Unconditioned Stimulus, US) (15 μ l doses, diluted in water at 17.5%, Nestlé).

The CS was on for 10 seconds and the US occurred 3 seconds after the CS onset. Once the trough was empty and the CS was off, a new trial began. The inter-trial interval (ITI) lasted 30 seconds.

Animals were then trained in Fixed Ratio 1 (FR1), during which both levers were out, but only one was reinforced. Pressing on the non-reinforced lever led to no consequences. When the reinforced lever was pressed, both levers retracted, and the CS started with the same pattern as Pavlovian training. Levers were out again at the beginning of the new trial, after an ITI of 10 seconds. After FR1 training, animals were trained in FR5 and FR10. All fixed ratio sessions lasted 20 min.

Finally, the animals were subjected to 30-min PR+5 sessions (progressive ratio +5), in which starting with an initial press requirement of 1, each next dose required five more presses than the previous one (1 lever press, then 6, 11, 16...). Several PR+5 sessions were performed, alternating with FR10 sessions to prevent extinction.

Fiber photometry analysis

Fiber photometry recordings of dopamine transients in the NAc were analyzed using a MATLAB custom script. The isosbestic signal was fitted to the 470 nm signal and $\Delta F/F$ was calculated as: $\frac{(F_{470\text{ nm}} - F_{410\text{ nm}})}{F_{410\text{ nm}}}$, fitted for each time point. The z-score around each behavioral event was then calculated using a baseline of X sec (from -x sec to -x sec before the event) as $\frac{\Delta F/F - (\text{means of values in baseline period})}{\text{standard deviation of values in baseline period}}$. Area under the curve (AUC) were calculated in MATLAB using the *strapz* function.

Sample collection

Mice were euthanized following 2 different procedures. On one hand, the mice's blood was taken from the cheek, from the submandibular vein, and immediately after, the animals were euthanized by cervical dislocation. All blood samples were centrifuged (15 min, 3500 rpm, 4°C) and plasma was collected and stored at -80°C until used. The liver was collected and immediately stored at -80°C. The entire brain was also collected and immediately frozen in isopentane and stored at -80°C. Samples of striatum dorsal (dSTR), nucleus accumbens (NAc) and ventral tegmental area (VTA), were obtained from 1,5 and 1 mm-punches of brain, respectively. To do so, 200 µm coronal brain sections were performed using a cryostat tissue slicer (Leica). According to the mouse brain atlas (*Paxinos and Watson, 2011*), punches of the dSTR were taken between 0,86 and 0,14 mm from the bregma, between 1,70 and 0,98 mm for the NAc and between -2,92 and -3,88 mm for the VTA. Punches were immediately stored at -80°C.

On the other hand, mice received an injection of buprenorphine (BUPREKARE®, 0.1 mg/kg) for analgesia, 30 min before the procedure. Mice were then injected with a lethal dose of pentobarbital (Exagon, 300 mg/kg) and intracardially perfused with cold Phosphate Buffer (PBS, 1X) in order to

remove blood, then with a cold 4% paraformaldehyde (PFA) solution (PFA in PBS, pH=7,4) in order to fix brain tissue. Brains were removed and left in 4% PFA solution at 4°C overnight, then transferred to PBS 1X before further use. Brains were then coronally sectioned at 40 µm on a vibratome (Leica), collected and conserved in a cryoprotective solution (20% glycerol, 30% ethylene glycol, 50% PBS 1X, pH=7,4) at -20°C until processing.

Retinol and retinyl esters assays

The molecules of interest had first to be extracted in an organic phase. This first step was performed at room temperature, avoiding direct exposure to light. For plasma samples, 100 µl was used. The volumes were adjusted to 500 µl with distilled water. Then, 500 µl of an ethanolic solution containing around 0,5 µg/ml of tocol (used as an internal standard to calculate extraction yield) was added. For hepatic samples, 100 mg of liver were weighted and ground in 1 ml of PBS 1X (5 min, 30 rotations/min). Then, 500 µl of an ethanolic solution containing around 0,5 µg/ml of tocol was added. After this step of protein precipitation by ethanol, 2 ml of hexane is added to each tube, followed by stirring using an orbital shaker (10 min), and centrifugation (10 min, 1225xg, 4 °C). The hexane upper phase was collected. The remaining inferior phase was re-suspended with 2 ml of hexane, followed by the same steps as previously. Again, the upper phase was collected and added to the first one. Tubes were left to evaporate under nitrogen until obtaining a dried extract. All dried extracts were dissolved in 200 µl HPLC mobile phase (see below). A volume of 50–180 µl was used for HPLC analysis.

The molecules of interest were analyzed by HPLC using a 250 × 4.6 mm RP C18, 5 µm Zorbax column (Agilent Technologies) preceded by a guard column and maintained at a constant temperature (35°C). The mobile phase consisted of acetonitrile-dichloromethane-methanol (70/20/10, vol/vol/vol). The flow rate was 1.8 ml/min. The HPLC system comprised a Shimadzu separation module and a photodiode array detector. Compounds were detected at their maximum absorption wavelengths, i.e. 265 nm for tocol, and 325 nm for retinol and retinyl esters (we measured retinyl palmitate, retinyl stearate, retinyl oleate, and retinyl linoleate). Retinol and retinyl palmitate were identified by retention times and absorption spectra coincident with authentic (>95% pure) standards. Retinyl linoleate, oleate, and stearate were identified by spectral analysis and quantified regarding their molar extinction coefficient ratio compared to retinyl palmitate. Quantification was performed using Chromeleon software (version 6.50 SP4 Build 1000) comparing peak area with standard reference curves. Results are given in µmol/L and µmol/g of liver.

RA measurement by ELISA

Tissues were weighed and homogenized in ice-cold PBS 1X with a hand homogenizer. The homogenates were centrifuged (5 min, 5000g, 4°C) and the supernatants were collected. The

supernatants were diluted or not (no dilution for liver, 1/2 for plasma, 1/4 for dSTR and NAc) and assessed for the endogenous RA concentration by using the mouse retinoic acid ELISA kit (MyBioSource, MBS1609855) according to the manufacturer's instructions. The level of RA in each sample was assayed in duplicates. Results are given in ng/L or in ng/mg of tissue.

Real-Time quantitative Polymerase Chain Reaction (RTqPCR) of RA and DA signaling genes

The total RNA was extracted from brain punches using Trizol® reagent (Invitrogen, Fisher Scientific). This reagent, after lysis of the tissues (Tissue Lyser, Quiagen), and addition of chloroform, allows us to separate an aqueous phase containing the RNAs, from an organic phase containing DNA and proteins. Aqueous phase RNAs were precipitated from glycogen and isopropanol, then after several washes with 70% ethanol, the RNA pellet was dried and taken up in sterile water. The purity and quantity of RNAs obtained were measured using Nanodrop One (Life technologies), and their quality was assessed using the RNA 6000 Nano LabChip kit, with the 2100 Bioanalyzer (Agilent technologies). Next, 500 ng of RNA were reverse-transcribed into cDNA using the enzyme ImProm-II reverse transcriptase (Promega, A3802). RNA samples were incubated in a thermocycler with DNase I (Merck, 4716728001) and RNAsin (Promega, N2511) (15 min, 37°C), then with oligo(dT) (Promega, C1101) and random primers (Promega, C1181) (9 min, 75°C), and finally with RT Improm II enzyme and dNTP (Merck, 11581295001) (1h, 42°C). The final volume obtained is 20µl of a cDNA solution at 25 ng/µl. Then the RT-qPCR was performed in duplicate for each sample, using the LightCycler 480 II system (Roche Diagnostics). Genes amplification was performed using SYBR Green (TAKARA, Ozyme). The forward and reverse primer (Eurogentec) sequences, used to amplify genes of interest, are summarized in Table S1. Each PCR reaction was performed with 10 ng of cDNA in a final volume of 10µl, containing 2 µl of cDNA (5 ng/µl) and 8 µl of mix (5 µl SYBR Green + 0,6 µl of primers + 2,4 µl of water), in 384-well plates. The PCR program used consists of 45 cycles of (1) 95°C during 15 sec (denaturation) and (2) 62°C during 1 min (hybridization). Data were analyzed using the comparative threshold cycle method performed with the Light-cycler 480 1,5 version software. Using Genex v.7 software, for each target gene and sample, the expression level was normalized with the expression level of two house-keeping genes, β 2-microglobulin (B2M) and Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), and expressed as percentage of relative expression of mRNA, with the mean of the control animals equal to 100%.

Quantification of DAT protein by Western blot

Dopamine active transporter (DAT) protein expression levels were measured by Western blot from brain punches. Proteins were extracted from tissues using Tissue Lyser (Quiagen) in an extraction buffer containing 50 mM Tris, 0,5 M urea, 2% SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) and protease and phosphatase inhibitors (Fisher Scientific). After sonication and centrifugation, the total protein concentration of the supernatant was assessed using the BC Assay protein quantification kit

(Interchim) following the manufacturer's instructions. An equivalent amount of protein (7,5 µg/well) and a molecular weight marker (Thermo Scientific, PageRuler™) was separated by electrophoresis in a polyacrylamide gel (10%) before being transferred to a nitrocellulose membrane (Amersham Protan Premium 0.2 µm). Membranes were saturated in a solution of Intercept® LI-COR for 1h. After a 5-min wash in TBS-Tween (20 0.1%, Sigma), membranes are then incubated overnight at 4°C with the primary antibodies (rabbit anti-DAT 1/1000, mouse anti- α -tubulin 1/2000) (Table S1). After several washes in TBS 1X (Tris-Buffered Saline), the membranes were incubated with the secondary antibodies (anti-rabbit 1/10 000, anti-mouse 1/10 000) (Table S1) for 1h at room temperature, protected from light. Antibodies were diluted in 1% (Régilait) milk in TBS 1X. Fluorescence was detected using the Odyssey® CLx LI-COR imaging system. Signal intensity was quantified with the Image Studio® software and normalized to the housekeeping protein (α -tubulin, 50 kDa) expression for each sample. Results are expressed in % relative to control.

Immunofluorescence staining and image analysis

After several washes with PBS 1X (pH=7,4), sections were blocked with a blocking solution (3% donkey serum, 3% bovine serum albumin, 0.3% Triton X-100, PBS 1X), for 1h at room temperature. Sections were then incubated with the primary antibodies (mouse anti-TH 1/1000, chicken anti-mcherry 1/2000) (Table S1) diluted in blocking solution overnight at 4°C. The next days, sections were washed multiple times with PBS 1X and incubated with the secondary antibodies (anti-mouse 1/1000, anti-chicken 1/1000) (Table S1) conjugated to a fluorochrome for 2h at room temperature, protected from light. Sections were washed multiple times with PBS 1X and then mounted in Vectashield Hardest mounting medium with DAPI (H-1500, VectorLab, Eurobio Scientific). All sections were scanned using a Nanozoomer slide scanner (Hamamatsu Nanozoomer 2.0 HT) with 20X objective (20X, NA 0.75). Setting parameters for acquisition were kept constant between all animals for a given labeling. Digital images obtained were processed with QuPath 0.5.0 (University of Edinburg) with semi-automated quantification to limit analysis bias.

Tyrosine hydroxylase immunostaining

For TH staining in the striatum, the intensity of staining was quantified. For each slide, several substructures of the NAc (core, medial shell (mShell) and lateral shell (lShell)) were delineated by hand with the polygon tool, which defines the region of interest (ROI). Staining intensity for TH was measured based on this ROI using the “add intensity features” function, with pixel size at 2 µm and tile diameter at 25 µm.

TH-positive (TH⁺) neurons in the VTA were detected with the function “cell detection” with request pixel size at 2 µm, background radius at 30 µm, sigma at 1.5 µm, and threshold at 10. The number of TH⁺ neurons was normalized by the total area (µm²), as defined by boundaries.

Checking the viral infection and fiber implantation site

For dLight expression in NAc experiments and DREADD Gi expression in VTA dopaminergic neurons, slices were mounted with Vectashield Hardest mounting medium with DAPI (H-1500, VectorLab, Eurobio Scientific), before being scanned at 20X with a Nanozoomer slide scanner (Hamamatsu). The infections were then assessed in the targeted structures according to GFP or mCherry fluorescence, respectively.

Statistical analysis

For statistical analysis, Graphpad Prism (version 10.2.3) was used. All data are displayed as means \pm SEM. Data sets were tested for normality and subsequent parametric or non-parametric tests were performed accordingly. An unpaired t-test or a Mann-Whitney test was used for the comparison of two independent groups. For the analysis of more than two groups with one experimental factor, a 1-way analysis of variance (ANOVA) or a non-parametric Kruskal-Wallis test was used. When two of three experimental factors were present, a two-way or a three-way ANOVA (with repeated measures when necessary) was performed, respectively. The ANOVA was followed by a Tukey's post-hoc test and the Kruskal-Wallis test by a Dunn's multiple comparison test, when applicable. One-sample t-test was used to compare group means to a fixed value. Correlation between data were analyzed using the Pearson correlation and linear regression. Statistical significance was * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. Details of the statistical analysis per figure are summarized in Table S2 and S3 (main and supplementary figures respectively).

REFERENCES

- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 22(5), 417-428. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.515205>
- Bakshi, S., Schmidt, H. M., Baskin, A. E., Croniger, C. M., Thompson, C. L., Bonfield, T., Fletcher, D., & Berger, N. A. (2018). Sexual dimorphism in developmental and diet-dependent circulating retinol binding protein 4. *Obesity Science & Practice*, 4(6), 526-534. <https://doi.org/10.1002/osp4.301>
- Balci, F., Ludvig, E. A., Abner, R., Zhuang, X., Poon, P., & Brunner, D. (2010). Motivational effects on interval timing in dopamine transporter (DAT) knockdown mice. *Brain Research*, 1325, 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.034>
- Bao, Y., Ibram, G., Blaner, W. S., Quesenberry, C. P., Shen, L., McKeague, I. W., Schaefer, C. A., Susser, E. S., & Brown, A. S. (2012). Low maternal retinol as a risk factor for schizophrenia in adult offspring. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.004>
- Berke, J. D. (2018). What does dopamine mean? *Nature Neuroscience*, 21(6), 787-793. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y>
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: An update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194-202. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006>
- Blomhoff, R., & Blomhoff, H. K. (2006). Overview of retinoid metabolism and function. *Journal of Neurobiology*, 66(7), 606-630. <https://doi.org/10.1002/neu.20242>
- Blomhoff, R., Berg, T., & Norum, K. R. (1988). Distribution of retinol in rat liver cells: Effect of age, sex and nutritional status. *The British Journal of Nutrition*, 60(2), 233-239. <https://doi.org/10.1079/bjn19880095>
- Bonhomme, D., Alfos, S., Webster, S. P., Wolff, M., Pallet, V., & Touyarot, K. (2019). Vitamin A deficiency impairs contextual fear memory in rats: Abnormalities in the glucocorticoid pathway. *Journal of Neuroendocrinology*, 31(11), e12802. <https://doi.org/10.1111/jne.12802>
- Bonhomme, D., Minni, A. M., Alfos, S., Roux, P., Richard, E., Higuieret, P., Moisan, M.-P., Pallet, V., & Touyarot, K. (2014). Vitamin A status regulates glucocorticoid availability in Wistar rats: Consequences on cognitive functions and hippocampal neurogenesis? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00020>
- Bonnet, E., Touyarot, K., Alfos, S., Pallet, V., Higuieret, P., & Abrous, D. N. (2008). Retinoic Acid Restores Adult Hippocampal Neurogenesis and Reverses Spatial Memory Deficit in Vitamin A Deprived Rats. *PLoS ONE*, 3(10), e3487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003487>
- Bono, F., Mutti, V., Fiorentini, C., & Missale, C. (2020). Dopamine D3 Receptor Heteromerization: Implications for Neuroplasticity and Neuroprotection. *Biomolecules*, 10, 1016. <https://doi.org/10.3390/biom10071016>
- Borel, P., Troadec, R., Damiani, M., Halimi, C., Nowicki, M., Guichard, P., Couturier, C., Margier, M., Mounien, L., Grino, M., Reboul, E., Landrier, J.-F., & Desmarchelier, C. (2022). Vitamin A deficiency during the perinatal period induces changes in vitamin A metabolism in the offspring. The regulation of intestinal vitamin A metabolism via ISX occurs only in male rats severely vitamin A-deficient. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03019-2>
- Borel, P., Troadec, R., Damiani, M., Halimi, C., Nowicki, M., Guichard, P., Margier, M., Astier, J., Grino, M., Reboul, E., & Landrier, J. (2021). β -Carotene Bioavailability and

Conversion Efficiency Are Significantly Affected by Sex in Rats : First Observation Suggesting a Possible Hormetic Regulation of Vitamin A Metabolism in Female Rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(22), 2100650. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100650>

- Brenner, S., Hessler Brookes, M. C., & Roberts, L. J. (1942). The Relation of Liver Stores to the Occurrence of Early Signs of Vitamin A Deficiency in the White Rat : One Figure. *The Journal of Nutrition*, 23(5), 459-471. <https://doi.org/10.1093/jn/23.5.459>
- Burke, D. A., Rotstein, H. G., & Alvarez, V. A. (2017). Striatal Local Circuitry : A New Framework for Lateral Inhibition. *Neuron*, 96(2), 267-284. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.019>
- Burke, W. J., Kumar, V. B., Pandey, N., Panneton, W. M., Gan, Q., Franko, M. W., O'Dell, M., Li, S. W., Pan, Y., Chung, H. D., & Galvin, J. E. (2008). Aggregation of alpha-synuclein by DOPAL, the monoamine oxidase metabolite of dopamine. *Acta Neuropathologica*, 115(2), 193-203. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0303-9>
- Cagniard, B., Balsam, P. D., Brunner, D., & Zhuang, X. (2006a). Mice with Chronically Elevated Dopamine Exhibit Enhanced Motivation, but not Learning, for a Food Reward. *Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1362-1370. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300966>
- Cagniard, B., Beeler, J. A., Britt, J. P., McGehee, D. S., Marinelli, M., & Zhuang, X. (2006b). Dopamine Scales Performance in the Absence of New Learning. *Neuron*, 51(5), 541-547. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.07.026>
- Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Sugathapala, C. L., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2001). Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. 292.
- Carmona, S., Hoekzema, E., Ramos-Quiroga, J. A., Richarte, V., Canals, C., Bosch, R., Rovira, M., Carlos Soliva, J., Bulbena, A., Tobeña, A., Casas, M., & Vilarroya, O. (2012). Response inhibition and reward anticipation in medication-naïve adults with attention-deficit/hyperactivity disorder : A within-subject case-control neuroimaging study. *Human Brain Mapping*, 33(10), 2350-2361. <https://doi.org/10.1002/hbm.21368>
- Carpenter, A. C., Saborido, T. P., & Stanwood, G. D. (2012). Development of hyperactivity and anxiety responses in dopamine transporter-deficient mice. *Developmental Neuroscience*, 34(2-3), 250-257. <https://doi.org/10.1159/000336824>
- Caseras, X., Lawrence, N. S., Murphy, K., Wise, R. G., & Phillips, M. L. (2013). Ventral Striatum Activity in Response to Reward : Differences Between Bipolar I and II Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 170(5), 533-541. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020169>
- Castle, D. J., Wessely, S., & Murray, R. M. (1993). Sex and schizophrenia : Effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 162, 658-664. <https://doi.org/10.1192/bjp.162.5.658>
- Chevallier, C., Grèzes, J., Molesworth, C., Berthoz, S., & Happé, F. (2012). Brief Report : Selective Social Anhedonia in High Functioning Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(7), 1504-1509. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1364-0>
- Chong, T. T.-J., Bonnelle, V., & Husain, M. (2016). Quantifying motivation with effort-based decision-making paradigms in health and disease. In *Progress in Brain Research* (Vol. 229, p. 71-100). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.05.002>
- Cinque, S., Zoratto, F., Poggi, A., Leo, D., Cerniglia, L., Cimino, S., Tambelli, R., Alleva, E., Gainetdinov, R. R., Laviola, G., & Adriani, W. (2018). Behavioral Phenotyping of Dopamine Transporter Knockout Rats : Compulsive Traits, Motor Stereotypies, and

- Anhedonia. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 43. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00043>
- Collins, A. G. E., & Frank, M. J. (2016). Surprise ! Dopamine signals mix action, value and error. *Nature Neuroscience*, 19(1), 3-5. <https://doi.org/10.1038/nn.4207>
- Cuffe, S. P., Moore, C. G., & McKeown, R. E. (2005). Prevalence and correlates of ADHD symptoms in the national health interview survey. *Journal of Attention Disorders*, 9(2), 392-401. <https://doi.org/10.1177/1087054705280413>
- Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2017). Fractionating impulsivity : Neuropsychiatric implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(3), 158-171. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.8>
- Dalley, J. W., & Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*, 215, 42-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>
- Damiano, C. R., Aloi, J., Treadway, M., Bodfish, J. W., & Dichter, G. S. (2012). Adults with autism spectrum disorders exhibit decreased sensitivity to reward parameters when making effort-based decisions. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 4(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-4-13>
- Davis, G. L., Stewart, A., Stanwood, G. D., Gowrishankar, R., Hahn, M. K., & Blakely, R. D. (2018). Functional coding variation in the presynaptic dopamine transporter associated with neuropsychiatric disorders drives enhanced motivation and context-dependent impulsivity in mice. *Behavioural Brain Research*, 337, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.043>
- Dumetz, F., Buré, C., Alfos, S., Bonneau, M., Richard, E., Touyarot, K., Marie, A., Schmitter, J.-M., Bosch-Bouju, C., & Pallet, V. (2020). Normalization of hippocampal retinoic acid level corrects age-related memory deficits in rats. *Neurobiology of Aging*, 85, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.016>
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C. S., Wang, C., Yasamy, M. T., & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 5(3), 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- Eppinger, B., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D. (2012). Reduced sensitivity to immediate reward during decision-making in older than younger adults. *PloS One*, 7(5), e36953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036953>
- Epstein, J., & Silbersweig, D. (2016). The Neuropsychiatric Spectrum of Motivational Disorders. *Focus*, 14(4), 499-509. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.140401>
- Eshel, N., Toupponse, G. C., Wang, A. R., Osterman, A. K., Shank, A. N., Groome, A. M., Taniguchi, L., Cardozo Pinto, D. F., Tucciarone, J., Bentzley, B. S., & Malenka, R. C. (2024). Striatal dopamine integrates cost, benefit, and motivation. *Neuron*, 112(3), 500-514.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.10.038>
- Feng, J., Chen, J., Yan, J., Jones, I. R., Craddock, N., Cook, E. H., Goldman, D., Heston, L. L., & Sommer, S. S. (2005). Structural variants in the retinoid receptor genes in patients with schizophrenia and other psychiatric diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 133B(1), 50-53. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30113>
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 65(6), 591-598. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7203>
- Fusar-Poli, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2013). Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: Meta-analysis of [(18)F]/[(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 33-42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr180>

- Godino, A., Salery, M., Durand-de Cuttoli, R., Estill, M. S., Holt, L. M., Futamura, R., Browne, C. J., Mews, P., Hamilton, P. J., Neve, R. L., Shen, L., Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2023). Transcriptional control of nucleus accumbens neuronal excitability by retinoid X receptor alpha tunes sensitivity to drug rewards. *Neuron*, 111(9), 1453-1467.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.02.013>
- Goldstein, D. S. (2020). The catecholaldehyde hypothesis : Where MAO fits in. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 127(2), 169-177. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02106-9>
- Green, T., Flash, S., & Reiss, A. L. (2019). Sex differences in psychiatric disorders : What we can learn from sex chromosome aneuploidies. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 9-21. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0153-2>
- Guo, M., Zhu, J., Yang, T., Lai, X., Lei, Y., Chen, J., & Li, T. (2019). Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience*, 22(9), 637-647. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1423268>
- Heerey, E. A., Robinson, B. M., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2007). Delay discounting in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(3), 213-221. <https://doi.org/10.1080/13546800601005900>
- Hoffmann, R., Schneider, A., & Quamo, Y. (1950). The Sex Difference in Vitamin A Metabolism. *Journal of Investigative Dermatology*, 15(6), 409-419. <https://doi.org/10.1038/jid.1950.123>
- Hou, N., Ren, L., Gong, M., Bi, Y., Gu, Y., Dong, Z., Liu, Y., Chen, J., & Li, T. (2015). Vitamin A Deficiency Impairs Spatial Learning and Memory : The Mechanism of Abnormal CBP-Dependent Histone Acetylation Regulated by Retinoic Acid Receptor Alpha. *Molecular Neurobiology*, 51(2), 633-647. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8741-6>
- Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M.-C., Murray, R. M., Valli, I., Tabraham, P., Bramon-Bosch, E., Valmaggia, L., Johns, L., Broome, M., McGuire, P. K., & Grasby, P. M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(1), 13-20. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.514>
- Husain, M., & Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia : A transdiagnostic approach. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(8), 470-484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>
- Hwang, W. J., Lee, T. Y., Kim, N. S., & Kwon, J. S. (2020). The Role of Estrogen Receptors and Their Signaling across Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 373. <https://doi.org/10.3390/ijms22010373>
- Jentsch, J. D., Ashenhurst, J. R., Cervantes, M. C., Groman, S. M., James, A. S., & Pennington, Z. T. (2014). Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327(1), 1-26. <https://doi.org/10.1111/nyas.12388>
- Johnson, S. L., Edge, M. D., Holmes, M. K., & Carver, C. S. (2012). The Behavioral Activation System and Mania. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8(1), 243-267. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143148>
- Kane, M. A., Chen, N., Sparks, S., & Napoli, J. L. (2005). Quantification of endogenous retinoic acid in limited biological samples by LC/MS/MS. *Biochemical Journal*, 388(1), 363-369. <https://doi.org/10.1042/BJ20041867>
- Kegeles, L. S., Abi-Dargham, A., Frankle, W. G., Gil, R., Cooper, T. B., Slifstein, M., Hwang, D.-R., Huang, Y., Haber, S. N., & Laruelle, M. (2010). Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Archives of General*

Psychiatry, 67(3), 231-239. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.10>

- Kreżel, W., Ghyselinck, N., Samad, T. A., Dupé, V., KaNSTer, P., Borrelli, E., & Chambon, P. (1998). Impaired Locomotion and Dopamine Signaling in Retinoid Receptor Mutant Mice. *Science, New Series*, 279(5352), 863-867.
- Kreżel, W., KaNSTer, P., & Chambon, P. (1999). Differential expression of retinoid receptors in the adult mouse central nervous system. *Neuroscience*, 89(4), 1291-1300. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00342-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00342-X)
- Krzyżosiak, A., Szyszka-Niagolov, M., Wietrzych, M., Gobaille, S., Muramatsu, S., & Kreżel, W. (2010). Retinoid X Receptor Gamma Control of Affective Behaviors Involves Dopaminergic Signaling in Mice. *Neuron*, 66(6), 908-920. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.004>
- Kulacaoglu, F., & Kose, S. (2018). Singing under the impulsiveness : Impulsivity in psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 205-210. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1410329>
- Kurlandsky, S. B., Gamble, M. V., Ramakrishnan, R., & Blaner, W. S. (1995). Plasma Delivery of Retinoic Acid to Tissues in the Rat. *Journal of Biological Chemistry*, 270(30), 17850-17857. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.30.17850>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12), a009621-a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lane, M. A., & Bailey, S. J. (2005). Role of retinoid signalling in the adult brain. *Progress in Neurobiology*, 75(4), 275-293. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.03.002>
- Le Foll, B., Diaz, J., & Sokoloff, P. (2005). Neuroadaptations to hyperdopaminergia in dopamine D3 receptor-deficient mice. *Life Sciences*, 76(11), 1281-1296. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.09.018>
- Lerner, V., Miodownik, C., Gibel, A., Kovalyonok, E., Shleifer, T., Goodman, A. B., & Ritsner, M. S. (2008). Bexarotene as Add-On to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia Patients : A Pilot Open-Label Trial. 31(1).
- Lerner, V., Miodownik, C., Gibel, A., Sirota, P., Bush, I., Elliot, H., Benatov, R., & Ritsner, M. S. (2013). The Retinoid X Receptor Agonist Bexarotene Relieves Positive Symptoms of Schizophrenia : A 6-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(12), 18230. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08160>
- Li, H.-H., Yue, X.-J., Wang, C.-X., Feng, J.-Y., Wang, B., & Jia, F.-Y. (2020). Serum Levels of Vitamin A and Vitamin D and Their Association With Symptoms in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 599958. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.599958>
- Maden, M. (2007). Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(10), 755-765. <https://doi.org/10.1038/nrn2212>
- Marie, A., Darricau, M., Touyarot, K., Parr-Brownlie, L. C., & Bosch-Bouju, C. (2021). Role and Mechanism of Vitamin A Metabolism in the Pathophysiology of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(3), 949-970. <https://doi.org/10.3233/JPD-212671>
- Marie, A., Kinet, R., Helbling, J., Darricau, M., Alfos, S., Di Miceli, M., Angelo, M., Foury, A., Richard, E., Trifilieff, P., Mallet, N. P., & Bosch-Bouju, C. (2023). Impact of dietary vitamin A on striatal function in adult rats. *The FASEB Journal*, 37(8), e23037. <https://doi.org/10.1096/fj.202300133R>

- Markham, J. A. (2012). Sex steroids and schizophrenia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13(3), 187-207. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9184-2>
- Mason, L., O'Sullivan, N., Montaldi, D., Bentall, R. P., & El-Deredy, W. (2014). Decision-making and trait impulsivity in bipolar disorder are associated with reduced prefrontal regulation of striatal reward valuation. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 8), 2346-2355. <https://doi.org/10.1093/brain/awu152>
- McGrath, C. L., Glatt, S. J., Sklar, P., Le-Niculescu, H., Kuczenski, R., Doyle, A. E., Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V., Niculescu, A. B., & Tsuang, M. T. (2009). Evidence for genetic association of RORB with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 9(1), 70. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-70>
- Mikhael, J. G., Lai, L., & Gershman, S. J. (2021). Rational inattention and tonic dopamine. *PLOS Computational Biology*, 17(3), e1008659. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008659>
- Milienne-Petiot, M., Kesby, J. P., Graves, M., Van Enkhuizen, J., Semenova, S., Minassian, A., Markou, A., Geyer, M. A., & Young, J. W. (2017). The effects of reduced dopamine transporter function and chronic lithium on motivation, probabilistic learning, and neurochemistry in mice : Modeling bipolar mania. *Neuropharmacology*, 113, 260-270. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.07.030>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1783-1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Molero, A. E., Gokhan, S., Gonzalez, S., Feig, J. L., Alexandre, L. C., & Mehler, M. F. (2009). Impairment of developmental stem cell-mediated striatal neurogenesis and pluripotency genes in a knock-in model of Huntington's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(51), 21900-21905. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912171106>
- Molotkova, N., Molotkov, A., & Duester, G. (2007). Role of retinoic acid during forebrain development begins late when Raldh3 generates retinoic acid in the ventral subventricular zone. *Developmental Biology*, 303(2), 601-610. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.11.035>
- Moody, L., Chen, H., & Pan, Y.-X. (2017). Early-Life Nutritional Programming of Cognition—The Fundamental Role of Epigenetic Mechanisms in Mediating the Relation between Early-Life Environment and Learning and Memory Process. *Advances in Nutrition*, 8(2), 337-350. <https://doi.org/10.3945/an.116.014209>
- Moreno-Ramos, O. A., Olivares, A. M., Haider, N. B., De Autismo, L. C., & Lattig, M. C. (2015). Whole-Exome Sequencing in a South American Cohort Links ALDH1A3, FOXN1 and Retinoic Acid Regulation Pathways to Autism Spectrum Disorders. *PLOS ONE*, 10(9), e0135927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135927>
- Moriya, H., Yokobori, Y., Furukawa, T., Kato, T., Sato, R., & Takenaka, A. (2023). Ovariectomy Increases Circulating Retinol-Binding Protein Concentrations Independently of Sex-Dependent Differences in Retinol Concentrations in Rats. *The Journal of Nutrition*, 153(4), 1019-1028. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.02.033>
- Mu, E., Gurvich, C., & Kulkarni, J. (2024). Estrogen and psychosis—A review and future directions. *Archives of Women's Mental Health*. <https://doi.org/10.1007/s00737-023-01409-x>
- Mulvihill, K. G. (2019). Presynaptic regulation of dopamine release : Role of the DAT and VMAT2 transporters. *Neurochemistry International*, 122, 94-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.11.004>
- Napoli, J. L. (2022). Retinoic Acid : Sexually Dimorphic, Anti-Insulin and Concentration-

Dependent Effects on Energy. *Nutrients*, 14(8), 1553. <https://doi.org/10.3390/nu14081553>

- Nepal, B., Das, S., Reith, M. E., & Kortagere, S. (2023). Overview of the structure and function of the dopamine transporter and its protein interactions. *Frontiers in Physiology*, 14, 1150355. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1150355>
- Niewiadomska-Cimicka, A., Krzyżosiak, A., Ye, T., Podleśny-Drabiniok, A., Dembélé, D., Dollé, P., & Krężel, W. (2017). Genome-wide Analysis of RAR β Transcriptional Targets in Mouse Striatum Links Retinoic Acid Signaling with Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. *Molecular Neurobiology*, 54(5), 3859-3878. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0010-4>
- Niv, Y., Daw, N. D., Joel, D., & Dayan, P. (2007). Tonic dopamine : Opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology*, 191(3), 507-520. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0502-4>
- O'Connor, C., Varshosaz, P., & Moise, A. R. (2022). Mechanisms of Feedback Regulation of Vitamin A Metabolism. *Nutrients*, 14(6), 1312. <https://doi.org/10.3390/nu14061312>
- Patriarchi, T., Cho, J. R., Merten, K., Howe, M. W., Marley, A., Xiong, W.-H., Folk, R. W., Broussard, G. J., Liang, R., Jang, M. J., Zhong, H., Dombek, D., Von Zastrow, M., Nimmerjahn, A., Gradinaru, V., Williams, J. T., & Tian, L. (2018). Ultrafast neuronal imaging of dopamine dynamics with designed genetically encoded sensors. *Science*, 360(6396), eaat4422. <https://doi.org/10.1126/science.aat4422>
- Podleśny-Drabiniok, A., Sobska, J., De Lera, A. R., Gołombiowska, K., Kamińska, K., Dollé, P., Ceburat, M., & Krężel, W. (2017). Distinct retinoic acid receptor (RAR) isoforms control differentiation of embryonal carcinoma cells to dopaminergic or striatopallidal medium spiny neurons. *Scientific Reports*, 7(1), 13671. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13826-x>
- Qi, X.-R., Zhao, J., Liu, J., Fang, H., Swaab, D. F., & Zhou, J.-N. (2015). Abnormal Retinoid and TrkB Signaling in the Prefrontal Cortex in Mood Disorders. *Cerebral Cortex*, 25(1), 75-83. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht203>
- Rataj-Baniowska, M., Niewiadomska-Cimicka, A., Paschaki, M., Szyszka-Niagolov, M., Carramolino, L., Torres, M., Dollé, P., & Krężel, W. (2015). Retinoic Acid Receptor β Controls Development of Striatonigral Projection Neurons through FGF-Dependent and Meis1-Dependent Mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 35(43), 14467-14475. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1278-15.2015>
- Reay, W. R., Atkins, J. R., Quidé, Y., Carr, V. J., Green, M. J., & Cairns, M. J. (2020). Polygenic disruption of retinoid signalling in schizophrenia and a severe cognitive deficit subtype. *Molecular Psychiatry*, 25(4), 719-731. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0305-0>
- Roodenburg, A. J. C. (1996). Dietary vitamin A and iron metabolism in the rat. <https://research.wur.nl/en/publications/dietary-vitamin-a-and-iron-metabolism-in-the-rat>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2012). The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron*, 76(3), 470-485. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021>
- Salamone, J. D., Steinpreis, R. E., McCullough, L. D., Smith, P., Grebel, D., & Mahan, K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology*, 104(4), 515-521. <https://doi.org/10.1007/BF02245659>
- Samad, T. A., Krężel, W., Chambon, P., & Borrelli, E. (1997). Regulation of dopaminergic pathways by retinoids : Activation of the D2 receptor promoter by members of the retinoic acid receptor-retinoid X receptor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(26), 14349-14354. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14349>

- Sánchez-Hernández, D., Poon, A. N., Kubant, R., Kim, H., Huot, P. S. P., Cho, C. E., Pannia, E., Reza-López, S. A., Pausova, Z., Bazinet, R. P., & Anderson, G. H. (2016). High vitamin A intake during pregnancy modifies dopaminergic reward system and decreases preference for sucrose in Wistar rat offspring. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 27, 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.020>
- Savchenko, A., Targa, G., Fesenko, Z., Leo, D., Gainetdinov, R. R., & Sukhanov, I. (2023). Dopamine Transporter Deficient Rodents: Perspectives and Limitations for Neuroscience. *Biomolecules*, 13(5), 806. <https://doi.org/10.3390/biom13050806>
- Schmitz, Y., Benoit-Marand, M., Gonon, F., & Sulzer, D. (2003). Presynaptic regulation of dopaminergic neurotransmission. *Journal of Neurochemistry*, 87(2), 273-289. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02050.x>
- Song, R., Zhang, H.-Y., Li, X., Bi, G.-H., Gardner, E. L., & Xi, Z.-X. (2012). Increased vulnerability to cocaine in mice lacking dopamine D3 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(43), 17675-17680. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205297109>
- Sotnikova, T. D., Efimova, E. V., & Gainetdinov, R. R. (2020). Enhanced Dopamine Transmission and Hyperactivity in the Dopamine Transporter Heterozygous Mice Lacking the D3 Dopamine Receptor. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8216. <https://doi.org/10.3390/ijms21218216>
- Stevens, G. A., Bennett, J. E., Hennocq, Q., Lu, Y., De-Regil, L. M., Rogers, L., Danaei, G., Li, G., White, R. A., Flaxman, S. R., Oehrlé, S.-P., Finucane, M. M., Guerrero, R., Bhutta, Z. A., Then-Paulino, A., Fawzi, W., Black, R. E., & Ezzati, M. (2015). Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: A pooled analysis of population-based surveys. *The Lancet Global Health*, 3(9), e528-e536. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00039-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00039-X)
- Stopper, C. M., & Floresco, S. B. (2011). Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 11(1), 97-112. <https://doi.org/10.3758/s13415-010-0015-9>
- Studer, B., & Knecht, S. (2016). A benefit-cost framework of motivation for a specific activity. *Progress in Brain Research*, 229, 25-47. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.06.014>
- Swieten, M. M. H. van, & Bogacz, R. (2020). Modeling the effects of motivation on choice and learning in the basal ganglia. *PLOS Computational Biology*, 16(5), e1007465. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007465>
- Tanumihardjo, S. A. (2021). Biological evidence to define a vitamin A deficiency cutoff using total liver vitamin A reserves. *Experimental Biology and Medicine*, 246(9), 1045-1053. <https://doi.org/10.1177/1535370221992731>
- Touyarot, K., Bonhomme, D., Roux, P., Alfos, S., Lafenêtre, P., Richard, E., Higuieret, P., & Pallet, V. (2013). A Mid-Life Vitamin A Supplementation Prevents Age-Related Spatial Memory Deficits and Hippocampal Neurogenesis Alterations through CRABP-I. *PLoS ONE*, 8(8), e72101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072101>
- Van Enkhuizen, J., Henry, B. L., Minassian, A., Perry, W., Milienne-Petiot, M., Higa, K. K., Geyer, M. A., & Young, J. W. (2014). Reduced Dopamine Transporter Functioning Induces High-Reward Risk-Preference Consistent with Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(13), 3112-3122. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.170>
- Wang, C.-X., Wang, B., Sun, J.-J., Xiao, C.-Y., Ma, H., Jia, F.-Y., & Li, H.-H. (2024). Circulating retinol and 25(OH)D contents and their association with symptoms in children with chronic tic disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 33(4), 1017-1028.

<https://doi.org/10.1007/s00787-023-02226-4>

- Weinstein, J. J., Chohan, M. O., Slifstein, M., Kegeles, L. S., Moore, H., & Abi-Dargham, A. (2017). Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.2104>
- Werner, E. A., & Deluca, H. F. (2002). Retinoic acid is detected at relatively high levels in the CNS of adult rats. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 282(3), E672-678. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00280.2001>
- Wey, M. C.-Y., Fernandez, E., Martinez, P. A., Sullivan, P., Goldstein, D. S., & Strong, R. (2012). Neurodegeneration and motor dysfunction in mice lacking cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases: Implications for Parkinson's disease. *PLoS One*, 7(2), e31522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031522>
- Whitton, A. E., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2015). Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 7-12. <https://doi.org/10.1097/YCO.000000000000122>
- Wickens, M. M., Bangasser, D. A., & Briand, L. A. (2018). Sex Differences in Psychiatric Disease: A Focus on the Glutamate System. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 197. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00197>
- Wirth, J., Petry, N., Tanumihardjo, S., Rogers, L., McLean, E., Greig, A., Garrett, G., Klemm, R., & Rohner, F. (2017). Vitamin A Supplementation Programs and Country-Level Evidence of Vitamin A Deficiency. *Nutrients*, 9(3), 190. <https://doi.org/10.3390/nu9030190>
- Wołoszynowska-Fraser, M. U., Kouchmeshky, A., & McCaffery, P. (2020). Vitamin A and Retinoic Acid in Cognition and Cognitive Disease. *Annual Review of Nutrition*, 40, 247-272. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-122319-034227>
- Yamashita, M., Sakakibara, Y., Hall, F. S., Numachi, Y., Yoshida, S., Kobayashi, H., Uchiumi, O., Uhl, G. R., Kasahara, Y., & Sora, I. (2013). Impaired cliff avoidance reaction in dopamine transporter knockout mice. *Psychopharmacology*, 227(4), 741-749. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3009-9>
- Zetterström, R. H., Lindqvist, E., De Urquiza, A. M., Tomac, A., Eriksson, U., Perlmann, T., & Olson, L. (1999). Role of retinoids in the CNS: Differential expression of retinoid binding proteins and receptors and evidence for presence of retinoic acid. *European Journal of Neuroscience*, 11(2), 407-416. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00444.x>
- Zhang, J., Berridge, K. C., Tindell, A. J., Smith, K. S., & Aldridge, J. W. (2009). A neural computational model of incentive salience. *PLoS Computational Biology*, 5(7), e1000437. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000437>
- Zhang, X., Chen, K., Chen, J., Liu, Y., Qu, P., & Li, T. (2011). Effect of marginal vitamin A deficiency during pregnancy on retinoic acid receptors and N-methyl-d-aspartate receptor expression in the offspring of rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(12), 1112-1120. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.09.010>
- Zhang, Y., Crofton, E. J., Smith, T. E. S., Koshy, S., Li, D., & Green, T. A. (2019). Manipulation of retinoic acid signaling in the nucleus accumbens shell alters rat emotional behavior. *Behavioural Brain Research*, 376, 112177. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112177>
- Zhuang, X., Oosting, R. S., Jones, S. R., Gainetdinov, R. R., Miller, G. W., Caron, M. G., & Hen, R. (2001). Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(4), 1982-1987.

Table S1. Key resources.

Chemicals	Source	Identifier
d-(+)-Amphetamine sulfate	LGC Standards	10-D-18
Clozapine-N-Oxide (CNO)	ENZO	BML-NS105-0025
Virus	Source	Identifier
AAV9-hSyn1-chl-dLight1.3b-WPRE-bGHp(A)	Zurich Vector Facility	v565-9
AAV8-hSyn1-dlox-HM4D(Gi)-mcherry(rev)-dlox-WPRE-hGHp(A)	Zurich Vector Facility	v84-8
AAV8-hSyn1-dlox-mCherry(rev)-dlox-WPRE-hGHp(A)	Zurich Vector Facility	v166-8
Antibodies used for WB	Source	Identifier
Rabbit anti-DAT	Millipore	AB2231
Mouse anti- α -tubulin	Merck	T5168
Anti-rabbit IRDye® 800CW	LICOR	926-32211
Ant-mouse IRDye® 680RD	LICOR	926-68071
Antibodies used for IHC	Source	Identifier
Sheep anti-TH	Millipore	AB1542
Anti-sheep IgG Alexa 488	Abcam	ab175713
Chicken anti-mcherry	Abcam	ab205402
Anti-chicken IgY Alexa 647	Abcam	Ab150171
Oligonucleotides	Forward sequence (5'-3')	Reverse sequence (3'-5')
RAR β	ccgcctgcttgatattcttg	gtgtaaggccatcagagaaagtca
RXR γ	agtagccacgaagacatgcc	tctccacgttcattgcaccg
D1R	tgccgctgtcatcaggtttc	ttaaggatggatgccgtggag
D2R	acccttcgggggaaaacaac	cctccaacttcagctccaacac
D3R	tggaacggctctggtatgtg	gatggcacagaggttcaggatg
TH	atgccaaggacaagctcagg	agaaggggctgggaactttg
DDC	ttggctgcattggtttctcc	ttggctgcattggtttctcc
MAOA	tgaggatctgccctgtggttc	ccccaggaggaccattatctg
DAT	tcatggtattgccgggatg	ttccagggtgtgttcagtg
VMAT	ccgtcgtagttcccatcattcc	tccccgtgaacacagtagagttg
GAPDH	gaacatcatccctgatcca	ccagtgagcttcccgttca
B2M	agttaagcatgccagtatggcc	tctcgatcccagtagacggtct

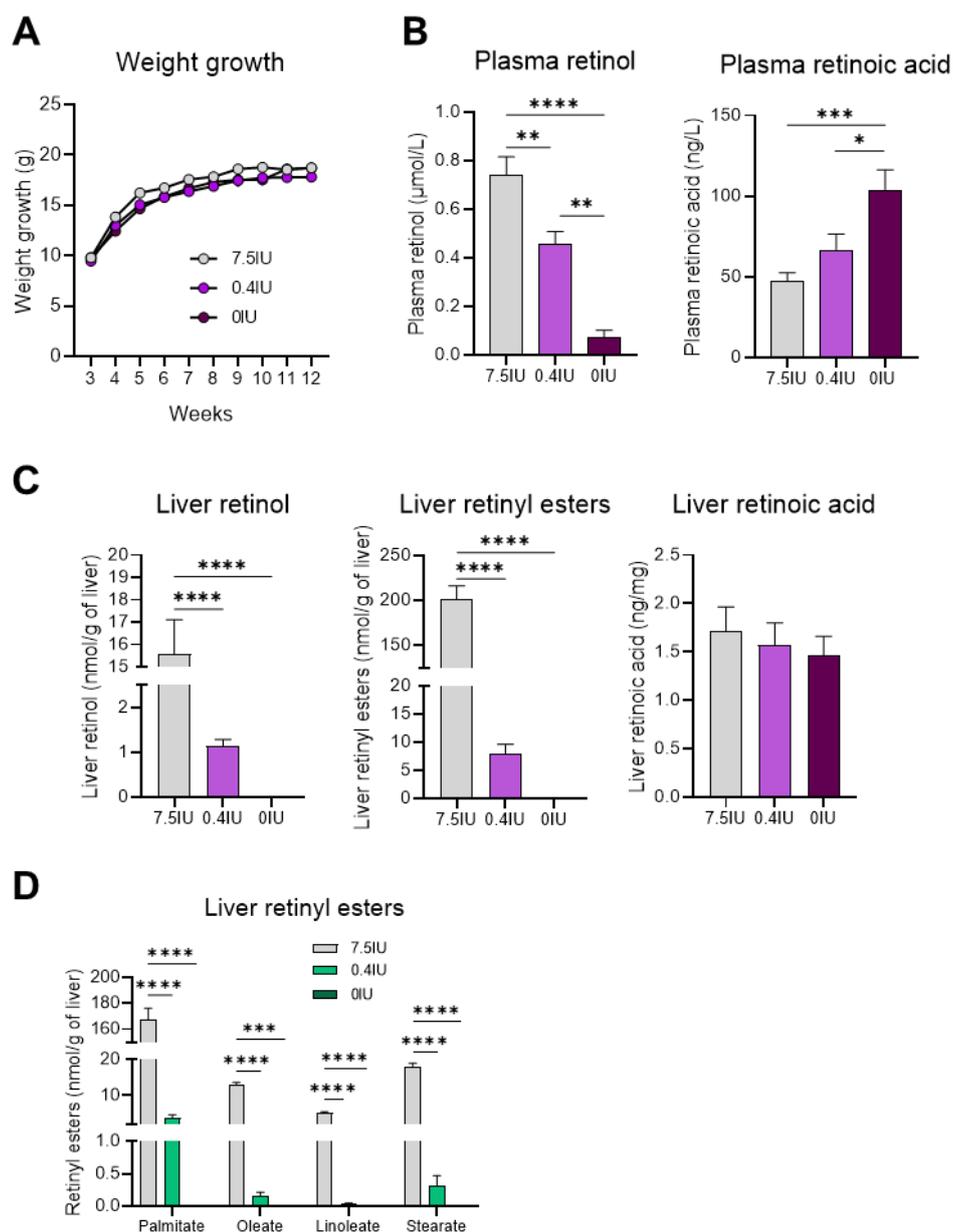


Figure S1 (referent to Figure 1). Gestational VAD alters peripheral vitamin A status in adult offspring. (A) Body weight (g) curve of female offspring from weaning to adulthood (7.5IU n=69; 0.4IU n=61, 0IU n=18). (B) Plasma retinol ($\mu\text{mol/L}$) (7.5IU n=6; 0.4IU n=8; 0IU n=4) and retinoic acid (ng/L) levels at 12 weeks in females (7.5IU n=10; 0.4IU n=9; 0IU n=9). (C) Liver retinol (7.5IU n=11; 0.4IU n=13; 0IU n=4), retinyl esters (nmol/g of liver) (7.5IU n=11; 0.4IU n=13; 0IU n=4) and retinoic acid (ng/mg) levels at 12 weeks in females (7.5IU n=10; 0.4IU n=9; 0IU n=9). (D) Levels of the four main isoforms of retinyl esters found in the liver (palmitate, oleate, linoleate, stearate) in males (7.5IU n=14; 0.4IU n=25; 0IU n=12). Results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. IU: international unit.

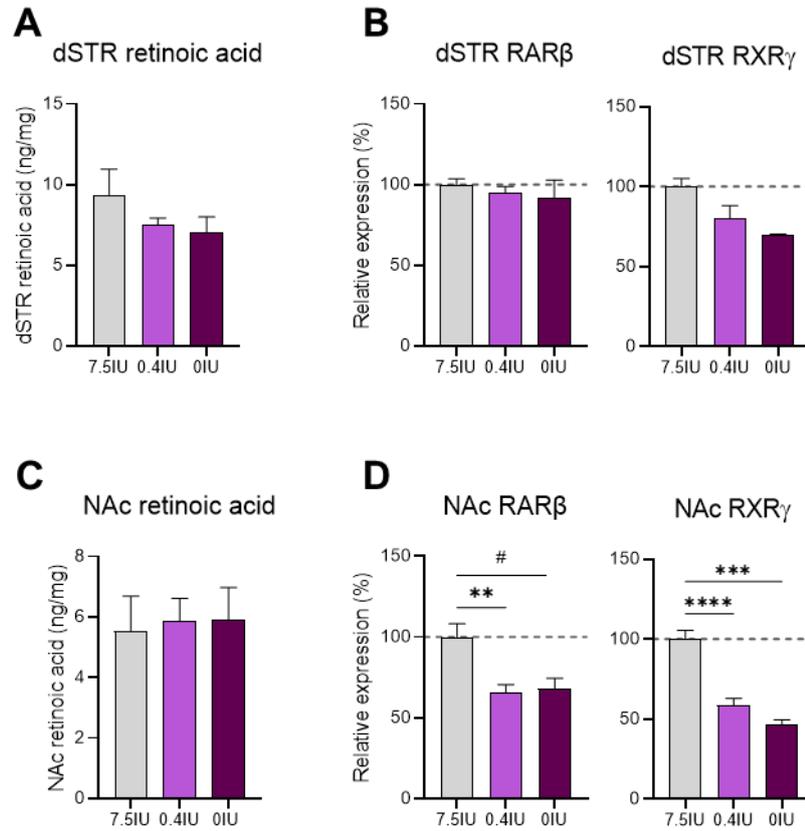


Figure S2 (referent to Figure 2). Gestational VAD alters retinoic acid signaling in the striatum in adult offspring. (A and C) Retinoic acid levels (ng/mg) in the dorsal striatum (A) and nucleus accumbens (C) at 12 weeks in females (7.5IU n=10; 0.4IU n=9; 0IU n=9). (B and D) mRNA relative expression of genes coding for RAR β and RXR γ in the dorsal striatum (B) and nucleus accumbens (C) at 12 weeks in females (7.5IU n=15; 0.4IU n=23; 0IU n=4). Results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance ** p<0.01, *** p<0.001, **** p<0.0001, # p=0.0974. IU: international unit, RAR: retinoic acid receptor, RXR: retinoid x receptor, dSTR: dorsal striatum, NAc: nucleus accumbens.

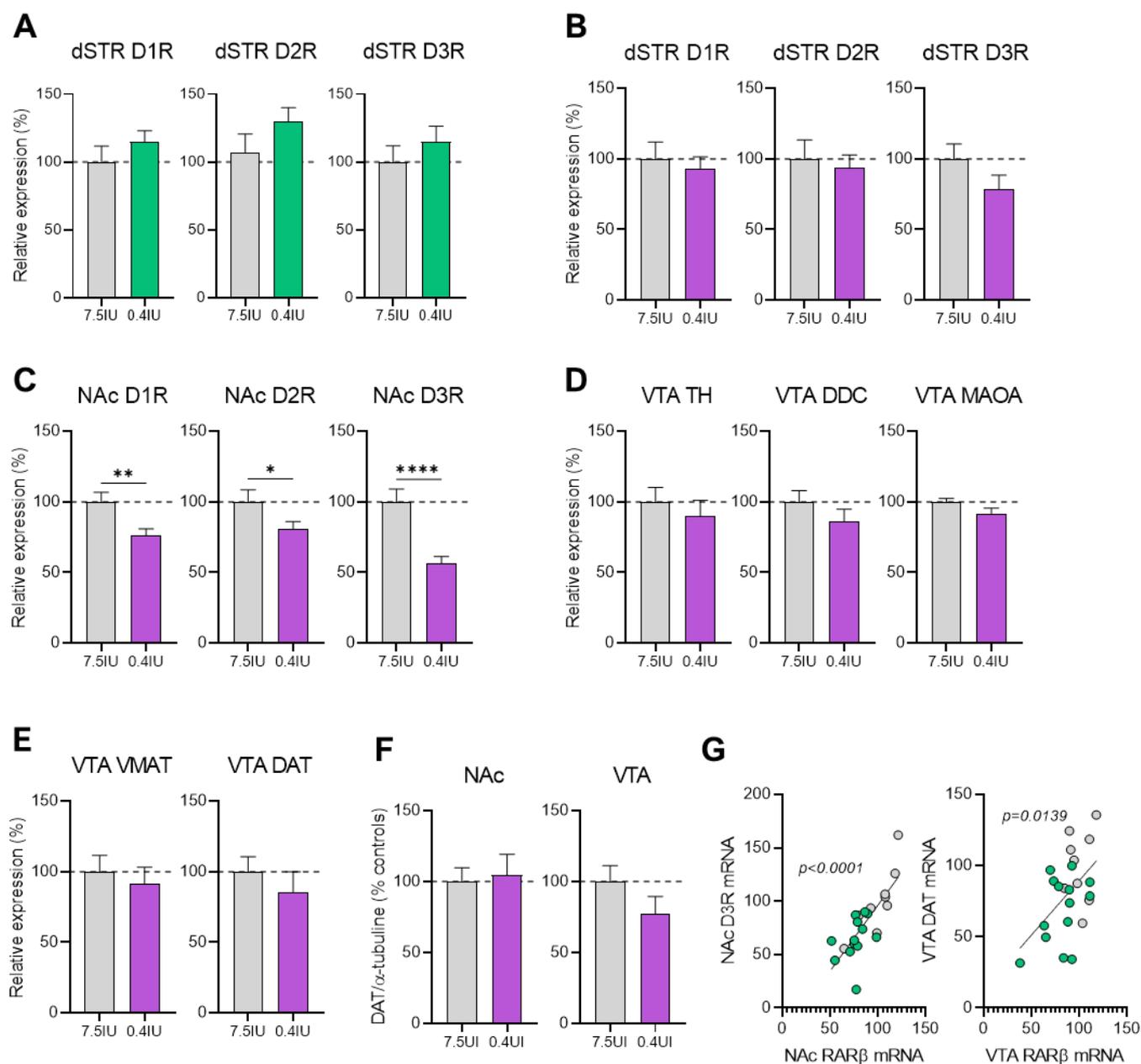


Figure 3 (referent to Figure 3). Gestational VAD altered dopamine transmission integrity in the striatum in adult offspring. (A) mRNA relative expression of genes coding for D1R, D2R and D3R in the dorsal striatum in males (7.5IU n=23; 0.4IU n=39). (B) mRNA relative expression of genes coding for D1R, D2R and D3R in the dorsal striatum in females (7.5IU n=21; 0.4IU n=30). (C) mRNA relative expression of genes coding for D1R, D2R and D3R in the nucleus accumbens in females (7.5IU n=21; 0.4IU n=30). (D) mRNA relative expression of genes coding for TH, DDC and MAOA in the ventral tegmental area in females (7.5IU n=21; 0.4IU n=30). (E) mRNA relative expression of genes coding for VMAT and DAT in the ventral tegmental area in females (7.5IU n=21; 0.4IU n=30). (F) Quantification of protein expression levels of DAT in the nucleus accumbens and ventral tegmental area in males (7.5IU n=21; 0.4IU n=30). (G) Individual correlation between mRNA expression of RAR β and D3R in the nucleus accumbens, and between mRNA expression of RAR β

and DAT in the ventral tegmental area, in males. Results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$. IU: international unit, NAc: nucleus accumbens, VTA: ventral tegmental area, DR: dopamine receptor, TH: tyrosine hydroxylase, DDC: dopamine decarboxylase, MAOA: monoamine oxidase A, VMAT: vesicular monoamine transporter, DAT: dopamine active transporter.

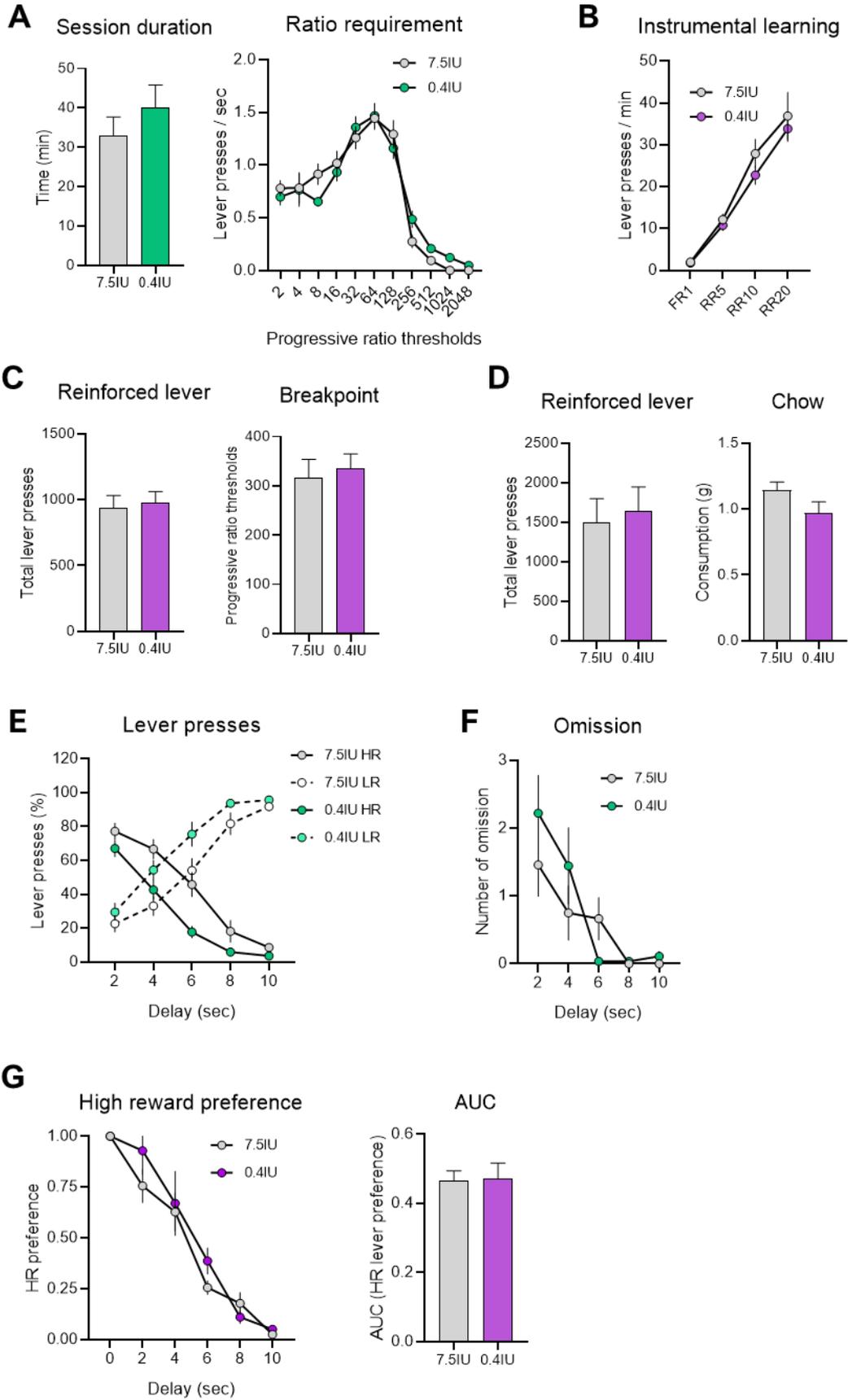


Figure S4 (referent to Figure 4). Gestational VAD impaired reward processing in adult offspring. (A) Session duration (min) and ratio requirement (lever pressing rate per second according to the different progressive ratio threshold) in male mice (7.5IU n=9; 0.4IU n=15). (B) Lever pressing rate (lever presses/min) during the instrumental learning phase in females (7.5IU n=7; 0.4IU n=7). (C) Total lever presses on the reinforced lever and breakpoint (i.e. last progressive ratio threshold attained by the mice) in the progressive ratio (x2) task, in females (7.5IU n=7; 0.4IU n=7). (D) Total lever presses in the reinforced lever and total amount of chow consumed (g) during the concurrent task, in females (7.5IU n=7; 0.4IU n=7). (E) Percentage of lever presses on the high and low reward level across the different delay in males (7.5IU n=9; 0.4IU n=8). (F) Number of omissions across the different delay in males (7.5IU n=9; 0.4IU n=8). (G) High reward preference across the different delays and area under the curve of the high reward preference in the delay discounting task, in females (7.5IU n=10; 0.4IU n=10). Results are expressed as mean \pm SEM. IU: international unit, FR: fixed ratio, RR: random ratio, HR: high reward, LR: low reward, AUC: area under the curve.

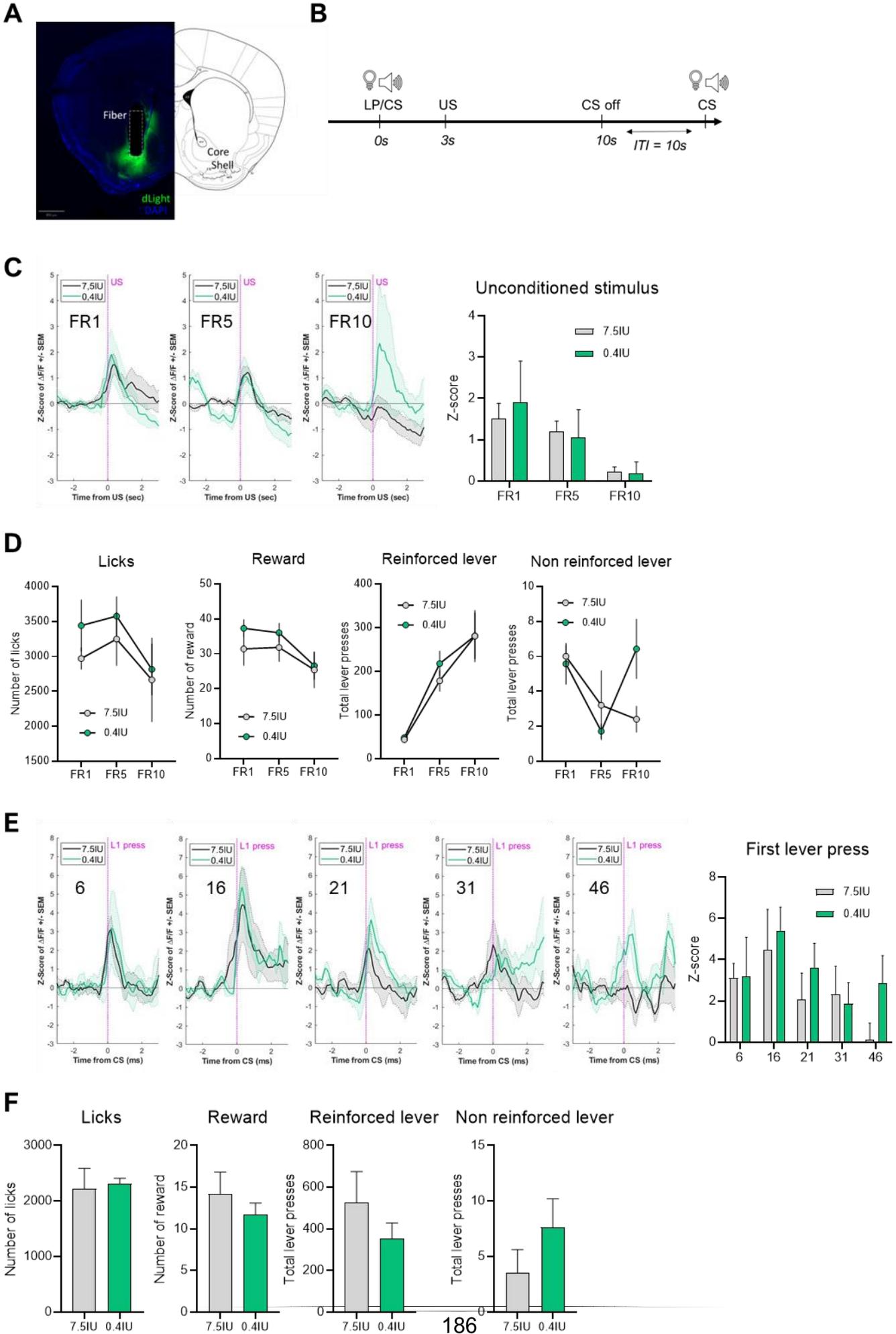


Figure S5 (referent to Figure 5). Gestational VAD altered phasic dopamine dynamics in the NAc in adult offspring. (A) Unilateral injection of viral vector allowing dLight expression in the NAc of WT male mice with a representative example of viral infection and optic fiber implantation, and nuclear staining with DAPI. Scale bar = 800 μm . (B) Timeline of a fixed ratio trial. Each trial started with the onset of the conditioned stimulus, followed by the milk delivery after 3 sec. After another 7 sec (10 sec in total), the cue was turned off. (C) Dopamine dynamic (z-score of $\Delta F/F$) during fixed ratio (FR1, FR5, FR10) trials aligned onto the onset of the lever pressing that triggers the US in males (right) and quantification (left) of the dopamine dynamic (peak amplitude, z-score) at the US (-2 to 2 sec) (7.5IU n=5; 0.4IU n=7). (D) Number of licks, reward and reinforced and non-reinforced lever presses during fixed ratio trials in male mice (7.5IU n=5; 0.4IU n=7). (E) Dopamine dynamic (z-score of $\Delta F/F$) during progressive ratio (+5) trials (dose number 6, 16, 21, 31, 46) trials aligned onto the first lever press of a sequence in males (right) and quantification (left) of the dopamine dynamic (peak amplitude, z-score) at the onset of the first lever press (-2 to 2 sec) (7.5IU n=4; 0.4IU n=4). (F) Number of licks, reward and reinforced and non-reinforced lever presses during progressive ratio (+5) trials in male mice (7.5IU n=4; 0.4IU n=4). Results are expressed as mean \pm SEM. IU: international unit, LP: lever press, CS: conditioned stimulus, US: unconditioned stimulus, ITI; inter-trial interval, FR: fixed ratio.

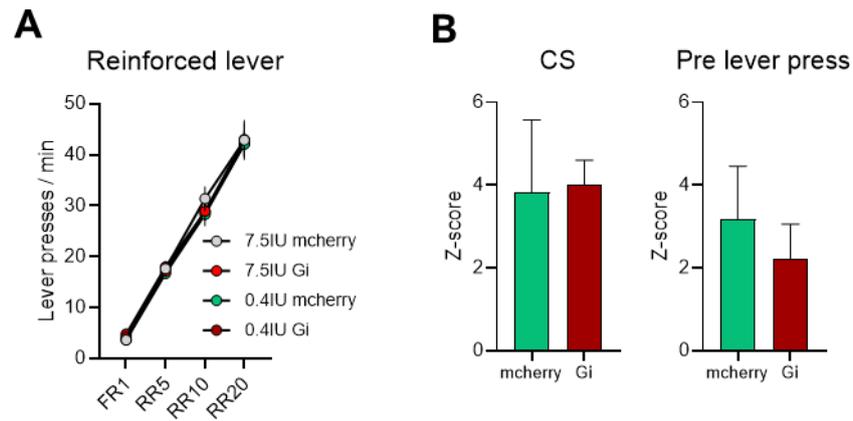


Figure S6 (referent to Figure 6). Chemogenetic inhibition of activity of VTA dopaminergic neurons rescue the altered motivational processes in VAD offspring. (A) Lever pressing rate (lever presses/min) during the instrumental learning phase in males (7.5IU mcherry n=8; 7.5IU Gi n=8; 0.4IU mcherry n=8; 0.4IU Gi n=8), without CNO injection. (B) Quantification of the dopamine dynamic (peak amplitude, z-score) at the CS (0 to 2 sec, left) or at the onset of lever press (-1 to 0 sec, right) for the FR1 (0.4IU mcherry n=2; 0.4IU Gi n=2) relative to (Figure 6D) in males. Results are expressed as mean \pm SEM. IU: international unit, FR: fixed ratio, RR: random ratio, CS: conditioned stimulus.

Table S2. Summary of statistical analysis.

Data	Statistical test	n	Outcome measure	p-value
Figure 1				
Figure 1A	Mixed-effect analysis	18-78	Male body weight (g)	Time: F (1.282, 169.3) =966.6; p<0.0001 Diet: F (2, 161) = 23.66; p<0.0001 Time x Diet: F (18, 1189) = 17.91; p<0.0001
Figure 1B	One-way ANOVA (Tukey's post-hoc test)	8-12	Male plasma retinol (µmol/L)	F (2, 26) =68.12; p<0.0001 7.5IU vs 0.4IU: p<0.0001 7.5IU vs 0IU: p<0.0001 0.4IU vs 0IU: p<0.0001
Figure 1B	Kruskal-Wallis test (Dunn's post-hoc test)	8-15	Male plasma retinoic acid (ng/L)	p=0.0003 7.5IU vs 0.4IU: p=0.0159 7.5IU vs 0IU: p=0.0002 0.4IU vs 0IU: p=0.0564
Figure 1C	Kruskal-Wallis test (Dunn's post-hoc test)	12-25	Male liver retinol (nmol/g of liver)	p<0.0001 7.5IU vs 0.4IU: p=0.0002 7.5IU vs 0IU: p<0.0001 0.4IU vs 0 IU: p=0.0011
Figure 1C	Kruskal-Wallis test (Dunn's post-hoc test)	12-25	Male liver retinyl esters (nmol/g of liver)	p<0.0001 7.5IU vs 0.4IU: p=0.0002 7.5IU vs 0IU: p<0.0001 0.4IU vs 0 IU: p=0.0011
Figure 1C	Kruskal-Wallis test (Dunn's post-hoc test)	8-15	Male liver retinoic acid (ng/mg)	p=0.0016 7.5IU vs 0.4IU: p=0.0056 7.5IU vs 0IU: p=0.0124
Figure 2				
Figure 2A	Kruskal-Wallis test	8-15	Male dSTR retinoic acid (ng/mg)	p=0.9390
Figure 2B	One-way ANOVA	8-25	Male dSTR RARβ expression (%)	F (2,44) =0.09550; p=0.9091
Figure 2B	One-way ANOVA	8-25	Male dSTR RXRγ expression (%)	F (2,44) =2.178; p=0.1254
Figure 2C	One-way ANOVA (Tukey's post-hoc test)	8-15	Male NAc retinoic acid (ng/mg)	F (2,31) =5.784; p=0.0073 7.5IU vs 0IU: p=0.0063
Figure 2D	One-way ANOVA (Tukey's post-hoc test)	8-25	Male NAc RARβ expression (%)	F (2,44) =6.377; p=0.0037 7.5IU vs 0.4IU: p=0.0078 7.5IU vs 0IU: p=0.0127
Figure 2D	One-way ANOVA (Tukey's post-hoc test)	8-25	Male NAc RXRγ expression (%)	F (2,44) =14.15; p<0.0001 7.5IU vs 0.4IU: p=0.0013 7.5IU vs 0.4IU: p<0.0001 0.4IU vs 0IU: p=0.0473

Figure 3				
Figure 3A	Unpaired t-test	23-39	Male NAc D1R relative expression (%)	t=1.458, df=59, p=0.1501
Figure 3A	Unpaired t-test	23-39	Male NAc D2R relative expression (%)	t=0.1874, df=58, p=0.8520
Figure 3A	Unpaired t-test	23-39	Male NAc D3R relative expression (%)	t=3.172, df=58, p=0.0024
Figure 3B	Unpaired t-test	14-27	Male VTA TH relative expression (%)	t=1.257, df=39, p=0.2163
Figure 3B	Unpaired t-test	14-27	Male VTA DDC relative expression (%)	t=1.169, df=39, p=0.2495
Figure 3B	Unpaired t-test	14-27	Male VTA MAOA relative expression (%)	t=0.3851, df=39, p=0.7022
Figure 3C	Unpaired t-test	14-27	Male VTA VMAT relative expression (%)	t=1.587, df=39, p=0.1206
Figure 3C	Unpaired t-test	14-27	Male VTA DAT relative expression (%)	t=4.344, df=39, p<0.0001
Figure 3D	Unpaired t-test	17-18	Male NAc DAT protein relative quantity (%)	t=1.139, df=33, p=0.2627
Figure 3D	Unpaired t-test	17-18	Male VTA DAT protein relative quantity (%)	t=2.554, df=33, p=0.0154
Figure 3E	Unpaired t-test	4-9	Male number of TH+ neurons	t=0.5350, df=11, p=0.6033
Figure 3E	Two-way ANOVA	7-6	Male TH immunostaining intensity	Diet: F (1, 22) =0.4033; p=0.5320 Structure: F (1, 22) =1.012; p=0.3253 Diet x Structure: F (1, 22) = 2.651; p=0.7321
Figure 4				
Figure 4A	Two-way ANOVA	9-15	Male number of reinforced lever presses / min (FR1, RR5, RR10, RR20)	Diet: F (1, 85) =0.1093; p=0.7418 Exo: F (3, 85) =221.1; p<0.0001 Diet x Exo: F (3, 85) = 1.434; p=0.2385
Figure 4B	Mann Whitney test	9-15	Male number of total reinforced lever presses	<i>p=0.0014</i>
Figure 4B	Mann Whitney test	9-15	Male progressive ratio threshold (breakpoint)	<i>p=0.0012</i>
Figure 4C	Unpaired t-test	9-14	Male number of total reinforced lever presses	t=2.577, df=21, p=0.0176
Figure 4C	Unpaired t-test	9-14	Male chow consumption (g)	t=3.266, df=21, p=0.0037
Figure 4E	Two-way repeated measure ANOVA (Sidak's post-hoc test)	8-9	Male high reward lever preference	Diet: F (1, 15) =6.143; p=0.0256 Delay: F (2.991, 44.86) =147.9; p<0.0001 Diet x Delay: F (5, 75) = 2.651; p=0.0292 6 sec delay: 7.5IU vs 0.4IU *
Figure 4E	Unpaired t-test	8-9	Male area under the curve of high reward lever preference	t=2.141, df=14, p=0.0500

Figure 5				
Figure 5C	Two-way ANOVA	5-7	Male CS z-score of FR1, FR5 and FR10	Diet: F (1, 29) =6.359; p=0.0174 FR: F (2, 29) =0.6579; p=0.5255 Diet x FR: F (2, 29) = 0.01008; p=0.9900
Figure 5D	Two-way ANOVA	5-7	Male pre-lever press z-score of FR1, FR5 and FR10	Diet: F (1, 29) =2.574; p=0.1195 FR: F (2, 29) =46.39; p<0.0001 Diet x FR: F (2, 29) = 0.7228; p=0.4939
Figure 5E	Two-way ANOVA	5-7	Male first lever press z-score of FR5 and FR10	Diet: F (1, 19) =2.844; p=0.1081 FR: F (1, 19) =0.4605; p=0.5056 Diet x FR: F (1, 19) = 0.001960; p=0.9651
Figure 5G	Two-way ANOVA	5-7	Male CS z-score of PR+5 threshold	Diet: F (1, 23) =6.515; p=0.0178 Ratio: F (4, 23) =2.213; p=0.0992 Diet x Ratio: F (4, 23) = 0.4383; p=0.7798
Figure 6				
Figure 6A	One sample t-test (compared to 1)	9-10	Male number of total reinforced lever presses amph/salin	7.5IU: t=3.647, df=8, p=0.0065 0.4IU: t=1.544, df=9, p=0.1569
Figure 6B	Two-way ANOVA	8	Male number of total reinforced lever presses	Diet: F (1, 28) =0.4579; p=0.5041 Virus: F (1, 28) =2.824; p=0.1040 Diet x Virus: F (1, 28) =5.454; p=0.0269 0.4IU-mcherry vs 0.4IU-Gi: p=0.0392
Figure 6B	Two-way ANOVA	8	Male progressive ratio threshold (breakpoint)	Diet: F (1, 28) =3.395; p=0.0760 Virus: F (1, 28) =3.395; p=0.0760 Diet x Virus: F (1, 28) =5.072; p=0.0323 7.5IU-mcherry vs 0.4IU-mcherry: p=0.0345 0.4IU-mcherry vs 0.4IU-Gi: p=0.0345
Figure 6C	Two-way ANOVA	8	Male number of total reinforced lever presses	Diet: F (1, 28) =0.1219; p=0.7296 Virus: F (1, 28) =2.415; p=0.1314 Diet x Virus: F (1, 28) =0.6552; p=0.4251
Figure 6C	Two-way ANOVA	8	Male chow consumption (g)	Diet: F (1, 28) =1.514; p=0.2288 Virus: F (1, 28) =4.490; p=0.0431 Diet x Virus: F (1, 28) =0.8586; p=0.3620

Table S3. Summary of statistical analysis of supplementary data.

Data	Statistical test	n	Outcome measure	p-value
Figure S1				
Figure S1A	Mixed-effect analysis	18-61	Female body weight (g)	Time: F (1.219, 146.6) =623.5; p<0.0001 Diet: F (2, 145) = 1.394; p=0.140 Time x Diet: F (18, 1082) = 3.081; p<0.0001
Figure S1B	One-way ANOVA (Tukey's post-hoc test)	4-8	Female plasma retinol ($\mu\text{mol/L}$)	F (2, 15) =24.73; p<0.0001 7.5IU vs 0.4IU: p=0.0072 7.5IU vs 0IU: p<0.0001 0.4IU vs 0IU: p=0.0019
Figure S1B	One-way ANOVA (Tukey's post-hoc test)	9-10	Female plasma retinoic acid (ng/L)	F (2, 25) =9.686; p=0.0008 7.5IU vs 0.4IU: p=0.3065 7.5IU vs 0IU: p=0.0006 0.4IU vs 0IU: p=0.0266
Figure S1C	Kruskal-Wallis test (Dunn's post-hoc test)	4-13	Female liver retinol (nmol/g of liver)	p<0.0001 7.5IU vs 0.4IU: p<0.0001 7.5IU vs 0IU: p<0.0001
Figure S1C	Kruskal-Wallis test (Dunn's post-hoc test)	4-13	Female liver retinyl esters (nmol/g of liver)	p<0.0001 7.5IU vs 0.4IU: p=0.0011 7.5IU vs 0 IU: p<0.0001
Figure S1C	One-way ANOVA	9-10	Female liver retinoic acid (ng/mg)	F (2, 25) =0.3246; p=0.7258
Figure S1D	Two-way ANOVA (Tukey's post-hoc test)	4-13	Male retinyl esters (nmol/g of liver)	Diet: F (2, 139) =898.8; p<0.0001 RE: F (3, 139) = 501.2; p<0.0001 Diet x RE: F (6, 139) = 470.8; p<0.0001
Figure S2				
Figure S2A	Kruskal-Wallis test	9-10	Female dSTR retinoic acid (ng/mg)	p=0.5109
Figure S2B	Kruskal-Wallis test	4-23	Female dSTR RAR β expression (%)	p=0.2826
Figure S2B	One-way ANOVA	4-23	Female dSTR RXR γ expression (%)	F (2, 39) =2.333; p=0.1104
Figure S2C	One-way ANOVA	9-10	Female NAc retinoic acid (ng/mg)	F (2, 25) =0.03653; p=0.9642
Figure S2D	One-way ANOVA (Tukey's post-hoc test)	4-23	Female NAc RAR β expression (%)	F (2, 39) =7.923; p=0.0013 7.5IU vs 0.4IU: p=0.0010 7.5IU vs 0IU: p=0.0974
Figure S2D	One-way ANOVA (Tukey's post-hoc test)	4-23	Female NAc RXR γ expression (%)	F (2, 39) =22.14; p<0.0013 7.5IU vs 0.4IU: p<0.0001 7.5IU vs 0IU: p=0.0001

Figure S3				
Figure S3A	Mann Whitney test	22-39	Male dSTR D1R relative expression (%)	p=0.2020
Figure S3A	Unpaired t-test	22-39	Male dSTR D2R relative expression (%)	t=1.338, df=57, p=0.1863
Figure S3A	Mann Whitney test	22-39	Male dSTR D3R relative expression (%)	p=0.6322
Figure S3B	Mann Whitney test	22-30	Female dSTR D1R relative expression (%)	p=0.9884
Figure S3B	Mann Whitney test	22-30	Female dSTR D2R relative expression (%)	p=0.9587
Figure S3B	Mann Whitney test	22-30	Female dSTR D3R relative expression (%)	p=0.0501
Figure S3C	Unpaired t-test	20-30	Female NAc D1R relative expression (%)	t=2.980, df=48, p=0.0045
Figure S3C	Unpaired t-test	21-30	Female NAc D2R relative expression (%)	t=1.982, df=48, p=0.0500
Figure S3C	Mann Whitney test	21-30	Female NAc D3R relative expression (%)	p=0.0003
Figure S3D	Unpaired t-test	15-22	Female VTA TH relative expression (%)	t=0.6295, df=34, p=0.5332
Figure S3D	Unpaired t-test	15-22	Female VTA DDC relative expression (%)	t=1.116, df=35, p=0.2719
Figure S3D	Unpaired t-test	16-22	Female VTA MAOA relative expression (%)	t=1.683, df=36, p=0.1011
Figure S3E	Mann Whitney test	15-22	Female VTA VMAT relative expression (%)	p=0.4533
Figure S3E	Unpaired t-test	15-22	Female VTA DAT relative expression (%)	t=0.7172, df=34, p=0.4782
Figure S3F	Unpaired t-test	10-12	Female NAc DAT protein relative quantity (%)	t=0.2419, df=20, p=0.8113
Figure S3F	Unpaired t-test	11-12	Female VTA DAR protein relative quantity (%)	t=1.368, df=20, p=0.1865
Figure S3G	Pearson correlation	23	NAc RAR β mRNA expression / NAc D3R mRNA expression correlation	R ² =0.5978, p<0.0001
Figure S3G	Pearson correlation	23	VTA RAR β mRNA expression / VTA DAT mRNA expression correlation	R ² =0.2552, p=0.0139
Figure S4				
Figure S4A	Mann Whitney test	9-15	Male session duration (min)	p=0.3472
Figure S4A	Two-way ANOVA	9-15	Male number of reinforced lever presses / seconds	Diet: F (1, 240) = 0.006808; p=0.9343 Ratio: F (10, 240) = 56.55; p<0.0001

				Diet x Ratio: $F(10, 240) = 1.022$; $p=0.4258$
Figure S4B	Two-way ANOVA	7	Female number of reinforced lever presses / min (FR1, RR5, RR10, RR20)	Diet: $F(1, 48) = 1.522$; $p=0.2234$ Exo: $F(3, 48) = 56.67$; $p<0.0001$ Diet x Exo: $F(3, 48) = 0.2961$; $p=0.8280$
Figure S4C	Unpaired t-test	7	Female number of total reinforced lever presses	$t=0.2647$, $df=12$, $p=0.7958$
Figure S4C	Unpaired t-test	7	Female progressive ratio threshold (breakpoint)	$t=0.3826$, $df=12$, $p=0.7087$
Figure S4D	Unpaired t-test	7	Female number of total reinforced lever presses	$t=0.3304$, $df=12$, $p=0.7468$
Figure S4D	Unpaired t-test	7	Female chow consumption (g)	$t=1.662$, $df=12$, $p=0.1223$
Figure S4E	Mixed-effect analysis	8-9	Male lever presses (%)	Diet: $F(1, 31) = 0.1524$; $p=0.6989$ Delay: $F(4, 122) = 0.1246$; $p=0.9733$ Lever: $F(1, 31) = 62.85$; $p<0.0001$ Diet x Delay: $F(4, 122) = 0.1011$; $p=0.9819$ Diet x Lever: $F(1, 31) = 17.26$; $p=0.0002$ Delay x Lever: $F(4, 122) = 209.6$; $p<0.0001$ Diet x Delay x Lever: $F(4, 122) = 5.049$; $p=0.0008$
Figure S4F	Two-way ANOVA	8-9	Male number of omissions	Diet: $F(1, 15) = 0.4987$; $p=0.4909$ Delay: $F(4, 60) = 12.97$; $p<0.0001$ Diet x Delay: $F(4, 60) = 1.695$; $p=0.1630$
Figure S4G	Two-way ANOVA	10	Female high reward lever preference	Diet: $F(1, 18) = 0.7201$; $p=0.4073$ Delay: $F(1.701, 30.62) = 71.34$; $p<0.0001$ Diet x Delay: $F(5, 90) = 0.9101$; $p=0.4782$
Figure S4G	Unpaired t-test	10	Female area under the curve of high reward lever preference	$t=0.1206$, $df=17$, $p=0.9054$
Figure S5				
Figure S5C	Two-way ANOVA	5-7	Male US z-score of FR1, FR5 and FR10	Diet: $F(1, 26) = 0.01768$; $p=0.8952$ FR: $F(2, 26) = 3.617$; $p=0.0411$ Diet x FR: $F(2, 26) = 0.1326$; $p=0.8764$
Figure S5D	Two-way ANOVA	5-7	Male number of licks of FR1, FR5 and FR10	Diet: $F(1, 30) = 1.039$; $p=0.3162$ FR: $F(2, 30) = 1.653$; $p=0.2085$ Diet x FR: $F(1, 30) = 0.08997$; $p=0.9142$
Figure S5D	Two-way ANOVA	5-7	Male number of rewards of FR1, FR5 and FR10	Diet: $F(1, 30) = 1.464$; $p=0.2357$ FR: $F(2, 30) = 3.066$; $p=0.0614$ Diet x FR: $F(2, 30) = 0.1978$; $p=0.8216$
Figure S5D	Two-way ANOVA	5-7	Male number of reinforced lever press of FR1, FR5 and FR10	Diet: $F(1, 30) = 0.2487$; $p=0.6216$ FR: $F(2, 30) = 21.20$; $p<0.0001$ Diet x FR: $F(2, 30) = 0.1715$; $p=0.8432$

Figure S5D	Two-way ANOVA	5-7	Male number of non-reinforced lever press of FR1, FR5 and FR10	Diet: $F(1, 30) = 0.4577$; $p = 0.5039$ FR: $F(2, 30) = 3.438$; $p = 0.0552$ Diet x FR: $F(2, 30) = 2.631$; $p = 0.0886$
Figure S5E	Two-way ANOVA	5-7	Male first lever press z-score of PR+5 threshold	Diet: $F(1, 25) = 1.282$; $p = 0.2682$ PR: $F(4, 25) = 1.887$; $p = 0.1442$ Diet x FR: $F(4, 25) = 0.4381$; $p = 0.7798$
Figure S5F	Unpaired t-test	5-7	Male number of licks of PR+5	$t = 0.2917$, $df = 10$, $p = 0.7765$
Figure S5F	Unpaired t-test	5-7	Male number of rewards of PR+5	$t = 0.9085$, $df = 10$, $p = 0.3850$
Figure S5F	Unpaired t-test	5-7	Male number of reinforced lever press of PR+5	$t = 1.126$, $df = 10$, $p = 0.2866$
Figure S5F	Unpaired t-test	5-7	Male number of non-reinforced lever press of PR+5	$t = 1.149$, $df = 10$, $p = 0.2773$
Figure S6				
Figure S6A	Three-way ANOVA	8	Male number of reinforced lever presses / min	Diet: $F(1, 112) = 0.3023$; $p = 0.5835$ Exo: $F(3, 112) = 292.9$; $p < 0.0001$ Virus: $F(1, 112) = 0.008376$; $p = 0.9272$ Diet x Exo: $F(3, 112) = 0.2015$; $p = 0.8952$ Diet x Virus: $F(1, 112) = 0.4928$; $p = 0.4842$ Exo x Virus: $F(3, 112) = 0.1539$; $p = 0.9270$ Diet x Exo x Virus: $F(3, 112) = 0.1127$; $p = 0.9525$
Figure S6B	Unpaired t-test	8	Male CS z-score of FR1	$t = 0.1015$, $df = 2$, $p = 0.9284$
Figure S6B	Unpaired t-test	8	Male pre-lever press z-score of FR1	$t = 0.6274$, $df = 2$, $p = 0.5945$

II. Caractérisation approfondie du modèle de carence en vitamine A

Dans l'article précédent, nous décrivons un lien entre un hypoactivité de la signalisation des rétinoïdes et la symptomatologie de certaines maladies psychiatriques neurodéveloppementales. Ainsi, nous avons montré qu'une carence gestationnelle en vitamine A induit une hypermotivation et un comportement de type impulsif, associés à une hyperactivité de la voie dopaminergique mésolimbique, chez la descendance mâle à l'âge adulte. Étant donné le peu de publication scientifique utilisant ce modèle nutritionnel, nous avons voulu approfondir l'étude de ce dernier notamment en mesurant l'expression de certaines gènes liés au métabolisme hépatique et cérébral des rétinoïdes. Il nous est aussi apparu important de mieux caractériser nos animaux carencés du point de vue cognitif dans d'autres tests comportementaux mesurant la locomotion, l'anxiété et l'anhédonie. Enfin, afin de déterminer une potentielle réversibilité des effets de la carence, nous avons étudié les effets d'une supplémentation nutritionnelle en vitamine A à partir du sevrage sur différents aspects comportementaux de la descendance mâle adulte.

1. Effets d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation sur le métabolisme hépatique du rétinol

Afin de mieux caractériser l'impact métabolique d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation, nous avons mesuré l'expression de gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme du rétinol au niveau hépatique, par RTqPCR. Nous avons concentré notre analyse sur la REH, impliquée dans la mobilisation du stockage hépatique de rétinol, et la LRAT, l'enzyme responsable du stockage du rétinol sous forme estérifié. Les expressions de l'ARNm de la LRAT (Kruskal-Wallis ♂: $p < 0.0001$; 1-way ANOVA ♀ : $F(2, 24) = 3.559$; $p = 0.0443$) et de la REH (1-way ANOVA, ♂ : $F(2, 44) = 7.066$; $p = 0.0022$; ♀ : $F(2, 25) = 25.64$; $p < 0.0001$) sont significativement diminuées aussi bien chez les mâles (LRAT : Dunn's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0001$; 7.5IU vs 0.4IU, $p < 0.0001$; 0.4IU vs 0IU, $p = 0.0110$; REH : Tukey's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0178$; 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0029$) (Figure 28A) que chez les femelles, carencés en vitamine A (LRAT : Tukey's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p < 0.0001$; 7.5IU vs 0IU, $p < 0.0001$; REH : Dunn's t-test : 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0375$) (Figure 28B). Ces résultats suggèrent une adaptation du métabolisme hépatique chez la descendance carencée, dans le but de contribuer à maintenir la biodisponibilité en vitamine A pour ses organes cibles, comme le cerveau.

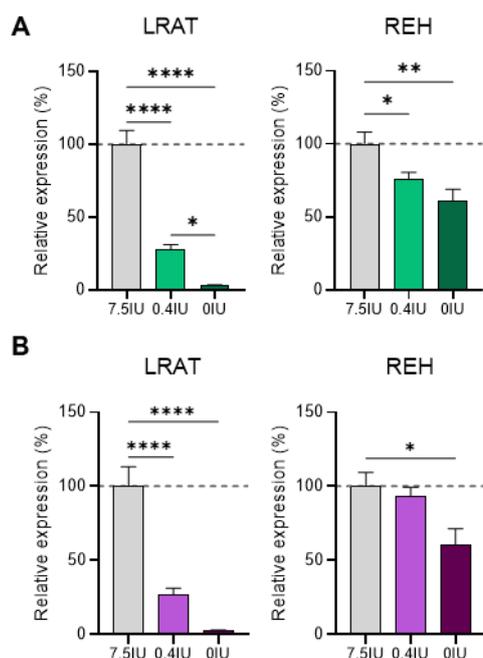


Figure 28. **Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur le métabolisme hépatique du rétinol.** Expressions relatives des ARNm de la REH de la LRAT dans le foie, chez la descendance mâle (A) (7.5IU n=14, 0.4IU n=25, 0IU n=8) et femelle (B) (7.5IU n=11, 0.4IU n=13, 0IU n=4) à 12 semaines. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Signification statistique * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$. IU : international unit, REH : retinyl ester hydrolase, LRAT : lecithin retinol-acyl transferase.

2. Effets d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation sur le métabolisme du rétinol dans le striatum

Nous avons mesuré l'expression de l'ARNm des gènes codant pour les protéines du métabolisme de la vitamine A dans le striatum, par RTqPCR, en dissociant le dSTR du NAc. La carence gestationnelle en vitamine A n'impacte pas l'expression de CRABP2, impliquée dans le transport de l'AR jusqu'au noyau, aussi bien dans le dSTR (1-way ANOVA, $F(2, 26) = 0.4542$; $p = 0.6399$) que dans le NAc (1-way ANOVA, $F(2, 25) = 1.405$; $p = 0.2641$) chez la descendance mâle (Figure 29A-B), de même que chez les femelles (1-way ANOVA, dSTR : $F(2, 15) = 2.722$; $p = 0.0981$; NAc : $F(2, 15) = 0.3004$; $p = 0.7449$) (Figure 29C-D). En revanche, l'expression de STRA6, le transporteur assurant l'entrée du rétinol dans ses tissus cibles, est drastiquement diminuée, chez la descendance mâle, à la suite de la carence, dans le dSTR (Kruskal-Wallis : $p < 0.0001$; Dunn's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0004$; 7.5IU vs 0IU, $p < 0.0001$) et le NAc (Kruskal-Wallis : $p < 0.0001$; Dunn's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0008$; 7.5IU vs 0IU, $p < 0.0001$; 0.4IU vs 0IU, $p = 0.0094$) (Figure 29A-B), comme chez la descendance femelle (Kruskal-Wallis, dSTR : $p < 0.0001$, Dunn's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p < 0.0001$; 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0013$; NAc : $p < 0.0001$, Dunn's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0001$, 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0005$) (Figure 29B-D).

Ces résultats suggèrent une diminution de l'entrée du rétinol dans le striatum chez la descendance carencée.

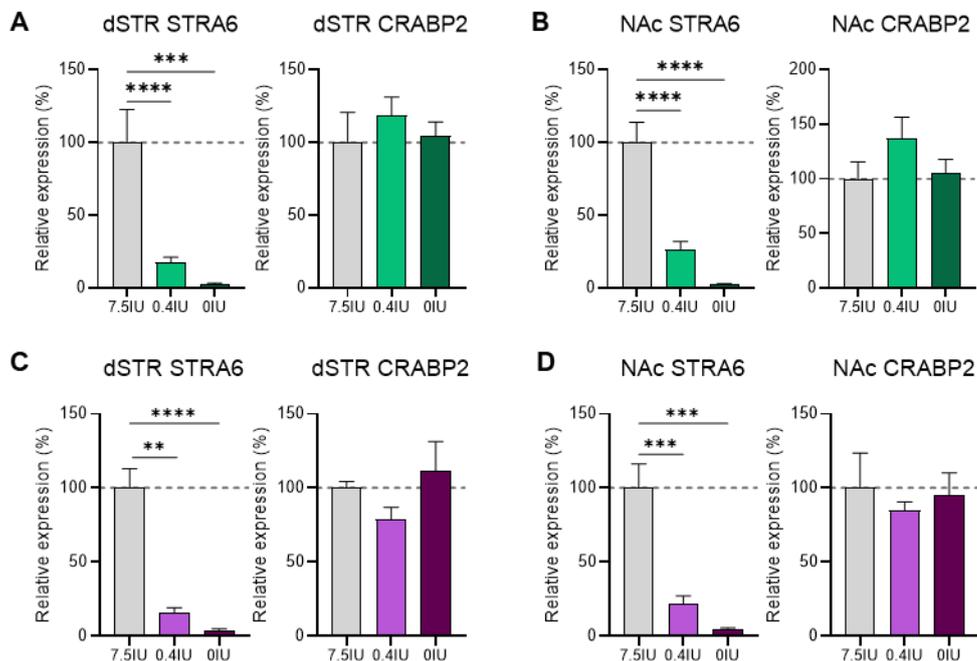


Figure 29. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur le transport du rétinol et de l'AR dans le striatum. Expressions relatives des ARNm de STRA6 et CRABP2 dans le dSTR (A-C) et le NAc (B-D), chez la descendance mâle (A-B) (7.5IU n=14, 0.4IU n=25, 0IU n=8) et femelle (C-D) (7.5IU n=15, 0.4IU n=23, 0IU n=4) à 12 semaines. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Signification statistique * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001, **** p <0.0001, # p =0.0693. IU : international unit, STRA6 : stimulated by retinoic acid gene 6, CRABP2 : cellular retinoic acid binding protein 2, dSTR : dorsal striatum, NAc : nucleus accumbens.

Nous avons également caractérisé les effets de la carence sur la voie du catabolisme dans le striatum. Pour cela nous avons mesuré l'expression de CRABP1, le transporteur conduisant l'AR à sa dégradation par le cytochrome CYP26B1. Tandis qu'aucune différence n'est observée concernant l'expression de l'ARNm de CRABP1 chez les mâles (dSTR : 1-way ANOVA : $F(2, 26) = 0.6349$; $p = 0.5380$; NAc : Kruskal-Wallis : $p = 0.2610$) et les femelles (dSTR : 1-way ANOVA : $F(2, 15) = 2.198$; $p = 0.1455$; NAc : 1-way ANOVA : $F(2, 15) = 1.069$; $p = 0.3680$) (Figure 30), nous avons observé une diminution de l'expression du CYP26B1 dans le NAc chez la descendance mâle (1-way ANOVA : $F(2, 41) = 8.505$; $p = 0.0008$; Tukey's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0970$; 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0005$; 0.4IU vs 0IU, $p = 0.0292$) (Figure 30C) et une tendance pour la descendance femelle carencée (1-way ANOVA : $F(2, 39) = 3.455$; $p = 0.0416$; Dunn's t-test : 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0604$) (Figure 30D), tandis que ce niveau d'expression n'est pas modifié dans le dSTR (σ : Kruskal-Wallis : $p = 0.6778$; σ : 1-way

ANOVA : $F(2, 38) = 0.9919$; $p = 0.3803$) (Figure 30A-B). Ceci suggère une tendance du NAc à économiser les niveaux d'AR disponible en situation de carence.

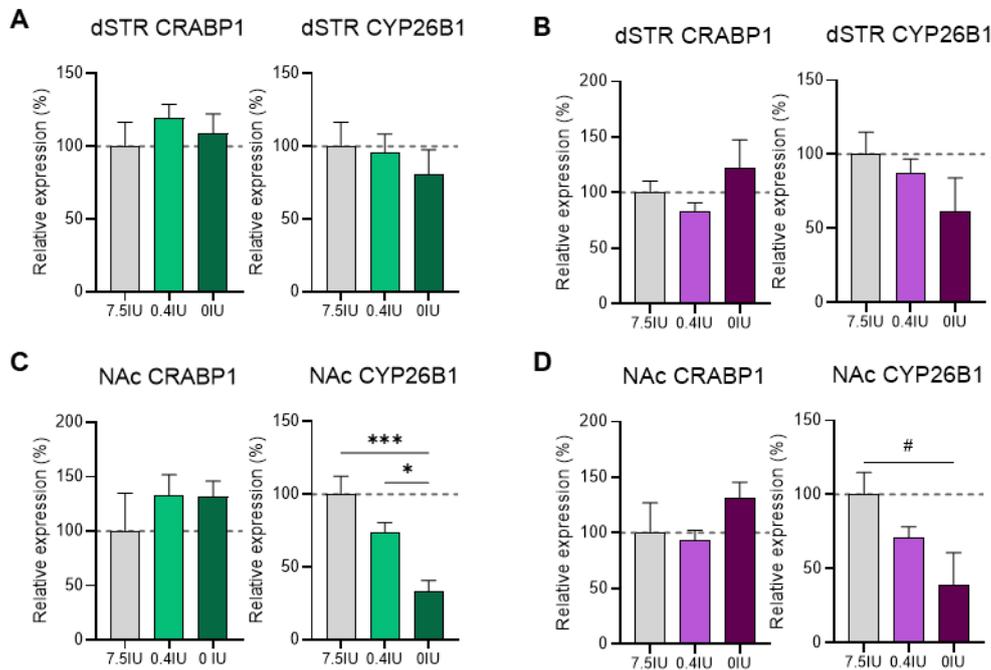


Figure 30. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur le catabolisme de l'AR dans le striatum. Expressions relatives des ARNm de CRABP1 et de CYP26B1 dans le dSTR (A-B) et le NAc (C-D), chez la descendance mâle (A-C) (7.5IU n=14, 0.4IU n=25, 0IU n=8) et femelle (B-D) (7.5IU n=15, 0.4IU n=23, 0IU n=4) à 12 semaines. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Signification statistique * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, # $p = 0.0604$. IU : international unit, CRABP1 : cellular retinoic acid binding protein 1, CYP26B1 : cytochrome P450 family 26B1, dSTR : dorsal striatum, NAc : nucleus accumbens.

Enfin nous avons mesuré l'expression des trois isoformes d'ALDH1A/1/2/3, les enzymes de synthèse de l'AR, dans le striatum. Comme précédemment observé, nous retrouvons une dissociation dorso-ventrale, avec une plus grande vulnérabilité du NAc aux effets de la carence puisque des diminutions de l'expression de l'ALDH1A1 et de l'ALDH1A3 ont été observées dans le NAc chez la descendance mâle (ALDH1A1 : 1-way ANOVA : $F(2, 43) = 5.252$; $p = 0.0091$; Tukey's t-test : 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0067$; ALDH1A3 ; 1-way ANOVA : $F(2, 42) = 5.806$; $p = 0.0059$; Tukey's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0087$; 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0241$) (Figure 31B) et femelle carencée (ALDH1A1 : Kruskal-Wallis : $p = 0.0456$; Dunn's t-test : 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0614$; 0.4IU vs 0IU, $p = 0.0473$; ALDH1A3 : Kruskal-Wallis : $p = 0.0531$; Dunn's t-test : 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0839$; 0.4IU vs 0IU, $p = 0.0514$) (Figure 31D), tandis que le dSTR n'est pas impacté (σ : 1-way ANOVA, ALDH1A1 : $F(2, 44) = 1.726$; $p = 0.1899$; Kruskal-Wallis : ALDH1A3 : $p = 0.2928$; σ : 1-way ANOVA, ALDH1A1 : $F(2, 39) = 2.568$; $p = 0.0896$; ALDH1A3 : $F(2, 39) = 0.9332$; $p = 0.4019$) (Figure 31A-C). En revanche, de manière intéressante,

tandis que l'expression de l'ARNm codant pour l'ALDH1A2 est diminuée dans le NAc (1-way ANOVA : $F(2, 39) = 3.309$; $p = 0.0471$; Tukey's t-test : 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0434$) chez les mâles, et non dans le dSTR (Kruskal-Wallis : $p = 0.8661$), elle est diminuée dans le dSTR (Kruskal-Wallis : $p = 0.0087$; Dunn's t-test : 7.5IU vs 0IU, $p = 0.0078$; 0.4IU vs 0IU, $p = 0.0136$) chez les femelles et non dans le NAc (Kruskal-Wallis : $p = 0.2664$) (Figure 31)

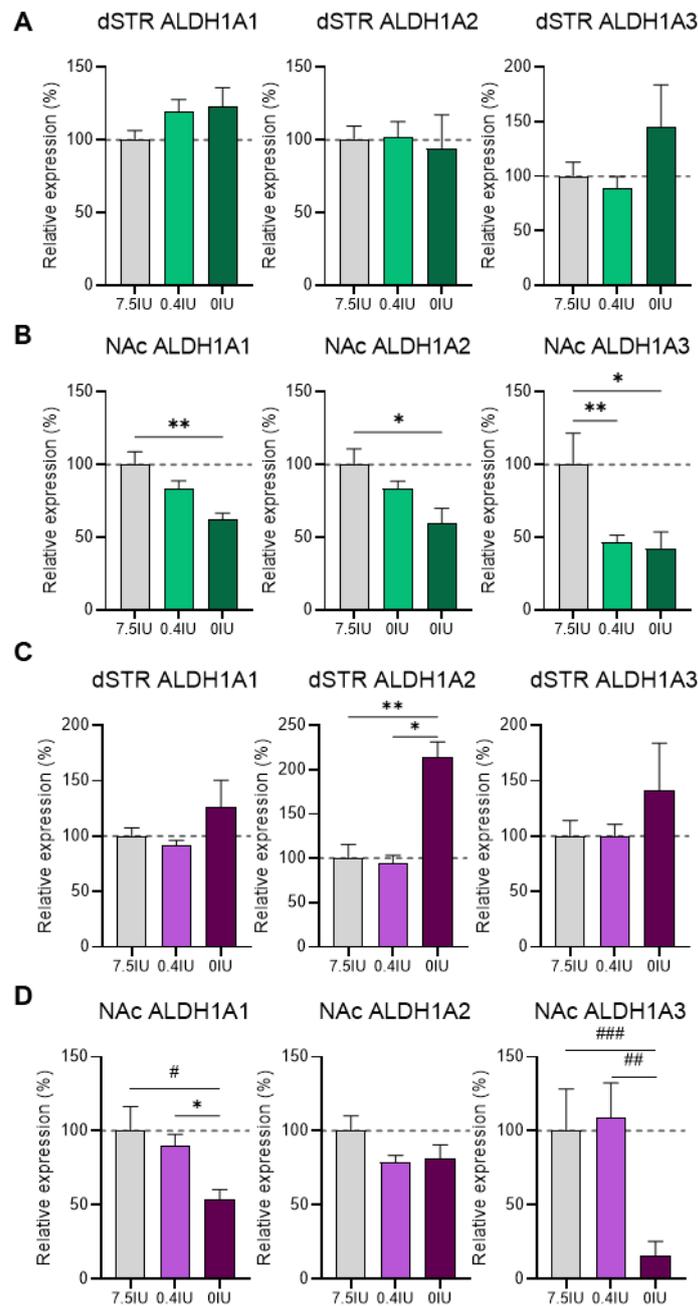


Figure 31. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur l'expression des enzymes de synthèse de l'AR dans le striatum. Expressions relatives des ARNm de ALDH1A1, ALDH1A2 et ALDH1A3 dans le dSTR (A-C) et le NAc (B-D), chez la descendance mâle (A-B) (7.5IU n=14, 0.4IU n=25, 0IU n=8) et femelle (C-D) (7.5IU n=15, 0.4IU n=23, 0IU n=4) à 12 semaines. Les résultats sont exprimés

en moyenne \pm SEM. Signification statistique * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, # $p = 0.0614$, ## $p = 0.0514$, ### $p = 0.0839$. IU : international unit, ALDH : aldehyde dehydrogenase, dSTR : dorsal striatum, NAc : nucleus accumbens.

3. Effets d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation sur l'activité locomotrice et le comportement anxieux

L'effet d'une carence gestationnelle en vitamine A sur l'activité locomotrice spontanée de la descendance mâle a été évalué dans un « open field ». L'ANOVA à deux facteurs (régime x temps) en mesures répétées ne révèle aucun effet global de la carence ($F(1, 21) = 2.360$; $p = 0.1394$), mais seulement un effet du temps ($F(3.053, 64.11) = 19.89$; $p < 0.0001$), sans interaction ($F(4, 84) = 0.6308$; $p = 0.6419$) chez la descendance mâle. Ces résultats attestent qu'au cours du test, l'activité locomotrice basale des animaux diminue progressivement, indépendamment du régime. Aucune différence n'a également été observée concernant la vitesse moyenne (t-test non apparié : $p = 0.9719$) (**Figure 32A**). Ces résultats suggèrent que la carence en vitamine A débutée lors de la gestation n'impacte pas l'activité locomotrice chez la descendance mâle. En revanche, chez la descendance femelle, un effet global de la carence ($F(1, 12) = 5.309$; $p = 0.0399$) et du temps ($F(2.619, 31.43) = 16.96$; $p < 0.0001$), sans interaction ($F(4, 38) = 1.888$; $p = 0.1278$) ont été mis en évidence concernant la distance totale parcourue, et une diminution de la vitesse de marche (t-test non apparié : $p = 0.0031$) est également montrée (**Figure 32C**). L'ensemble semble démontré un impact de la carence en vitamine A débutée dès la gestation chez la descendance femelle sur la fonction locomotrice, tandis que cette dernière n'est pas impactée chez la descendance mâle.

Nous avons également caractérisé les effets d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation, sur le comportement anxieux dans le labyrinthe en croix surélevé. Le pourcentage de temps passé dans les bras ouverts est significativement supérieur chez la descendance mâle carencée (t-test non apparié : $p = 0.0129$), tandis qu'il reste inchangé chez les femelles carencées en vitamine A (t-test non apparié : $p = 0.5243$). Ces résultats suggèrent une diminution des niveaux d'anxiété induite par une carence gestationnelle en vitamine A, dépendante du sexe (**Figure 32B-D**).

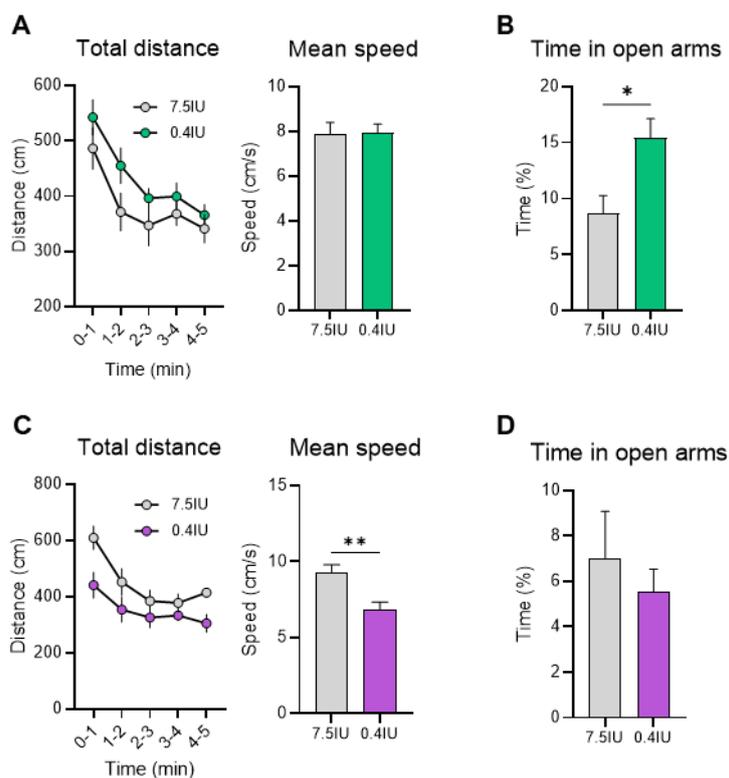


Figure 32. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur l'activité locomotrice et le comportement anxieux. (A-C) Activité locomotrice au cours du temps (min) et vitesse moyenne de la marche dans l'Open Field, chez la descendance mâle (A) (7.5IU n=9, 0.4IU n=15) et femelle (C) (7.5IU n=7, 0.4IU n=7) à 24 semaines. (B-D) Pourcentage de temps passé dans les bras ouverts dans le labyrinthe en croix surélevé chez la descendance mâle (B) (7.5IU n=9, 0.4IU n=15) et femelle (D) (7.5IU n=7, 0.4IU n=7) à 24 semaines. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Signification statistique * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. IU : international unit.

4. Effets d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation sur la réactivité hédonique

Nous avons mesuré la réactivité hédonique en utilisant le test de préférence au sucre. Ce test se base sur la préférence innée des rongeurs pour le sucre et permet de mesurer la capacité des animaux à ressentir le plaisir procuré par la consommation d'une eau sucrée. Nous avons ainsi mesuré la quantité d'eau ou d'eau sucrée consommée à différents temps. L'ANOVA en mesures répétées à deux facteurs (régime x temps) ne révèle aucun effet global de la carence ($F(1, 21) = 2.346$; $p = 0.1405$), suggérant que la carence gestationnelle en vitamine A ne diminue pas le goût pour le sucre ou sa valeur hédonique chez la descendance mâle carencée (Figure 33).

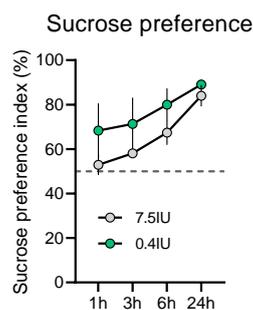


Figure 33. Effets d'une carence gestationnelle en vitamine A sur la perception hédonique. Index de préférence au sucrose chez la descendance mâle à 24 semaines (7.5IU n=9, 0.4IU n=15). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. IU : international unit.

5. Réversibilité de la carence nutritionnelle en vitamine A

Enfin, nous avons étudié la réversibilité de l'altération de la signalisation des rétinoïdes, induite par une carence gestationnelle en vitamine A, chez la descendance à l'âge adulte. Pour ce faire, une partie de la descendance mâle carencée (0.4IU) a été nourrie avec un régime contrôle (7.5IU) à partir du sevrage jusqu'au sacrifice à 24 semaines. Seuls certains paramètres ayant subi des altérations significatives ont été analysés.

5.1. Effets sur les processus motivationnels et anxieux

Les effets de la supplémentation en vitamine A ont été étudiés sur les processus motivationnels dans la tâche du ratio progressif et la tâche concurrente et les résultats montrent que l'hypermotivation observée chez les souris carencées est supprimée. En effet le nombre d'appuis total sur le levier renforcé est diminué chez le groupe supplémenté (0.4IU-7.5IU) par rapport au groupe carencé, et rejoint le niveau des contrôles dans le test du ratio progressif (Kruskal-Wallis : $p=0.0027$; Dunn's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p=0.0077$; 0.4IU vs 0.4IU-7.5IU, $p=0.0188$) mais également dans la tâche concurrente (1-way ANOVA : $F(2, 33) = 8.855$; $p=0.0008$; Tukey's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p=0.0498$; 0.4IU vs 0.4IU-7.5IU, $p=0.0006$). En revanche cet effet est moins clair pour le « breakpoint » (Kruskal-Wallis : $p=0.0062$; Dunn's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p=0.0058$; 0.4IU vs 0.4IU-7.5IU, $p=0.1520$). La quantité de « chow » consommée est également normalisée, au même niveau que celle des contrôles, chez le groupe supplémenté (1-way ANOVA : $F(2, 33) = 6.323$; $p=0.0047$; Tukey's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p=0.0187$; 0.4IU vs 0.4IU-7.5IU, $p=0.0099$) (Figure 34A-B).

Les effets de la supplémentation en vitamine A ont aussi été étudiés sur les processus anxieux dans le test du labyrinthe en croix surélevé, et les résultats montrent que la supplémentation n'a pas été

suffisante pour rétablir le temps passé dans les bras ouverts (1-way ANOVA : $F(2, 33) = 4.055$; $p = 0.0266$; Tukey's t-test : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0278$; 7.5IU vs 0.4IU-7.5IU, $p = 0.0662$) (Figure 34C).

5.2. Effets sur la signalisation des rétinoïdes

Les effets de la supplémentation en vitamine A ont été étudiés le statut vitaminique A dans le plasma et le foie et sur la signalisation de l'AR dans le striatum. Les niveaux de rétinol plasmatique (1-way ANOVA : $F(2, 31) = 23.67$; $p < 0.0001$; Tukey's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0002$; 0.4IU vs 0IU, $p < 0.0001$) et hépatique (1-way ANOVA : $F(2, 33) = 65.84$; $p < 0.0001$; Tukey's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p < 0.0001$; 0.4IU vs 0IU, $p < 0.0001$), ainsi que le niveau d'esters de rétinol dans le foie (Kruskal-Wallis : $p < 0.0001$; Dunn's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0054$; 0.4IU vs 0.4IU-7.5IU, $p < 0.0001$) ont été complètement rétablis suite à une supplémentation en vitamine A à partir du sevrage chez la descendance mâle carencée (Figure 34D-E). De même, dans le NAc, l'expression des ARNm de RAR β (1-way ANOVA : $F(2, 30) = 6.583$; $p = 0.0043$; Tukey's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0082$; 0.4IU vs 0.4IU-7.5IU, $p = 0.0158$) et RXR γ (1-way ANOVA : $F(2, 31) = 7.860$; $p = 0.0017$; Tukey's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0012$; 0.4IU vs 0IU, $p = 0.0995$) ont été restaurées ou partiellement restaurées, respectivement, chez la descendance mâle supplémentée (Figure 34F).

5.3. Effets sur le système dopaminergique

Enfin, les effets de la supplémentation en vitamine A ont été analysés sur l'expression de l'ARm codant pour les gènes impliqués dans la transmission dopaminergique mésolimbique. De manière étonnante, les niveaux d'expression du D3R (1-way ANOVA : $F(2, 31) = 3.837$; $p = 0.0324$; Tukey's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0290$) et de DAT (1-way ANOVA : $F(2, 33) = 4.399$; $p = 0.0202$; Tukey's post-hoc : 7.5IU vs 0.4IU, $p = 0.0155$) dans le NAc et l'ATV, respectivement, n'ont pas été rétablis par une supplémentation nutritionnelle en vitamine A débutée au sevrage (Figure 34G).

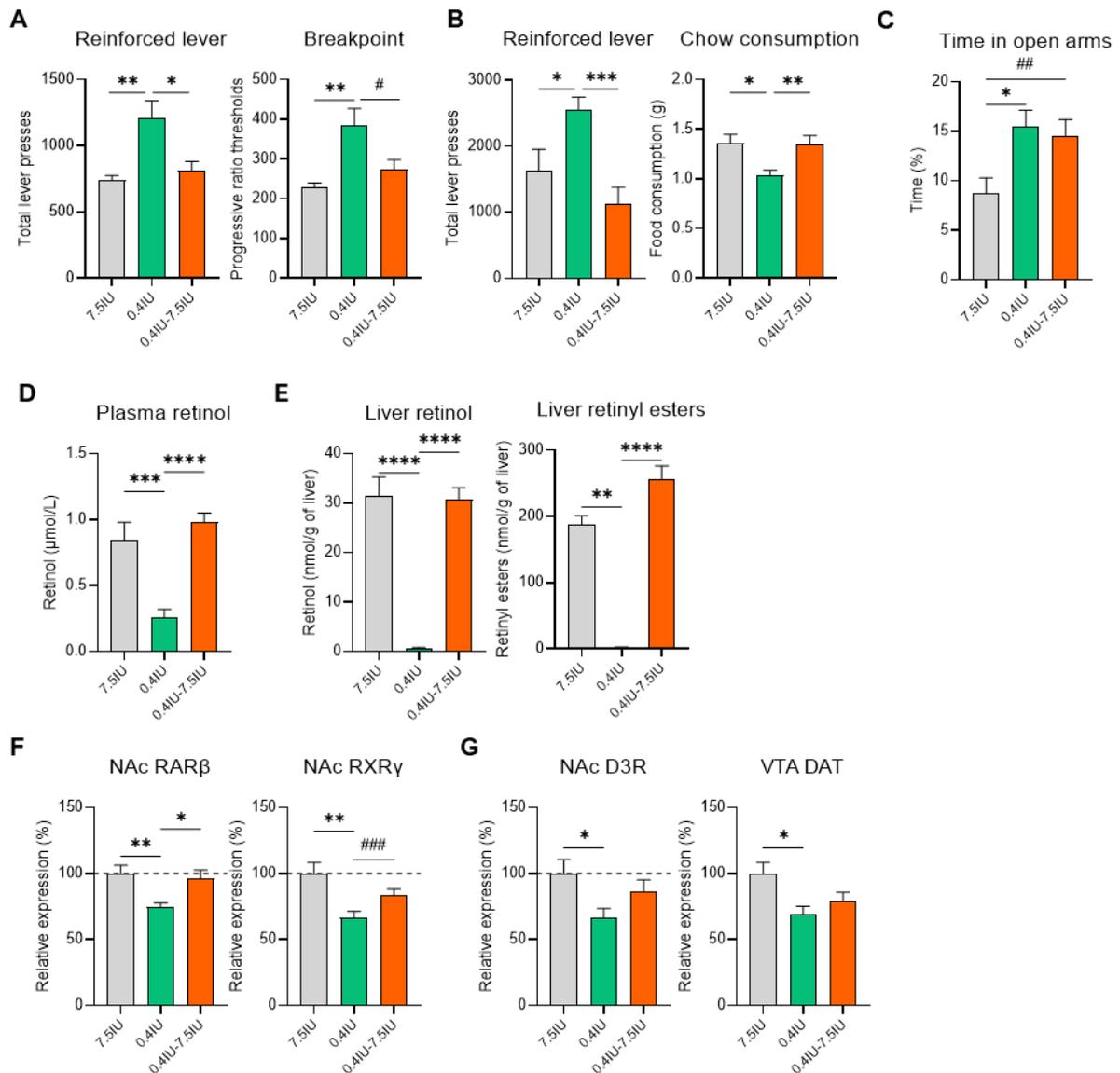


Figure 34. Réversibilité de la carence gestationnelle en vitamine A par une supplémentation nutritionnelle débutée au sevrage. (A) Appuis totaux sur le levier renforcé et « breakpoint » (dernier seuil du ratio progressif atteint par les souris) dans la tâche du ratio progressif (x2) chez la descendance mâle (7.5IU n=9 ; 0.4IU n=15 ; 0.4IU-7.5IU n=13). (B) Appuis totaux sur le levier renforcé et quantité totale de « chow » (g) consommée au cours de la tâche concurrente, chez la descendance mâle (7.5IU n=9 ; 0.4IU n=15 ; 0.4IU-7.5IU n=13). (C) Pourcentage de temps passé dans les bras ouverts dans le labyrinthe en croix surélevé chez la descendance mâle (7.5IU n=9 ; 0.4IU n=15 ; 0.4IU-7.5IU n=13). (D) Concentration de rétinol plasmatique (μmol/L) chez la descendance mâle à 24 semaines (7.5IU n=9 ; 0.4IU n=15 ; 0.4IU-7.5IU n=13). (E) Concentrations de rétinol et d'ER hépatiques chez la descendance mâle à 24 semaines (7.5IU n=9 ; 0.4IU n=15 ; 0.4IU-7.5IU n=13). (F) Expressions relatives des ARNm de RARβ et RXRγ dans le NAc chez la descendance mâle à 24 semaines (7.5IU n=9 ; 0.4IU n=15 ; 0.4IU-7.5IU n=13). (G) Expressions relatives des ARNm du D3R et de DAT dans le NAc et l'ATV,

respectivement, chez la descendance mâle à 24 semaines (7.5IU n=9 ; 0.4IU n=15 ; 0.4IU-7.5IU n=13). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Signification statistique * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, # $p = 0.1520$, ## $p = 0.0662$, ### $p = 0.0995$. IU : international unit, RAR : retinoic acid receptor, RXR : retinoid x receptor, DR : dopamine receptor, DAT : dopamine active transporter, NAc : nucleus accumbens, VTA : ventral tegmental area.

DISCUSSION GÉNÉRALE

I. Synthèse des principaux résultats

L'objectif général de ces travaux de thèse était d'étudier les conséquences à long-terme d'une carence en vitamine A débutée lors de la gestation, sur la modulation du métabolisme de la vitamine A et son impact sur l'intégrité et la fonctionnalité de la transmission dopaminergique mésolimbique au sein du striatum chez la descendance à l'âge adulte.

Nos résultats montrent qu'une carence en vitamine A débutée dès la gestation, et maintenue tout au long de la vie, altère significativement le statut périphérique en vitamine A, dans le plasma et le foie, chez la descendance à l'âge adulte, avec néanmoins des différences de sexe concernant notamment les niveaux d'AR. Ainsi, cette carence gestationnelle induit une hyposignalisation de la voie des rétinoïdes qui se traduit par une hypoexpression des récepteurs nucléaires de l'AR dans le striatum, avec une vulnérabilité plus importante du NAc par rapport au dSTR. Nos résultats ont également révélé que la transmission dopaminergique mésolimbique était affectée par la carence en vitamine A débutée lors de la gestation mais de manière différentielle entre les mâles et les femelles : alors que les niveaux d'ARNm de D3R et de DAT sont significativement diminués par la carence en vitamine A, chez la descendance mâle, dans le NAc et l'ATV, respectivement, nos données montrent une hypoexpression de D1R, D2R et D3R dans le NAc chez la descendance femelle. Ces résultats semblent donc suggérer que la fonctionnalité du NAc serait particulièrement sensible à des manipulations du statut en vitamine A, mais avec des différences en fonction du sexe.

Ainsi, nous avons par la suite mesuré les performances des animaux à l'âge adulte dans des tâches comportementales visant à évaluer les processus motivationnels et impulsifs, altérés dans certaines pathologies psychiatriques. En effet, les descendants carencés en vitamine A, ont des performances similaires au groupe contrôle dans des tâches à faible demande motivationnelle (FR1-RR20). En revanche, lorsque la demande d'effort à fournir dans le but d'obtenir une récompense augmente (PRx2), ou lors d'un choix à faire avec une autre récompense à faible coût (tâche concurrente), leurs performances sont augmentées, suggérant la présence d'une hypermotivation chez la descendance mâle. De plus, les descendants carencés en vitamine A préfèrent fournir un effort pour une faible récompense immédiate comparé à une plus forte récompense différée dans le temps, suggérant la présence d'une impulsivité accrue chez ces animaux. De manière intéressante, ces altérations comportementales sont observées uniquement chez la descendance mâle carencée en vitamine A, puisque la descendance femelle ne présente aucun de ces déficits comportementaux.

Afin de comprendre les mécanismes neurobiologiques impliqués dans ces altérations comportementales chez la descendance mâle, nous avons évalué la dynamique dopaminergique dans le NAc, grâce au biosenseur dLight, pendant des tâches de conditionnement opérant. Nous avons mis en évidence que la carence gestationnelle en vitamine A entraîne une augmentation de libération de

dopamine phasique en réponse au CS qui prédit la libération d'une récompense. Ces résultats suggèrent une dérégulation de la voie de transmission mésolimbique, conduisant à une hyperdopaminergie chez la descendance mâle carencée. Renforçant cette hypothèse, nous montrons que les animaux carencés en vitamine A présentent une insensibilité aux effets de l'amphétamine, à faible dose, qui conduit à l'augmentation des taux extracellulaires de dopamine, notamment dans le NAc, sur les performances au cours de la tâche de PRx2.

Après avoir étudié les conséquences comportementales et neurobiologiques de la carence en vitamine A débutée lors de la gestation, nous avons voulu vérifier l'hypothèse d'un lien de causalité entre les altérations motivationnelles et les altérations de la transmission mésolimbique chez la descendance mâle carencée. Nous avons utilisé un modèle de souris DAT-Cre sous régime, conjointement à une approche chémogénétique, au travers de l'expression de DREADD inhibitrices Gi, dans l'ATV, permettant d'inhiber spécifiquement les projections dopaminergiques au cours de tâches de conditionnement opérant. Ainsi, cette approche a été suffisante pour normaliser les perturbations motivationnelles de la descendance mâle carencée. Cependant, l'augmentation de libération de dopamine phasique, mesurée grâce au biosenseur dLight dans le NAc, n'est pas modifiée chez les animaux carencés en vitamine A par cette approche chémogénétique.

Enfin, nous avons voulu étudier les effets d'une supplémentation en vitamine A, comme stratégie nutritionnelle, afin de prévenir les altérations comportementales et neurobiologiques chez la descendance mâle carencée. Ainsi, la restauration des niveaux de vitamine A, au même niveau que celui des contrôles, à partir du sevrage, est suffisante pour restaurer la signalisation des rétinoïdes dans le NAc chez la descendance mâle carencée. En revanche, elle ne permet que partiellement de normaliser les processus motivationnels et l'intégrité de la transmission mésolimbique.

L'ensemble des données obtenues dans cette thèse suggère donc l'implication d'une altération de la voie de signalisation des rétinoïdes dans l'étiologie de la symptomatologie de certaines maladies psychiatriques neurodéveloppementales. Cette étude confirme également le rôle de la signalisation des rétinoïdes dans le maintien de l'intégrité du striatum et de la voie dopaminergique mésolimbique, au cours de développement cérébrale, mais également à l'âge adulte.

Les principaux résultats de notre étude sont résumés dans la [figure 35](#).

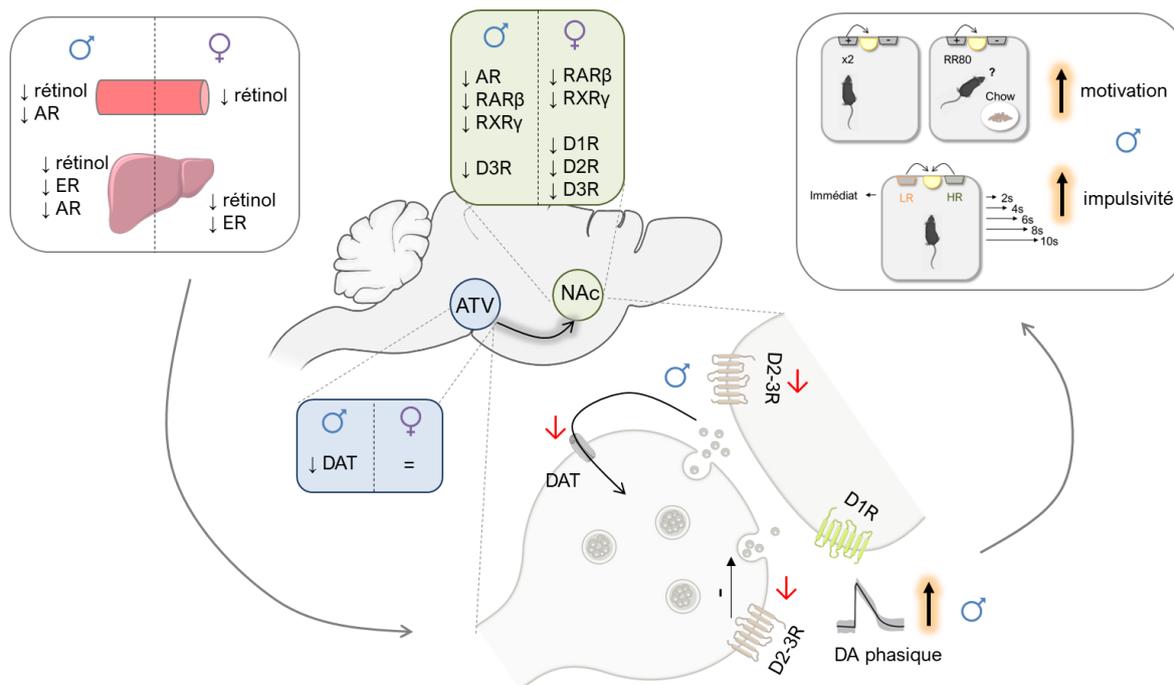


Figure 35. Schéma récapitulatif des principaux résultats. AR : acide rétinoïque, ER : esters de rétinol, RAR : retinoic acid receptor, RXR : retinoid x receptor, DR : dopamine receptor, DAT : dopamine active transporter, ATV : aire tegmentale ventrale, NAc : noyau accumbens, DA : dopamine, LR : low reward, HR : high reward.

II. Effets de la carence gestationnelle en vitamine A sur le statut vitaminique de la descendance mâle

1. Choix des modèles nutritionnels

L'un des objectifs de cette thèse était de valider l'utilisation d'un modèle nutritionnel de déprivation en vitamine A, débutée dès la gestation, afin de prendre en compte la période développementale, et maintenu tout au long de la vie. Le but étant de modéliser ce que l'on observe chez l'Homme dans certaines pathologies psychiatriques neurodéveloppementales, c'est-à-dire une altération du statut ou de la signalisation de la vitamine A, au niveau périphérique et/ou central (Bao et al., 2012 ; Regen et al., 2020 ; Guo et al., 2019 ; Yang et al., 2020 ; Wang et al., 2023 ; Galter et al., 2003 ; Goodman et al., 2005 ; Reay et Cairns, 2020 ; Qi et al., 2015).

La vitamine A présente dans les régimes utilisés au cours de cette thèse était sous forme de rétinyl palmitate, qui est la forme de stockage majoritaire du rétinol chez l'Homme, dans le foie (Li et al., 2014). Nous avons décidé d'utiliser un régime contenant 7,5 UI de rétinol/g, comme régime contrôle, plutôt qu'un régime à 5 UI/g d'aliments communément utilisé dans les données de la littérature (Etchamendy et al., 2003 ; Bonnet et al., 2008 ; Bonhomme et al., 2014b ; 2019 ; Dumetz et al., 2020a ; 2020b ;

Marie et al., 2023). En effet, dans l'étude de Marie et al. (2023), les rats nourris avec un régime 5 UI présentent de faibles performances motrices, par rapport à des rats nourris avec un régime contenant 20 UI/g, suggérant que le niveau de 5 UI ne serait pas totalement suffisant pour couvrir tous les besoins de l'organisme et pour maintenir les fonctions physiologiques (Marie et al., 2023).

Nous avons choisi de réaliser une subcarence en vitamine A avec un régime contenant 0.4 UI de rétinol par g d'aliments et une carence totale à 0 UI/g d'aliments. La carence totale (0 UI), par rapport à la subcarence (0.4 UI), est communément utilisée dans les données de la littérature (Etchamendy et al., 2003 ; Bonnet et al., 2008 ; Bonhomme et al., 2014b ; 2019 ; Dumetz et al., 2020a ; 2020b), principalement dans des modèles de carence débutée au sevrage, majoritairement réalisée chez le rat. En revanche, dans notre étude, nous observons que ce régime induit l'apparition d'un plateau dans la prise de poids de la descendance mâle carencé (0 UI), de manière similaire à ce qui a déjà été observé dans la littérature (Cocco et al., 2002 ; Ghenimi et al., 2009 ; Bonhomme et al., 2014b ; Dumetz et al., 2020b). L'effet drastique sur la croissance pondérale induit par une carence totale, n'est pas retrouvé chez la descendance mâle subcarencé (0,4 UI), comme observé précédemment dans une étude réalisée chez des rats subcarencés à l'âge adulte (Marie et al., 2023). Par ailleurs, le modèle de carence nutritionnelle en vitamine A chez la souris est plus difficile à mettre en œuvre par rapport au modèle nutritionnel chez le rat (Etchamendy et al., 2003 ; Lane et Bailey, 2005 ; McCaffery et al., 2003). En effet, si nous comparons les études d'Etchamendy et al. (2003) et Bonnet et al. (2008), 39 semaines de carence totale, débutée au sevrage, sont nécessaires pour induire une diminution de l'expression des récepteurs nucléaires de l'AR et des déficits de mémoire spatiale chez la souris alors que seulement 10 à 14 semaines de carence totale sont suffisantes chez le rat. Cette variabilité entre les deux espèces est probablement liée à des différences du métabolisme hépatique pour déstocker le rétinol en situation de carence (McCaffery et al., 2003). En effet, les stocks hépatiques de rétinol sont formés pendant l'embryogenèse et la lactation, au travers des réserves de la mère, et persistent tout au long de la vie (McCaffery et al., 2003 ; Lane et Bailey, 2005 ; Fujita et al., 2011). Ces observations constituent un argument fort de l'intérêt d'utiliser un modèle de carence débutée dès la gestation chez la souris. Ainsi, quelques études dans la littérature concernent le modèle de subcarence gestationnelle (0.4 UI) chez la souris, qui permet d'induire une diminution des niveaux de rétinol plasmatique et des altérations cognitives chez la descendance, sans entraîner de malformations fœtales (Mao et al., 2005 ; Zhang et al., 2011 ; Hou et al., 2015).

L'ensemble de ces données nous a donc permis de valider le choix de l'utilisation d'un modèle de subcarence (0.4 UI) et de carence totale (0 UI) en vitamine A, débutée dès la gestation, comme modèle de déprivation en vitamine A chez la descendance. Étant donné le rôle majeur de l'AR durant l'embryogenèse, en tant que morphogène (Maden et al., 2007), nous avons maintenu un niveau de vitamine A à 0,4 UI pendant la gestation dans les deux groupes de souris carencées.

2. Effets d'une carence gestationnelle sur le statut vitaminique de la descendance mâle

2.1. Au niveau périphérique

L'effet des différents régimes en vitamine A a tout d'abord été étudié sur le statut en vitamine A de la descendance à l'âge adulte. En accord avec plusieurs études réalisées sur des modèles de carence en vitamine A gestationnelle chez la souris ou le rat, nous montrons une diminution des taux plasmatiques de rétinol chez la descendance carencée, dépendante du niveau d'apport de vitamine A dans la diète (Hou et al., 2015 ; Zhang et al., 2010 ; Jiang et al., 2012 ; Antoine et al., 2021 ; Borel et al., 2023). Nous avons également montré que les taux de rétinol et d'esters de rétinol hépatiques, qui diminuent plus fortement chez la descendance carencée, comparés aux taux de rétinol plasmatiques, sont de bons biomarqueurs très sensibles à la carence en vitamine A. Ces résultats sont en accord avec d'autres études de la littérature ayant étudié l'impact d'une carence en vitamine A sur les niveaux hépatiques (Husson et al., 2023b ; Antoine et al., 2021 ; Borel et al., 2023 ; Marie et al., 2023 ; Ghenimi et al., 2009). Les niveaux de rétinol hépatiques sont modulés par l'activité de deux enzymes, LRAT et REH, dont les expressions sont altérées dans notre modèle de carence, en accord avec l'étude de Marie et al. (2023). Même si les dosages hépatiques de rétinol permettent d'évaluer précisément le statut en vitamine A, le dosage plasmatique est classiquement utilisé chez l'Homme et beaucoup moins invasif que le dosage hépatique nécessitant une biopsie (Féart et al., 2005 ; Borel, 2012 ; Borel et Desmarchelier, 2017). Cependant, les niveaux de rétinol étant finement régulés par l'organisme (O'Byrne et Blaner, 2013), l'utilisation de ce marqueur sanguin est remise en cause (Tanumihardjo et al., 2016 ; Olsen et al., 2018). D'autres alternatives ont été suggérées pour évaluer ce statut : la mesure des niveaux d'esters de rétinol sanguin qui sont fortement corrélés au stock hépatique (Olsen et al., 2018) et le dosage du ratio RBP/TTR qui permettrait d'évaluer la biodisponibilité en vitamine A pour les organes cibles (Borel, 2012 ; Féart et al., 2005 ; Kocelak et al., 2018).

2.2. Au niveau central

Le cerveau est notamment un organe cible de la vitamine A, capable de stocker la vitamine A sous forme d'esters de rétinol qui seront métabolisés en rétinol, puis en AR en présence des ALDH (Arfaoui et al., 2009 ; Werner et Deluca, 2002). Le rétinol circulant peut également pénétrer dans le tissu cérébral via le transporteur STRA6 afin d'être métabolisé au niveau local en AR (D'Ambrosio et al., 2011 ; Woloszynowska-Fraser et al., 2020), même si la majorité de l'AR du cerveau provient du pool circulant (Kurlandsky et al., 1995).

Ainsi, nous mettons en évidence une diminution des niveaux d'AR plasmatique, hépatique et striatal, chez la descendance mâle carencée sous régime 0,4 UI et 0 UI. Nos résultats sont en accord avec la

littérature montrant qu'en situation de carence en vitamine A, les niveaux de rétinol et d'esters de rétinol au niveau central sont diminués chez le rat (Arfaoui et al., 2009), tout comme les niveaux d'AR, notamment au niveau plasmatique et hippocampique (Dumetz et al., 2020a). La diminution du pool circulant d'AR, de même qu'une altération du métabolisme du rétinol au niveau cérébral, pourrait contribuer à la baisse des niveaux d'AR observée plus spécifiquement au niveau du NAc. En effet, nos résultats montrent que la carence gestationnelle induit dans le striatum, une diminution d'expression de l'ARNm codant pour STRA6, impliqué dans le transport du rétinol au niveau cérébral, ainsi qu'une diminution des 3 isoformes des ALDH impliquées dans la biosynthèse de l'AR. La diminution d'expression, dans le NAc, de CYP26B1, qui est l'enzyme impliquée dans la dégradation de l'AR, suggère également un mécanisme de compensation visant à préserver les niveaux d'AR en situation de carence spécifiquement au niveau de cette structure cérébrale.

Ces altérations de la voie de signalisation des rétinoïdes induites par la carence gestationnelle ont également été associées à une diminution d'expression des RAR β et RXR γ , chez la descendance, plus spécifiquement au niveau du NAc. Plusieurs études précliniques ont également démontré que la diminution du statut en vitamine A induite par une carence nutritionnelle, dès le sevrage ou pendant la gestation, module l'expression des récepteurs des rétinoïdes au niveau cérébral, principalement au niveau hippocampique (Bonhomme et al., 2019 ; Etchamendy et al., 2003 ; Hou et al., 2015 ; Husson et al., 2004 ; Jiang et al., 2012 ; Zhang et al., 2010) mais également au niveau striatal (Husson et al., 2004 ; Marie et al., 2023). Ainsi, ces résultats nous permettent de valider l'impact de notre modèle nutritionnel sur la modulation de la signalisation des rétinoïdes, médiée par les récepteurs nucléaires au niveau striatal.

De manière intéressante, nos résultats révèlent également une plus grande vulnérabilité du NAc par rapport au dSTR, aux effets de la carence gestationnelle en vitamine A. En effet, cette carence entraîne une diminution des niveaux d'AR et une hypoexpression des 3 isoformes de ALDH et des récepteurs RAR β et RXR γ , plus spécifiquement dans le NAc, tandis que le dSTR n'est pas affecté. En accord avec nos résultats, l'étude de Niewiadowska-Cimicka et al. (2016) montre que l'ablation génétique du récepteur RAR β induit un gradient dorso-ventral dans le striatum, conduisant à une altération transcriptionnelle de certains gènes cibles de la signalisation des rétinoïdes plus importante au sein du NAc (Niewiadowska-Cimicka et al., 2016). De plus, il a été montré que la perte de signalisation médiée par l'hétérodimère RAR β -RXR γ chez la souris, induit une diminution importante de l'expression des ARNm codants pour D1R et D2R, au niveau de la partie ventromédiale du striatum, incluant le NAc, sans effet au niveau du dSTR (Krezel et al., 1998).

3. Effets d'une carence gestationnelle sur le système dopaminergique dans le striatum de la descendance mâle : vulnérabilité du NAc

Compte tenu de la vulnérabilité du NAc à des manipulations du statut en vitamine A, chez la descendance mâle, nous nous sommes particulièrement concentrés sur l'effet de la carence en vitamine A, débutée dès la gestation, sur l'intégrité du système dopaminergique mésolimbique. Ainsi, l'analyse par RTqPCR de l'expression des ARNm codant pour les récepteurs dopaminergiques, dans le striatum, indique que la carence gestationnelle en vitamine A induit une diminution d'expression du D3R chez la descendance mâle, spécifiquement au niveau du NAc, tandis que le dSTR n'est pas affecté. De manière étonnante, bien que la transcription des gènes codants pour D1R et D2R soit sous contrôle de l'AR (Valdenaire et al., 1994 ; Samad et al., 1997 ; Goodman et al., 1998 ; Krezel et al., 1998), il semblerait que l'expression de ces récepteurs dans le striatum ne soit pas impactée par une carence en vitamine A débutée dès la gestation chez la descendance mâle. En accord avec nos résultats, une diminution de l'expression du récepteur D3R a préalablement été mise en évidence au niveau du NAc chez des souris $RAR\beta^{-/-}$ (Niewiadomska-Cimicka et al., 2016).

Ces observations nous ont amené à nous intéresser plus particulièrement aux effets de la carence en vitamine A au niveau de l'ATV, afin de mieux caractériser l'intégrité de la voie mésolimbique. Ainsi, nos résultats ont mis en évidence une diminution de l'ARNm et des niveaux protéiques de DAT, au niveau de l'ATV, chez la descendance mâle carencée en vitamine A. En revanche, comme pour le D3R, le mécanisme conduisant à la diminution de l'expression de DAT reste à caractériser. Dans ce contexte, l'utilisation de la RNA-ChIP, une technique de biologie moléculaire permettant d'identifier les séquences d'ARN capables d'interagir avec des protéines, serait primordiale pour déterminer la présence d'une potentielle séquence RARE au niveau des promoteurs de D3R ou DAT. Par ailleurs, une étude de Sanchez-Hernandez et al. (2016) a mis en évidence qu'une hypervitaminose A pendant la période périnatale affecte l'expression des récepteurs dopaminergiques et de DAT dans l'hippocampe, et suggère que ces effets seraient sous-jacents à des modifications épigénétiques et plus particulièrement des modifications de la méthylation de l'ADN (Sanchez-Hernandez et al., 2016). En effet, il est bien établi qu'une augmentation de la méthylation de l'ADN va de pair avec une répression de la transcription (Bird, 2001). En outre, les effets de la carence en vitamine A, dans notre modèle, chez la descendance, pourraient être la conséquence de modifications épigénétiques comme la méthylation de l'ADN ou l'acétylation des histones (Vieira, 2011 ; Jaenisch et Bird, 2003).

De plus, en réalisant un marquage immunohistochimique de la TH, l'enzyme limitante dans la synthèse de dopamine, nous démontrons que cette diminution d'expression de DAT n'est pas liée à une dégénérescence des neurones dopaminergiques de l'ATV, ou à une diminution du nombre de fibres dopaminergiques dans le NAc, de manière similaire à ce qui a été rapporté au niveau de la SNc et du striatum dorsal chez des rats carencés en vitamine A dans l'étude de Marie et al. (2023). Cet aspect

est particulièrement important à prendre en compte dans l'étude de notre modèle, puisqu'un certain nombre d'études démontre que l'AR, par l'intermédiaire de son enzyme de synthèse, l'ALDH1A1, est cruciale pour la survie des neurones dopaminergiques, en dégradant le DOPAL toxique (Burke et al., 2008 ; Goldstein, 2020 ; Wey et al., 2012). Ainsi, l'expression de l'ALDH1A1 étant sous contrôle de l'AR, une carence nutritionnelle en vitamine A aurait pu diminuer l'expression de l'ALDH1A1 et ainsi participer à une dégénérescence des neurones dopaminergiques au niveau du mésencéphale, particulièrement au niveau de la proportion de neurones dopaminergiques coexprimant la TH et l'ALDH1A1 (McCaffery et Drager, 1994 ; Poulin et al., 2018).

III. Effets de la carence gestationnelle en vitamine A sur la fonctionnalité du NAc chez la descendance mâle

Compte tenu de la forte vulnérabilité du NAc aux effets de la carence gestationnelle en vitamine A, notamment sur la transmission dopaminergique mésolimbique, nous avons suggéré que cette carence entraînerait des altérations fonctionnelles impliquant cette structure, comme les processus motivationnels et/ou impulsifs dépendants de la fonctionnalité du NAc (Chong et al., 2016 ; Studer et Knecht, 2016 ; Collins et Franck, 2016 ; Cardinal et al., 2001 ; Dalley et Robbins, 2017 ; Stopper et Floresco, 2011 ; Eppinger et al., 2012).

Nous avons choisi d'étudier les processus motivationnels, chez la descendance, puisqu'une altération de la motivation est également l'un des symptômes caractérisant un grand nombre de maladies psychiatriques neurodéveloppementales (Whitton et al., 2015 ; Husain et Roisier, 2018). Pour cela nous avons utilisé comme paradigmes comportementaux le test du ratio progressif (PRx2) et de la tâche concurrente, notamment parce que ce sont des paradigmes utilisés chez l'Homme, permettant ainsi une translation de l'animal à l'Homme et inversement (Wolf et al., 2014 ; Bland et al., 2016 ; Strauss et al., 2016 ; Treadway et al., 2009). L'utilisation combinée de ces deux tâches permet d'évaluer différentes composantes de la motivation, l'une représentant la motivation d'un individu à fournir un effort croissant dans l'objectif d'obtenir une récompense (PRx2), tandis que l'autre représente la motivation dans une situation de choix, entre effectuer un effort conséquent dans le but d'obtenir une récompense avec une forte valeur hédonique ou consommer en libre accès une nourriture moins palatable (Salamone et Correa, 2018). Nos résultats montrent que la carence en vitamine A débutée à la gestation, induit une augmentation des performances opérantes pour obtenir une récompense alimentaire dans les deux tests, suggérant une hypermotivation. Par ailleurs, nous n'observons pas de différence dans la durée de session dans la tâche de PRx2, suggérant qu'il n'y aurait pas d'altération du maintien de l'effort au cours de la tâche, mais plutôt une augmentation de la vigueur de la réponse. Ces résultats démontrent ainsi le lien entre signalisation des rétinoïdes et processus motivationnels. Ce lien a par ailleurs été étudié dans une étude récente de Zhang et al. (2019) où, à l'inverse de nos

résultats, une augmentation des niveaux d'AR au niveau du NAc, par manipulation virale, augmente le « breakpoint » dans une tâche de ratio progressif, tandis qu'à l'inverse, une diminution de ces niveaux d'AR, via l'inhibition virale de CRABP2, semble diminuer la motivation (Zhang et al., 2019). Cependant nous ne pouvons évidemment pas comparer une intervention nutritionnelle, d'une manipulation virale possédant une plus grande spécificité d'action.

Nous avons également démontré que la carence gestationnelle en vitamine A, n'entraîne pas de différence dans la perception hédonique pour une boisson hautement palatable, comme le démontrent nos résultats dans le test de préférence au sucrose. En revanche, dans les données de la littérature, la diminution de la signalisation de l'AR dans le NAc semble induire une anhédonie (Krzyszosiak et al., 2010 ; Zhang et al., 2019) tandis qu'une hypervitaminose A induite pendant la gestation, augmente la préférence pour le sucrose chez la descendance adulte (Sanchez-Hernandez et al., 2016). Dans l'étude des processus motivationnels, la perception hédonique est un paramètre majeur à contrôler puisqu'il peut grandement interférer avec les performances motivationnelles. L'anhédonie, qui se définit comme une incapacité à ressentir du plaisir, est un des symptômes majeurs décrivant les altérations des processus motivationnels.

De plus, nous avons contrôlé que l'altération des processus motivationnels dans notre modèle n'était pas due à une altération de leur capacité physique à obtenir la récompense. En effet, nous n'observons aucune différence entre nos groupes lors de la mesure de la locomotion spontanée et de la vitesse de marche dans l'open field. De même, aucune différence n'a été observée concernant la fréquence d'appuis sur le levier renforcé (« ratio requirement ») au cours de la tâche de PRx2. Ces données semblent démontrer que les fonctions motrices primaires ne sont pas altérées par la carence gestationnelle en vitamine A chez la descendance, suggérant que l'intégrité de la transmission dopaminergique nigrostriée, sous-tendant ces processus (Salamone, 1992 ; Redgrave et al., 2010), ne serait pas impactée. Or, de nombreuses études ont montré une vulnérabilité de ces fonctions locomotrices à des modifications de la signalisation des rétinoïdes. En effet, des modèles de carence en vitamine A débutée au sevrage ou à l'âge adulte (Carta et al., 2006 ; Kitaoka et al., 2007 ; Marie et al., 2023) ou des altérations de la signalisation des rétinoïdes par manipulations génétiques (Krezel et al., 1998 ; Saga et al., 1999 ; Liao et al., 2008 ; Wu et al., 2009 ; Wey et al., 2012), semblent impacter significativement le comportement moteur. Cependant dans notre modèle nutritionnel de carence en vitamine A débutée lors de la gestation, comme discuté précédemment, il semble y avoir une spécificité d'action en fonction de la région striatale, avec une plus grande vulnérabilité de la région ventrale et donc de la transmission mésolimbique.

Ainsi, les altérations observées dans le conditionnement opérant semblent donc être sélectivement motivationnelles. Néanmoins, pour affiner notre compréhension des altérations comportementales du système de récompense et étant donné le lien étroit entre les processus motivationnels et l'impulsivité,

et le fait que ces deux processus comportementaux sont en partie sous-tendus par les mêmes mécanismes neurobiologiques, comme nous l'avons décrit plus tôt dans ce manuscrit, nous avons testé nos animaux dans la tâche du « delay discounting ». Cette tâche permet de mesurer la préférence des animaux pour une petite récompense immédiate ou une récompense plus importante mais différée dans le temps, permettant de mesurer l'impulsivité cognitive ou de choix (Jupp et al., 2013 ; Jentsch et al., 2014). Nous montrons dans notre modèle de carence gestationnelle en vitamine A, une augmentation de l'intolérance au délai chez la descendance mâle, s'interprétant comme un comportement de type impulsif. Ces résultats sont inattendus puisqu'il existe une relation inverse en la motivation et l'impulsivité, suggérant qu'une hypermotivation induit plutôt une diminution de l'impulsivité (Wypych et al., 2018 ; Steel et König, 2006 ; Steel, 2007). En accord avec nos résultats, cependant, une diminution de la signalisation de l'AR au niveau l'ATV par invalidation génétique de l'ALDH1A1, augmente l'impulsivité (Li et al., 2010).

Enfin, pour aller plus loin dans la compréhension de nos données comportementales, nous avons évalué les processus anxieux chez la descendance mâle carencé. L'effet d'une altération du statut en vitamine A sur l'anxiété a auparavant été étudié dans l'étude Bonhomme et al. (2014b), où des rats carencés en vitamine A dès le sevrage, présentent une augmentation de l'anxiété dans le labyrinthe en croix surélevé. En effet, il a été démontré que le statut en vitamine A peut moduler la voie de signalisation des glucocorticoïdes et en particulier le niveau de corticostérone intrahippocampique chez l'animal carencé (Bonhomme et al., 2014b ; 2019). En revanche, dans notre étude, la descendance mâle carencée présente plutôt une diminution du comportement de type anxieux, se caractérisant par une augmentation du pourcentage de temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé. Cependant, le modèle nutritionnel de carence en vitamine A est différent : dans notre étude, nous avons mis en place une subcarence (0,4 UI rétinol/g) qui débute dès la gestation chez la souris alors que dans l'étude de Bonhomme et al. (2014b) la carence est totale (0 UI rétinol/g) donc plus drastique et débutant dès le sevrage chez le rat. En outre, l'investigation du comportement du type anxieux est importante à prendre en compte dans un contexte d'étude du comportement motivationnel. En effet, des données de la littérature mettent l'accent sur les effets de l'anxiété dans la mise en place et le maintien d'un comportement pour obtenir une récompense alimentaire (Zalachoras et al., 2022 ; Dieterich et al., 2021 ; Shafiei et al., 2012 ; Bryce et al., 2016 ; Wanat et al., 2023). L'anxiété est notamment un symptôme exacerbant les troubles motivationnels dans certaines pathologies psychiatriques neurodéveloppementales, comme dans l'addiction aux drogues ou la dépression majeure (Sinha et al., 2001 ; Meyer et al., 2001).

Pour résumer, la carence en vitamine A débutée dès la gestation induit une hypermotivation des animaux à fournir un effort pour obtenir une récompense palatable. De plus, elle semble spécifiquement impactée la vigueur de la réponse et non le maintien de l'effort au cours de la tâche.

Cette augmentation motivationnelle s'accompagne également d'une impulsivité excessive. Cette augmentation des comportements liés au système de récompense, n'est pas due à des modifications de la perception hédonique de la récompense, ni à une hyperactivité, qui pourrait se caractériser par une altération de l'activité locomotrice générale. Il est à noter que ces symptômes comportementaux ont été bien caractérisés dans un certain nombre de maladies psychiatriques neurodéveloppementales (Damiano et al., 2012 ; Chevallier et al., 2012 ; Johnson et al., 2012 ; Epstein et Silbersweig, 2016 ; Moeller et al., 2001 ; Heerey et al., 2007) où une altération de la signalisation des rétinoides a été identifiée (Guo et al., 2019 ; Li et al., 2020b ; Wang et al., 2023 ; McGratch et al., 2009 ; Feng et al., 2005).

IV. Lien de causalité entre les altérations motivationnelles et du système dopaminergique mésolimbique chez la descendance mâle carencée en vitamine A

1. Carence en vitamine A et transmission mésolimbique

Ainsi, une diminution de sa biodisponibilité ou des polymorphismes de DAT ou du D3R ont été rapportés dans de nombreuses maladies psychiatriques, allant de la schizophrénie, de la bipolarité, du TDAH, à l'autisme, et sont souvent corrélés à la sévérité des symptômes (Van Enkhuizen et al., 2014 ; Giger et al., 2009 ; Khan et al., 2006 ; Hahn et al., 2011 ; Volkow et al., 2009 ; Staal et al., 2015 ; Gadow et al., 2010 ; Paval, 2017). De plus, l'ablation génétique du D3R ou de DAT cause une hypermotivation (Cagniard et al., 2006a ; 2006b ; Milliènn-Petiot et al., 2016 ; Carpenter et al., 2012 ; Song et al., 2012 ; Le Foll et al., 2015 ; Sonitkova et al., 2020 ; Balci et al., 2010 ; Savchenko et al., 2023) et une impulsivité accrue (Davis et al., 2018 ; Yamashita et al., 2013 ; Cinque et al., 2018) qui seraient médiées par une augmentation des taux de dopamine extracellulaire au niveau du striatum dans ces modèles génétiques (Prescina et al., 2002 ; Le Foll et al., 2005 ; Zhuang et al., 2001 ; Sonitkova et al., 2020). De même, une des découvertes majeures dans les troubles psychiatriques est une élévation de la dopamine au niveau du striatum ventral, conduisant à une hyperactivité de la voie mésolimbique (Weinstein et al., 2017 ; Kegeles et al., 2010 ; Van Enkhuizen et al., 2014 ; Perez-Costas et al., 2010 ; Yoon et al., 2013 ; Lerner et al., 2016 ; Abi-Dargham, 2017 ; Whitton et al., 2015 ; Johnson et al., 2005).

Étant donné l'importance de la voie de transmission dopaminergique mésolimbique dans les processus motivationnels et impulsifs (Berke, 2018 ; Salamone et Correa, 2012 ; Dalley et Roisier, 2012), et son altération dans de nombreuses maladies psychiatriques neurodéveloppementales (Whitton et al., 2015 ; Dalley et Roisier, 2012), nous avons fait l'hypothèse que la diminution d'expression combinée du D3R et de DAT, observée dans cette voie, chez la descendance carencée en vitamine A, causerait une perte de régulation des niveaux de dopamine extracellulaire au niveau du NAc et pourrait participer

à la symptomatologie des désordres motivationnels et impulsifs. Nous avons donc cherché à établir un lien de causalité entre les altérations de ce système dopaminergique et l'augmentation de motivation et de l'impulsivité observées chez la descendance mâle carencée. En effet, comme décrit plus tôt dans ce manuscrit, l'importance de DAT et de D3R, via sa fonction d'autorécepteur, au niveau présynaptique, dans la régulation des niveaux de dopamine est bien établie (Schmitz et al., 2003 ; Mulvihill et al., 2019 ; Benoit-Marand et al., 2001 ; Ford et al., 2014). De plus il existerait une relation mutuelle entre ces deux protéines, puisque l'activation des autorécepteurs dopaminergiques est capable de moduler les niveaux d'expression de DAT (Ford, 2014). Ainsi, dans notre modèle, l'ensemble favoriserait la présence d'une hyperdopaminergie au niveau du NAc pouvant être à l'origine d'une hyperactivité mésolimbique.

Afin de vérifier cette hypothèse, l'injection d'un vecteur viral exprimant le senseur dLight dans le NAc, nous a permis de quantifier la dynamique de libération de dopamine phasique *in vivo*, pendant des tâches à faible (FR) et forte demande motivationnelle (PR+5). Au regard de la réponse au CS, prédictif de la libération de la récompense, nous mettons en évidence, lors de l'entraînement instrumental et au cours des tâches de ratio progressif, chez la descendance mâle carencée en vitamine A dès la gestation, une plus forte libération de dopamine en réponse au CS, comparée à la descendance contrôle. Par ailleurs, dans la tâche de PR+5, une tendance à une augmentation de la réponse au CS grandissante au fur et à mesure des ratios d'appuis, dont le nombre augmente graduellement, a été observée dans le NAc. Ce résultat est consistant avec l'hypothèse de Salamone et Correa (2012) qui propose que plus une tâche est instrumentale et exige un effort important, plus elle sera dépendante de la dopamine libérée dans le NAc (Salamone et Correa, 2012). De même, ces données confirment que nos animaux sont capables d'encoder la computation coût-bénéfice, proposé par Eshel et al. (2024), comme étant une réponse, c'est-à-dire une libération de dopamine plus élevée, correspondant à un coût plus élevé pour déclencher le CS (Eshel et al., 2024). De plus, lors de l'entraînement instrumental en FR1, l'appui sur le levier déclenchant le CS est précédé par une activité dopaminergique pouvant correspondre à une phase d'anticipation du déclenchement du CS. De façon intéressante, cette activité diminue lorsque la quantité d'appuis nécessaire pour déclencher le CS augmente lors des tâches de FR5 et FR10, pouvant s'interpréter comme une incapacité des animaux à prédire quel appui levier sera celui qui déclenchera le CS, sans différence entre les groupes. De même, lors de la phase consommatoire (US), la consommation de la récompense ne s'accompagne pas de modification de la réponse dopaminergique entre les différents groupes. La réponse dopaminergique au premier appui d'un essai ne diffère également pas, suggérant que l'engagement dans l'action n'est pas impacté par la carence. En résumé, la carence en vitamine A débutée à la gestation, va entraîner une augmentation de la libération de dopamine phasique lors de l'anticipation d'une récompense, grandement dépendante de l'activité du shell (Floresco et al., 2014), confortant notre hypothèse d'hyperdopaminergie dans notre modèle. En revanche, nos données ne semblent pas

aller dans le même sens que celles de Eshel et al. (2024) démontrant que des animaux hypermotivés présentent une libération phasique de dopamine au niveau du CS réduite. Dans cette même étude, les auteurs proposent que cette diminution des niveaux de dopamine phasique, serait la conséquence d'une activité tonique de dopamine plus élevée (Eshel et al., 2024). Ainsi, il a été proposé que la transmission tonique, plutôt que phasique, pourrait être le médiateur principal de la motivation (Berke, 2018), et plusieurs données montrent que cette transmission tonique varie en fonction de l'état motivationnel (Niv et al., 2007 ; Zhang et al., 2009 ; Van Swieten et Bogacz, 2020 ; Mikhael et al., 2021). Le biosenseur utilisé dans notre étude ne permet pas d'appréhender la transmission tonique de la dopamine, mais, bien que spéculatif, nous pouvons proposer que l'augmentation des niveaux de dopamine tonique dans notre modèle de carence en vitamine A pourrait influencer l'amplitude de la dopamine phasique que nous avons observée. Confortant notre hypothèse, les animaux déficients en vitamine A ne répondent pas aux effets pro-motivationnels de l'amphétamine, augmentant les niveaux de dopamine extracellulaire (Schmitz et al., 2003 ; Mulvihill et al., 2019), au cours d'une tâche de PRx2 en comparaison aux animaux contrôles. Cette absence d'effet de l'amphétamine s'expliquerait par la présence d'une hyperdopaminergie chez la descendance carencée en vitamine A, caractérisée par un niveau basal de dopamine extracellulaire surélevé au niveau du NAc.

Enfin, notre hypothèse part du principe que les altérations comportementales induites par la carence gestationnelle en vitamine A seraient liées à une hyperactivité de la voie de transmission mésolimbique, causée par la présence d'une hyperdopaminergie au niveau du NAc. Nous avons donc cherché à savoir si l'inhibition de l'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV, via l'expression d'un récepteur DREADD-Gi sélectivement dans les neurones dopaminergiques, permettrait de rétablir les altérations comportementales et neurobiologiques chez la descendance carencée. En effet, cette stratégie s'est montrée suffisante pour normaliser l'hypermotivation chez les animaux carencés en vitamine A. En revanche, l'inhibition chémozogénétique ne semble pas avoir eu d'impact sur la libération phasique de dopamine au CS. Nous suggérons donc que les effets de l'inhibition chémozogénétique pourraient plutôt passer par une normalisation des niveaux toniques, plutôt que phasique, de dopamine.

La conclusion majeure reste cependant qu'une hyperactivité de la voie mésolimbique, potentiellement liée à des modifications de l'expression de certains marqueurs neurobiologiques de cette voie, comme D3R et DAT, serait responsable des altérations des processus motivationnels et impulsifs chez la descendance mâle carencée en vitamine A. Un projet en cours de développement au sein de notre équipe étudiera comment la restauration des niveaux d'expression de DAT à la synapse dans les neurones dopaminergiques de l'ATV via une approche de transfert de gène par vecteur viral, permettrait de supprimer l'hyperdopaminergie et les altérations des processus de récompense chez la descendance carencée. De plus, notre approche chémozogénétique d'inhibition des neurones dopaminergiques de l'ATV impacte en effet l'activité mésolimbique mais aussi l'activité mésocorticale

via les projections de l'ATV sur le PFC (Björklund et Dunnett, 2007), de ce fait nous ne pouvons pas exclure un impact de la modulation de cette voie dans les effets positifs de notre approche chémo-génétique sur l'amélioration des troubles comportementaux. Ainsi, une approche utilisant des vecteurs viraux rétrogrades permettant de cibler spécifiquement la voie mésolimbique, serait une stratégie intéressante à mettre en place pour affiner nos résultats.

2. Autres populations neuronales du striatum potentiellement impactées

D'autres types cellulaires au sein du striatum sont également vulnérables à des modifications de la signalisation des rétinoïdes et pourraient être potentiellement impliqués dans notre modèle. Des données de la littérature suggèrent une diminution de la libération d'acétylcholine (Carta et al., 2006 ; Stancampiano et al., 2006) et de son enzyme de synthèse (Marie et al., 2023), au sein du striatum, en réponse à une diminution de la signalisation des rétinoïdes, induite par une carence alimentaire en vitamine A. L'acétylcholine au sein du striatum provient des interneurons cholinergiques, et joue notamment un rôle de neuromodulateur de la signalisation dopaminergique dans le striatum (Exley et Cragg, 2008 ; Shimohama et Kawamata, 2018 ; Ztaou et Amalric, 2019). En effet, au niveau du NAc, les interneurons cholinergiques libèrent localement de l'acétylcholine qui en agissant sur ses récepteurs muscariniques et nicotiniques va grandement moduler le comportement motivé et impulsif, en régulant la libération de dopamine localement (Cachope et al., 2012 ; Collins et al., 2016 ; Collins et al., 2019 ; Threlfell et Cragg, 2011 ; Yee et al., 2011 ; Threlfell et al., 2012 ; Ohmura et al., 2012 ; Yorgason et al., 2017 ; Nunes et al., 2022). Par exemple, le blocage des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine va induire une augmentation de la libération de dopamine dans le NAc, notamment en réponse à un CS prédictif d'une récompense (Nisell et al., 1994 ; Threlfell et al., 2010 ; Collins et al., 2016). En outre, l'activité des interneurons cholinergiques du striatum est corrélée à la présentation de stimuli prédictifs de récompense et au comportement motivé (Ravel et al., 2003 ; Morris et al., 2004 ; Nougaret et Ravel, 2015). Ainsi, il serait pertinent dans notre modèle d'évaluer l'effet d'une modulation de l'apport alimentaire en vitamine A sur la signalisation cholinergique médiée par les récepteurs nicotiniques et muscariniques de l'acétylcholine dans le striatum.

V. Les différences liées au sexe

Au cours de ce travail de thèse, nous avons étudié les effets d'une carence en vitamine A essentiellement chez la descendance mâle, mais également chez la descendance femelle. De manière intéressante, nous avons observé des différences quant aux effets de la carence gestationnelle en vitamine A au niveau neurobiologique et comportemental, en fonction du sexe.

Premièrement, nous mettons en évidence des niveaux de rétinol plasmatiques plus faibles chez les femelles par rapport aux mâles, en accord avec la littérature, mettant en évidence un dimorphisme sexuel dans le métabolisme de la vitamine A, comme cité plus tôt dans ce manuscrit (Brenner et al.,

1942 ; Roodenburg et al., 1995 ; Blomhoff, 1988, Borel et al., 2021 ; 2023 ; Bakshi et al., 2018 ; Moriya et al., 2023). Plusieurs mécanismes pourraient expliquer ces différences du niveau de rétinol plasmatique en fonction du sexe. Ainsi, des niveaux plus élevés de RBP4 au niveau hépatique et plasmatique chez les mâles, assureraient une meilleure mobilisation du rétinol hépatique contribuant à une plus grande concentration plasmatique (Moriya et al., 2023). De plus, tandis que la carence en vitamine A débutée dès la gestation entraîne une diminution des niveaux d'AR dans le NAc chez la descendance mâle, la descendance femelle semble protégée. Cette protection pourrait s'expliquer par l'action des œstrogènes chez les femelles, capables de promouvoir la synthèse d'AR notamment en situation de carence (Rousseau et al., 2004 ; Napoli et al., 2022). Cependant, les niveaux d'expression des ARNm des récepteurs nucléaires de l'AR, RAR β et RXR γ , dont leurs expressions sont sous contrôle de l'AR (O'Connor et al., 2022), sont tout de même diminués dans le NAc de la descendance femelle. Ceci pourrait s'expliquer par un moindre apport d'AR au niveau du noyau, même si dans notre modèle, les niveaux d'ARNm de CRABP2 dans le NAc ne semblent pas impactés par la carence. Par ailleurs, des mécanismes épigénétiques au niveau de la région promotrice pourraient également être à l'origine de la modulation des niveaux d'expression de ces récepteurs nucléaires.

De manière intéressante, nous mettons en évidence des effets différentiels de la carence sur l'intégrité de la transmission mésolimbique. En effet, tandis que l'expression de l'ARNm des récepteurs D1R et D2R n'est pas affectée chez la descendance mâle, une diminution significative a été mise en évidence, dans le NAc, chez la descendance femelle. Ces effets différentiels sont également observés sur l'expression de DAT dans l'ATV qui est diminuée chez les mâles mais n'est pas modifiée chez les femelles. Notre étude est la première mettant en évidence des effets différentiels, en fonction du sexe, d'une modulation des niveaux de rétinoïdes sur le système dopaminergique, puisque l'essentiel des données de la littérature a exclusivement été obtenu chez des modèles de rongeurs mâles (Krezel et al., 1998 ; Krzyzosiak et al., 2010 ; Zhang et al., 2019 ; Marie et al., 2022).

De plus, la descendance femelle carencée en vitamine A ne présente pas d'altérations motivationnelles ou impulsives. En revanche, il semblerait que la carence en vitamine A débutée dès la gestation, altère la fonction locomotrice chez les femelles carencées. Cette altération de la locomotion pourrait s'interpréter comme une conséquence de la diminution de l'expression du D1R et du D2R au sein NAc. En effet, cette hypothèse est appuyée par l'étude de Krezel et al. (1998) qui montre que des souris présentant une diminution de l'expression des récepteurs D1R et D2R dans la partie ventromédiale du striatum, sont sujettes à des altérations locomotrices (Krezel et al., 1998). Par ailleurs, afin d'approfondir les effets différentiels de la carence en vitamine A, en fonction du sexe, sur l'intégrité de la transmission dopaminergique mésolimbique, la mesure de la dynamique dopaminergique par photométrie de fibre chez la descendance femelle est une perspective à ce projet de thèse.

De façon intéressante, en ce qui concerne les maladies psychiatriques, il est montré dans la littérature qu'il existe aussi des différences de prévalence et de manifestations cliniques en fonction du sexe. Par exemple, la schizophrénie est plus prévalente chez hommes que chez les femmes (Castle et al., 1993 ; Markham, 2012 ; Whickens et al., 2018). Plus précisément, les hommes présentent un âge plus précoce pour l'apparition des premiers symptômes de la maladie, une plus grande sévérité de ces symptômes, et une moins bonne réponse aux traitements (Abel et al., 2010 ; Markham, 2012 ; Mendrek et Mancini-Marie, 2016 ; Whickens et al., 2018). Les troubles du spectre autistique sont également plus fréquents chez les garçons, en affectant quatre fois plus que les filles (Fombonne, 2005 ; 2009 ; Elsabbagh et al., 2012 ; Mandy et al., 2012 ; Werling et Geschwind, 2013). Le TDAH présente aussi une forte prépondérance masculine, affectant près de trois fois plus les garçons et présente des manifestations cliniques différentes en fonction du sexe (Cuffe et al., 2005 ; Whickens et al., 2018 ; Green et al., 2019 ; Rucklidge, 2010 ; Biederman et al., 2002). En effet, les symptômes impulsifs sont plus graves et plus prévalents chez les garçons que les filles diagnostiquées avec un TDAH (Arnett et al., 2015). Il existe aussi des différences entre les sexes, dans les troubles bipolaires, puisque les hommes présentent des symptômes précoces comparés aux femmes avec des symptômes qui apparaissent plus tardivement dans la vie (Hwang et al., 2020).

Ainsi, il apparaît que le pic d'incidence, pour la plupart de ces pathologies psychiatriques, est retardé chez les femmes. En effet, il est majoritaire vers l'âge de 45-50 ans, soit au début de la ménopause chez la femme. De plus, il a été mis en évidence une augmentation de la sévérité des symptômes de la schizophrénie, des troubles bipolaires et autistiques et du TDAH chez la femme après la ménopause. Ainsi, « l'hypothèse des œstrogènes » a été émise pour expliquer les différences de sexe observées sur l'impact fonctionnel de ces pathologies (Hwang et al., 2020) : les œstrogènes auraient des effets neuroprotecteurs contre l'apparition, la progression et la gravité des symptômes de ces troubles psychiatriques (Goldstein et al., 1988 ; Riecher-Rössler et al., 2017 ; Kulkarni et al., 2012 ; Hwang et al., 2020). Dans une étude récente, Sbisa et al. (2020) ont rapporté qu'un traitement chronique aux œstrogènes permet de rétablir l'augmentation de la densité de liaison de la dopamine au D2R, suggérant que les effets bénéfiques des œstrogènes, sur la symptomatologie psychiatrique, pourrait être médiés, en partie, par des actions sélectives sur le système dopaminergique (Sbisa et al., 2020).

Ainsi, une modulation de la signalisation des rétinoïdes et dopaminergique par les hormones sexuelles, pourrait participer aux différences de la prévalence et de la symptomatologie de ces pathologies psychiatriques en fonction du sexe.

VI. Carence en vitamine A et transmission mésocorticale

Les processus motivationnels ont souvent été associés à la transmission mésolimbique, cependant les neurones dopaminergiques de l'ATV projettent également sur le PFC, formant la voie mésocorticale (Björklund et Dunnett, 2007), qui a aussi démontré être essentielle dans ces aspects. En effet, des lésions du mPFC conduisent à une réduction de la capacité à fournir un effort pour obtenir une récompense et une importante libération de dopamine dans cette structure a été associée à une motivation accrue dans une situation de choix (Chong et al., 2016 ; Kroemer et al., 2016 ; Treadway et al., 2012). Ainsi, il est bien établi que la voie mésocorticale fait partie intégrante du réseau neuronal global de la motivation et constitue en partie le « circuit de la récompense » (Bailey et al., 2016 ; Chong et al., 2017). De plus il apparaît que des altérations du PFC semblent également jouer un rôle majeur dans l'étiologie des pathologies psychiatriques neurodéveloppementales. En effet, une dérégulation de la transmission dopaminergique, associée à une hyperactivité de la voie mésolimbique et une hypoactivité de la voie mésocorticale, est caractéristique de la schizophrénie (Perez-Costas et al., 2010 ; Yoon et al., 2013 ; Lerner et al., 2016 ; Ari-Dargham, 2017). Autre exemple, une diminution de la disponibilité du D2R dans le PFC est aussi retrouvée chez des patients schizophrènes (Howes et al., 2009 ; Weinstein et al., 2017). Le PFC serait particulièrement impliqué dans la comparaison des coûts et bénéfices de différentes possibilités, fonction capitale lorsque plusieurs choix s'offrent à l'organisme (Bailey et al., 2016). Étant donné que nous observons des effets délétères de la carence en vitamine A gestationnelle dans la tâche concurrente, nous pouvons suggérer que ces effets pourraient impliquer l'activité des régions corticales.

En accord avec cette hypothèse, comme mentionné plus tôt dans ce manuscrit, des preuves d'altérations de la signalisation des rétinoïdes au niveau du PFC dans certaines maladies psychiatriques ont été mises en évidence (Haybeack et al., 2015 ; Sayad et al., 2017 ; Qi et al., 2015). À ce jour, aucune étude ne fait état de l'implication de la signalisation de l'AR dans la fonctionnalité de la transmission mésocorticale. En revanche, il a été montré que l'AR est nécessaire pour induire la plasticité dans des neurones corticaux (Lenz et al., 2021). De plus, une étude récente de Shibata et al. (2021) montre que l'AR est synthétisé de manière importante dans le cortex en développement, avec des niveaux particulièrement élevés au niveau du mPFC (Shibata et al., 2021). Dans cette même étude, des délétions génétiques chez la souris ont révélé que la signalisation de l'AR via les récepteurs RAR β et RXR γ est impliquée dans la structuration, la connectivité, la spinogénèse dendritique du PFC en développement et l'expression du marqueur ROR β dans cette structure (Shibata et al., 2021). Ainsi l'ensemble de ces résultats montre que la signalisation de l'AR joue un rôle essentiel dans le développement du PFC, suggérant que l'intégrité de cette structure pourrait être impactée par une carence en vitamine A débutée dès la gestation.

De ce fait, l'étude de l'intégrité de la transmission mésocorticale, via la mesure d'expression de gènes ou l'utilisation d'autres paradigmes comportementaux impliquant plus particulièrement les structures corticales frontales, serait une perspective intéressante à notre projet.

VII. Un rôle global de la nutrition dans l'étiologie des maladies psychiatriques neurodéveloppementales ?

Nous avons montré dans cette étude un rôle isolé de la vitamine A dans la symptomatologie de certains troubles psychiatriques, or, après une analyse non exhaustive des facteurs environnementaux pouvant intervenir dans l'étiologie des maladies psychiatriques, il apparaît que d'autres micronutriments pourraient être associés à ces pathologies, suggérant un rôle global de la nutrition.

Par exemple, une diminution de vitamine D dans le sérum a été associée à une élévation du risque de développer des troubles autistiques, du TDAH, des troubles bipolaires et la schizophrénie (Patrick et Ames, 2014 ; Goksugur et al., 2014 ; McGrath et al., 2003 ; 2010 ; Kinney et al., 2009 ; Tolppanen et al., 2012 ; Ubbenhorst et al., 2011). Une carence en vitamine D pendant la période périnatale entraîne des altérations morphologiques du cerveau, similaires à celles observées dans certains troubles psychiatriques (Patrick et Ames, 2015). En effet, la vitamine D a été identifiée comme un facteur clé dans la neurogénèse et la différenciation des neurones dopaminergiques (Pertile et al., 2023). Des altérations comportementales comme une augmentation de la motivation et de l'impulsivité ont par ailleurs été mises en évidence dans des modèles de rongeurs soumis à une carence en vitamine D nutritionnelle (Overeem et al., 2016). Un nombre croissant d'études translationnelles suggère également qu'une déficience en acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga 3 (AGPI n-3), en particulier le DHA (acide docosahexaénoïque) et l'EPA (acide eicosapentaénoïque), serait impliquée dans l'étiologie de certaines maladies psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression majeure ou la bipolarité (Messamore et McNamara, 2016). En effet, des taux réduits de ces AGPI n-3 ont été mis en évidence au niveau plasmatique et cérébral dans ces pathologies (Sinn et al., 2010 ; Amminger et McGorry, 2012 ; Pomponi et al., 2013 ; Conklin et al., 2010 ; Tatebayashi et al., 2012). Dans ce contexte, une étude dans notre équipe de Ducrocq et al. (2020) a démontré qu'une déficience en AGPI n-3 chez la souris, depuis le premier jour de la gestation, entraîne un déficit des processus motivationnels dans le PRx2 et la tâche concurrente, chez la descendance à l'âge adulte, sous-jacents à des altérations de la transmission dopaminergique mésolimbique. En effet, la déficience en AGPI n-3 cause une réduction de l'excitabilité des D1-MSN causée par une augmentation de la transmission inhibitrice des D2-MSN sur ces derniers. Cette perturbation a été normalisée suite à la restauration des niveaux d'AGPI n-3 spécifiquement dans ces D2-MSN (Ducrocq et al., 2020).

Ainsi, l'alimentation et la nutrition sont considérées comme des facteurs importants contribuant à l'étiologie et la pathogenèse des troubles psychiatriques (Morkl et al., 2020 ; Jacka et al., 2014 ; Sarris

et al., 2015 ; Ginn et Horder, 2012 ; Kendler et al., 2011 ; Nohesara et al., 2023). En effet, une forte prévalence de la dépression et d'autres troubles psychiatriques est retrouvée dans les pays occidentaux, consommant un régime de type « western diet », un régime avec une importante proportion de produits raffinés et transformés et de graisses saturées, aux détriments des fruits et légumes frais (Morkl et al., 2020 ; Logan et Jacka, 2014). À l'inverse, la consommation d'un régime de type plutôt méditerranéen, riche en légumes, fruits, fruits de mer, poisson, céréales complètes, viande maigre et de fruits à coque est un bon moyen de prévenir certains troubles psychiatriques (Jacka, 2017 ; Marx et al., 2017).

VIII. Stratégies nutritionnelles préventives et perspectives chez l'Homme

Nous avons utilisé comme méthode de « supplémentation », la restauration des niveaux de vitamine A, au même niveau que celui des contrôles (7,5 UI) chez la descendance mâle carencée. Pour déterminer la période développementale de susceptibilité à la carence en vitamine A, nous avons débuté cette supplémentation à partir du sevrage. Nous avons montré dans cette étude, que cette supplémentation est suffisante pour rétablir le statut périphérique en vitamine A, ainsi que l'expression des récepteurs nucléaires dans le NAc, et les processus motivationnels, du moins partiellement. En revanche, ni le comportement anxieux, ni l'expression des marqueurs dopaminergiques ne sont restaurés chez la descendance carencée mâle supplémentée. Ainsi, il serait intéressant de tester si l'effet d'une supplémentation nutritionnelle plus importante permettrait de restaurer complètement les altérations neurobiologiques et comportementales. Ainsi, des doses de supplémentation de 20 ou 45 UI de rétinol par g d'aliment sont couramment utilisées dans la littérature, et ont montré être suffisantes pour améliorer les fonctions cognitives ainsi que les niveaux de rétinol plasmatiques et d'AR au niveau cérébral, altérés par une carence en vitamine A débutée dès le sevrage (Bonhomme et al., 2014a ; 2014b ; 2019 ; Dumetz et al., 2020a) ou au cours du vieillissement (Dumetz et al., 2020b ; Touyarot et al., 2013 ; Mingaud et al., 2008). Ces doses ont notamment été choisies pour limiter le risque de toxicité d'une hypervitaminose A. De plus, une dose de supplémentation de 20 UI a montré des effets bénéfiques pour améliorer les fonctions locomotrices striatales altérées dans un modèle de subcarence en vitamine A (0.4 UI) chez le rat adulte (Marie et al., 2023). Comme cité précédemment dans ce manuscrit, la supplémentation en vitamine A a également été efficace pour rétablir les niveaux d'expression du récepteur D2R et les altérations motrices dans un modèle de rat Parkinsonien (Marie et al., 2022). Des doses de supplémentation beaucoup plus élevées, d'environ 80 et 160 UI, ont aussi été utilisées chez le rat, et ont montré des effets bénéfiques pour remédier aux effets de l'âge sur l'affaiblissement de la signalisation des rétinoïdes, sans présenter de signe de toxicité consécutif à une hypervitaminose A (Dawson et al., 1999 ; 2000). Un traitement aigu ou chronique par l'AR pourrait aussi être envisagé puisque cette supplémentation, par injection intrapéritonéale, a montré des effets

bénéfiques dans la littérature pour prévenir les effets liés à l'âge ou à une carence en vitamine A (Enderlin et al., 1997b ; Etchamendy et al., 2001 ; Husson et al., 2003 ; Mingaud et al., 2008 ; Bonhomme et al., 2014a). Par ailleurs, le modèle nutritionnel présente des limites puisqu'il ne permet aucune spécificité d'action, notamment au niveau central, ainsi, l'injection d'AR spécifiquement dans le NAc, grâce à l'implantation de canule dans cette région spécifique du cerveau, pourrait également être envisagée. Cependant, la supplémentation nutritionnelle en vitamine A, comparée à un traitement par l'AR, a l'avantage de présenter moins de risque de toxicité (Moise et al., 2007 ; Napoli, 2020).

De plus, cette étude ne nous permet pas de précisément déterminer la période développementale de susceptibilité à la carence en vitamine A, puisque la signalisation de l'AR semble rétablie après une supplémentation au sevrage, tandis que la signalisation dopaminergique reste altérée, chez la descendance mâle. Ainsi, une supplémentation en vitamine A à différents temps, soit à P0, c'est-à-dire dès la lactation (Liu et al., 2014) ou à l'âge adulte, pourrait nous permettre d'affiner nos résultats.

Sur la base de ces résultats, il serait désormais intéressant de développer des études chez l'Homme permettant d'étudier les effets d'une modulation de la signalisation des rétinoïdes dans le contexte de certaines maladies psychiatriques neurodéveloppementales.

Une première étude épidémiologique pourrait être réalisée en englobant plusieurs troubles psychiatriques. Dans cette étude, des données comportementales, en se concentrant particulièrement sur les troubles motivationnels et impulsifs, obtenues à l'aide de questionnaire (Weiser et Garbaldi, 2015 ; Chong et al., 2016 ; Stanford et al., 2009) comme le « The Barratt Impulsiveness Scale » par exemple, seraient corrélées à un ensemble de données cliniques. Cette banque de données cliniques permettrait d'identifier des biomarqueurs afin d'évaluer le statut en vitamine A et d'étudier la transcriptomique des gènes impliqués dans le métabolisme et la signalisation des rétinoïdes chez ces patients atteints de troubles psychiatriques. Le but étant de corréler la symptomatologie avec des biomarqueurs caractéristiques d'une altération de la signalisation des rétinoïdes chez ces patients. De plus, dans cette même étude, une étude rétrospective, de manière similaire à l'étude de Bao et al. (2012), serait intéressante pour étudier la prévalence d'une altération du statut en vitamine A de la mère dans ces différents troubles psychiatriques. Une autre étude intéressante serait d'étudier plus en détail l'état de la signalisation des rétinoïdes sur des cerveaux en *post-mortem* de patients souffrant de différents troubles psychiatriques neurodéveloppementaux.

L'objectif de ces études serait d'identifier des pathologies psychiatriques avec une grande prévalence d'une altération de la signalisation des rétinoïdes, dans le but de mettre en place une médecine personnalisée, afin de contribuer à découvrir de nouvelles stratégies pour prévenir la pathologie ou améliorer l'efficacité des traitements existants, particulièrement chez les patients présentant un profil transcriptomique à risque. Ces nouvelles stratégies pourraient faire intervenir des méthodes de

supplémentation nutritionnelle en vitamine A, soit dès le stade prénatal chez la mère pour prévenir l'apparition des premiers symptômes, soit chez le sujet malade afin d'améliorer la symptomatologie, comme cela a déjà fait ses preuves dans l'amélioration des troubles autistiques chez l'enfant (Guo et al., 2018). Compte tenu du dimorphisme sexuel au niveau du métabolisme de la vitamine A et dans l'étiologie et la symptomatologie des maladies psychiatriques neurodéveloppementales, nous pourrions envisager une supplémentation en vitamine A plus précoce chez les hommes et plus tardif chez la femme, un peu avant ou au moment de la ménopause, puisque cette période représente une période de vulnérabilité chez la femme pour l'apparition des premiers symptômes psychiatriques.

Étant donné l'implication globale de la nutrition dans l'étiologie des maladies psychiatriques neurodéveloppementales, des stratégies de supplémentation combinée de plusieurs nutriments pourraient être envisagées. Ainsi, compte tenu de l'implication de ces deux nutriments dans la modulation du système dopaminergique, une supplémentation combinée de vitamine A et d'AGPI n-3 serait une stratégie intéressante. Par ailleurs, cette double supplémentation a montré des effets bénéfiques dans l'amélioration des déficits de mémoire liés à l'âge chez le rat âgé (Létondor et al., 2016). De plus, les récepteurs nucléaires RXR peuvent s'hétérodimériser avec les récepteurs PPAR, dont l'EPA et le DHA sont les ligands principaux (De Almeida et Conda-Sheridan, 2019). Une étude montre que l'activation de l'hétérodimère RXR-PPAR améliore la survie des neurones dopaminergique et les niveaux de dopamine dans un modèle rongeur de la maladie de Parkinson (Zhylykibayev et al., 2024). De plus, plusieurs études montrent que les récepteurs PPAR α et PPAR γ sont fortement exprimés dans les neurones dopaminergiques du mésencéphale et que la modulation de leur activité via l'utilisation d'agoniste ou d'antagoniste, module les niveaux de dopamine dans l'hippocampe, et la SNc, ainsi que le comportement motivé (Zhylykibayev et al., 2024 ; Hempel et al., 2023). Nous pouvons donc supposer qu'une double supplémentation qui permettrait une synergie des effets de la vitamine A et des AGPI n-3 pourrait être une stratégie nutritionnelle préventive pertinente dans le cadre de la symptomatologie des maladies psychiatriques neurodéveloppementales.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'ensemble de ces travaux de thèse a permis de mieux appréhender l'implication d'une modulation de la signalisation des rétinoïdes dans la symptomatologie caractéristique de certains troubles psychiatriques neurodéveloppementaux et d'en identifier les mécanismes sous-jacents. Notre objectif était de modéliser chez le rongeur une déficience en vitamine A débutée dès la gestation et maintenue tout au long de la vie. Nous avons montré que notre modèle induisait une altération du statut vitaminique A périphérique et de la signalisation striatale des rétinoïdes, avec une sensibilité particulière du noyau accumbens, chez la descendance adulte. De plus, cette modulation des niveaux de vitamine A chez la descendance va entraîner l'apparition de troubles comportementaux liés aux processus de récompense, soit une hypermotivation et une impulsivité augmentée chez la descendance mâle. Ces travaux suggèrent également une vulnérabilité particulière de l'intégrité de la voie dopaminergique mésolimbique à la carence gestationnelle en vitamine A, qui serait directement responsable de la mise en place des altérations comportementales observées chez la descendance. Nous mettons également en évidence dans notre étude un dimorphisme sexuel, avec un impact différentiel de la carence en vitamine A gestationnelle entre les mâles et les femelles, au niveau comportemental et neurobiologique.

Ainsi, cette étude représente la première démonstration qu'une altération de la signalisation des rétinoïdes, dès le développement embryonnaire, causée par une carence nutritionnelle, est suffisante pour induire des déficits comportementaux, qui seraient sous-tendus par une altération de la signalisation dopaminergique chez la descendance à l'âge adulte. Nos travaux contribuent à la compréhension des mécanismes neurobiologiques potentiels d'une altération de la signalisation des rétinoïdes dans le développement de la symptomatologie de certaines maladies psychiatriques neurodéveloppementales. Enfin, cette étude apporte de nouveaux éléments ouvrant la voie à de futures études dont le but serait de déterminer l'intérêt bénéfique d'approches thérapeutiques de supplémentation en vitamine A ou d'autres rétinoïdes, seul ou en synergie avec les traitements existants, dans la prévention ou le traitement de ces troubles psychiatriques et permettre un meilleur développement cérébral chez l'enfant.

RÉFÉRENCES

A

- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010b). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 417-428. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.515205>
- Abel, K. M., Wicks, S., Susser, E. S., Dalman, C., Pedersen, M. G., Mortensen, P. B., & Webb, R. T. (2010a). Birth weight, schizophrenia, and adult mental disorder: Is risk confined to the smallest babies? *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 923-930. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.100>
- Abi-Dargham, A. (2017). A Dual Hit Model for Dopamine in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 2-4. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.008>
- Abu-Abed, S., Dollé, P., Metzger, D., Beckett, B., Chambon, P., & Petkovich, M. (2001). The retinoic acid-metabolizing enzyme, CYP26A1, is essential for normal hindbrain patterning, vertebral identity, and development of posterior structures. *Genes & Development*, 15(2), 226-240. <https://doi.org/10.1101/gad.855001>
- Adams, M. K., Belyaeva, O. V., Wu, L., & Kedishvili, N. Y. (2014). The Retinaldehyde Reductase Activity of DHRS3 Is Reciprocally Activated by Retinol Dehydrogenase 10 to Control Retinoid Homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, 289(21), 14868-14880. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.552257>
- Adriani, W., Boyer, F., Gioiosa, L., Macrì, S., Dreyer, J.-L., & Laviola, G. (2009). Increased impulsive behavior and risk proneness following lentivirus-mediated dopamine transporter over-expression in rats' nucleus accumbens. *Neuroscience*, 159(1), 47-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.042>
- Al Tanoury, Z., Piskunov, A., & Rochette-Egly, C. (2013). Vitamin A and retinoid signaling: Genomic and nongenomic effects. *Journal of Lipid Research*, 54(7), 1761-1775. <https://doi.org/10.1194/jlr.R030833>
- Alapatt, P., Guo, F., Komanetsky, S. M., Wang, S., Cai, J., Sargsyan, A., Rodríguez Díaz, E., Bacon, B. T., Aryal, P., & Graham, T. E. (2013). Liver Retinol Transporter and Receptor for Serum Retinol-binding Protein (RBP4). *The Journal of Biological Chemistry*, 288(2), 1250-1265. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.369132>
- Allen, T. J., Moeller, F. G., Rhoades, H. M., & Cherek, D. R. (1998). Impulsivity and history of drug dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 50(2), 137-145. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(98\)00023-4](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(98)00023-4)
- Amengual, J., Widjaja-Adhi, M. A. K., Rodriguez-Santiago, S., Hessel, S., Golczak, M., Palczewski, K., & Lintig, J. von. (2013). Two Carotenoid Oxygenases Contribute to Mammalian Provitamin A Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 288(47), 34081-34096. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.501049>
- Amminger, G. P., & McGorry, P. D. (2012). Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Early-Stage Psychotic Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 309-310. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.187>
- Anand, A., Barkay, G., Dziedzic, M., Albrecht, D., Karne, H., Zheng, Q.-H., Hutchins, G. D., Normandin, M. D., & Yoder, K. K. (2011). Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13(4), 406-413. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00936.x>
- Andén, N. E., Dahlström, A., Fuxe, K., Olson, L., & Ungerstedt, U. (1966). Ascending noradrenaline neurons from the pons and the medulla oblongata. *Experientia*, 22(1), 44-45. <https://doi.org/10.1007/BF01897761>

- Anderson, D. W., Schray, R. C., Duester, G., & Schneider, J. S. (2011). Functional significance of aldehyde dehydrogenase ALDH1A1 to the nigrostriatal dopamine system. *Brain Research*, 1408, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.06.051>
- Anlauf, M., Schäfer, M. K.-H., Eiden, L., & Weihe, E. (2003). Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system : Cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *Journal of Comparative Neurology*, 459(1), 90-111. <https://doi.org/10.1002/cne.10599>
- Antoine, T., Borel, P., Govers, R., Meiller, L., Guichard, P., Halimi, C., Gonzalez, T., Nowicki, M., Sauvinet, V., Grino, M., & Reboul, E. (2021). Vitamin A Deficiency during the Perinatal Period and First Weeks of Life Modifies Vitamin A and Lipid Postprandial Metabolism in Both Female and Male Young Rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(21), 2100451. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100451>
- Antonopoulos, J., Dori, I., Dinopoulos, A., Chiotelli, M., & Parnavelas, J. G. (2002). PoNSTatal development of the dopaminergic system of the striatum in the rat. *Neuroscience*, 110(2), 245-256. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00575-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00575-9)
- Anzalone, A., Lizardi-Ortiz, J. E., Ramos, M., De Mei, C., Hopf, F. W., Iaccarino, C., Halbout, B., Jacobsen, J., Kinoshita, C., Welter, M., Caron, M. G., Bonci, A., Sulzer, D., & Borrelli, E. (2012). Dual control of dopamine synthesis and release by presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(26), 9023-9034. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0918-12.2012>
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn (Washington, DC: American Psychiatric Association.).
- Aperia, A. C. (2000). Intrarenal dopamine : A key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. *Annual Review of Physiology*, 62, 621-647. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.62.1.621>
- Arfaoui, A., Lobo, M. V. T., Boulbaroud, S., Ouichou, A., Mesfioui, A., & Arenas, M. I. (2013). Expression of retinoic acid receptors and retinoid X receptors in normal and vitamin A deficient adult rat brain. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 195(2), 111-121. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2012.06.006>
- Arfaoui, A., Nasri, I., Boulbaroud, S., Ouichou, A., & Mesfioui, A. (2009). Effect of vitamin A deficiency on retinol and retinyl esters contents in rat brain. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 12(13), 939-948. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2009.939.948>
- Armbruster, B. N., Li, X., Pausch, M. H., Herlitze, S., & Roth, B. L. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(12), 5163-5168. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700293104>
- Arnett, A. B., Pennington, B. F., Willcutt, E. G., DeFries, J. C., & Olson, R. K. (2015). Sex differences in ADHD symptom severity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 56(6), 632-639. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12337>
- Arnold, S. L. M., Kent, T., Hogarth, C. A., Griswold, M. D., Amory, J. K., & Isoherranen, N. (2015). Pharmacological inhibition of ALDH1A in mice decreases all-trans retinoic acid concentrations in a tissue specific manner. *Biochemical Pharmacology*, 95(3), 177-192. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.03.001>
- Ashok, A. H., Marques, T. R., Jauhar, S., Nour, M. M., Goodwin, G. M., Young, A. H., & Howes, O. D. (2017). The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder : The state of the art and implications for treatment. *Molecular Psychiatry*, 22(5), 666-679. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>
- Asson-Batres, M. A., & Rochette-Egly, C. (Éds.). (2016). *The Biochemistry of Retinoid Signaling II : The Physiology of Vitamin A - Uptake, Transport, Metabolism and Signaling (Vol. 81)*. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-024-0945-1>

B

- Baik, J.-H. (2020). Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(12), 1879-1890. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00532-4>
- Bailey, M. R., Jensen, G., Taylor, K., Mezas, C., Williamson, C., Silver, R., Simpson, E. H., & Balsam, P. D. (2015). A novel strategy for dissecting goal-directed action and arousal components of motivated behavior with a progressive hold-down task. *Behavioral Neuroscience*, 129(3), 269-280. <https://doi.org/10.1037/bne0000060>
- Bailey, M. R., Simpson, E. H., & Balsam, P. D. (2016). Neural substrates underlying effort, time, and risk-based decision making in motivated behavior. *Neurobiology of Learning and Memory*, 133, 233-256. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.07.015>
- Bailey, R. L., Pac, S. G., Fulgoni, V. L., Reidy, K. C., & Catalano, P. M. (2019). Estimation of Total Usual Dietary Intakes of Pregnant Women in the United States. *JAMA Network Open*, 2(6), e195967. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.5967>
- Bakshi, S., Schmidt, H. M., Baskin, A. E., Croniger, C. M., Thompson, C. L., Bonfield, T., Fletcher, D., & Berger, N. A. (2018). Sexual dimorphism in developmental and diet-dependent circulating retinol binding protein 4. *Obesity Science & Practice*, 4(6), 526-534. <https://doi.org/10.1002/osp4.301>
- Balci, F., Ludvig, E. A., Abner, R., Zhuang, X., Poon, P., & Brunner, D. (2010). Motivational effects on interval timing in dopamine transporter (DAT) knockdown mice. *Brain Research*, 1325, 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.034>
- Baldessarini, R. J., & Frankenburg, F. R. (1991). Clozapine. A novel antipsychotic agent. *The New England Journal of Medicine*, 324(11), 746-754. <https://doi.org/10.1056/NEJM199103143241107>
- Balmer, J. E., & Blomhoff, R. (2002). Gene expression regulation by retinoic acid. *Journal of Lipid Research*, 43(11), 1773-1808. <https://doi.org/10.1194/jlr.R100015-JLR200>
- Bao, Y., Ibram, G., Blaner, W. S., Quesenberry, C. P., Shen, L., McKeague, I. W., Schaefer, C. A., Susser, E. S., & Brown, A. S. (2012). Low maternal retinol as a risk factor for schizophrenia in adult offspring. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.004>
- Barch, D. M., Treadway, M. T., & Schoen, N. (2014). Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: Reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *Journal of Abnormal Psychology*, 123(2), 387-397. <https://doi.org/10.1037/a0036299>
- Bardgett, M. E., Depenbrock, M., Downs, N., Points, M., & Green, L. (2009). Dopamine Modulates Effort-Based Decision-Making in Rats. *Behavioral neuroscience*, 123(2), 242-251. <https://doi.org/10.1037/a0014625>
- Bari, A. A., & Pierce, R. C. (2005). D1-like and D2 dopamine receptor antagonists administered into the shell subregion of the rat nucleus accumbens decrease cocaine, but not food, reinforcement. *Neuroscience*, 135(3), 959-968. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.048>
- Barłowska, J., Szwajkowska, M., Litwińczuk, Z., & Król, J. (2011). Nutritional Value and Technological Suitability of Milk from Various Animal Species Used for Dairy Production. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(6), 291-302. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2011.00163.x>
- Barrus, M. M., & Winstanley, C. A. (2016). Dopamine D3 Receptors Modulate the Ability of Win-Paired Cues to Increase Risky Choice in a Rat Gambling Task. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(3), 785-794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2225-15.2016>
- Basar, K., Sesia, T., Groenewegen, H., Steinbusch, H. W. M., Visser-Vandewalle, V., & Temel, Y. (2010). Nucleus accumbens and impulsivity. *Progress in Neurobiology*, 92(4), 533-557.

<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.007>

- Bastien, J., & Rochette-Egly, C. (2004). Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene*, 328, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2003.12.005>
- Bayer, S. A. (1984). Neurogenesis in the rat neostriatum. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 2(2), 163-175. [https://doi.org/10.1016/0736-5748\(84\)90008-X](https://doi.org/10.1016/0736-5748(84)90008-X)
- Bayer, S. A., & Altman, J. (1987). Directions in neurogenetic gradients and patterns of anatomical connections in the telencephalon. *Progress in Neurobiology*, 29(1), 57-106. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(87\)90015-3](https://doi.org/10.1016/0301-0082(87)90015-3)
- Bayer, S. A., Wills, K. V., Triarhou, L. C., & Ghetti, B. (1995). Time of neuron origin and gradients of neurogenesis in midbrain dopaminergic neurons in the mouse. *Experimental Brain Research*, 105(2), 191-199. <https://doi.org/10.1007/BF00240955>
- Beaulieu, J.-M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. DOPAMINE RECEPTORS.
- Beier, K. T., Steinberg, E. E., DeLoach, K. E., Xie, S., Miyamichi, K., Schwarz, L., Gao, X. J., Kremer, E. J., Malenka, R. C., & Luo, L. (2015). Circuit Architecture of VTA Dopamine Neurons Revealed by Systematic Input-Output Mapping. *Cell*, 162(3), 622-634. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.015>
- Bello, E. P., Mateo, Y., Gelman, D. M., Noaín, D., Shin, J. H., Low, M. J., Alvarez, V. A., Lovinger, D. M., & Rubinstein, M. (2011). Cocaine supersensitivity and enhanced motivation for reward in mice lacking dopamine D2 autoreceptors. *Nature Neuroscience*, 14(8), 1033-1038. <https://doi.org/10.1038/nn.2862>
- Beltrán-de-Miguel, B., Estévez-Santiago, R., & Olmedilla-Alonso, B. (2015). Assessment of dietary vitamin A intake (retinol, α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin) and its sources in the National Survey of Dietary Intake in Spain (2009-2010). *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66(6), 706-712. <https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1077787>
- Belyaeva, O. V., & Kedishvili, N. Y. (2002). Human pancreas protein 2 (PAN2) has a retinal reductase activity and is ubiquitously expressed in human tissues. *FEBS Letters*, 531(3), 489-493. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03588-3](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03588-3)
- Benoit-Marand, M., Borrelli, E., & Gonon, F. (2001). Inhibition of dopamine release via presynaptic D2 receptors: Time course and functional characteristics in vivo. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(23), 9134-9141. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-23-09134.2001>
- Berke, J. D. (2018). What does dopamine mean? *Nature Neuroscience*, 21(6), 787-793. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y>
- Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: The case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191(3), 391-431. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0578-x>
- Berridge, K. C. (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & behavior*, 97(5), 537-550. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.044>
- Berridge, K. C., & Dayan, P. (2021). Liking. *Current Biology*, 31(24), R1555-R1557. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.09.069>
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, 86(3), 646-664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research. Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(98)00019-8)
- Berrios, J., Stamatakis, A. M., Kantak, P. A., McElligott, Z. A., Judson, M. C., Aita, M., Rougie, M.,

- Stuber, G. D., & Philpot, B. D. (2016). Loss of UBE3A from TH-expressing neurons suppresses GABA co-release and enhances VTA-NAc optical self-stimulation. *Nature Communications*, 7, 10702. <https://doi.org/10.1038/ncomms10702>
- Bershad, S. V. (2001). The modern age of acne therapy : A review of current treatment options. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 68(4-5), 279-286.
- Bertran-Gonzalez, J., Bosch, C., Maroteaux, M., Matamales, M., Hervé, D., Valjent, E., & Girault, J.-A. (2008). Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(22), 5671-5685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1039-08.2008>
- 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., & Dalley, J. W. (2010). Dissociable control of impulsivity in rats by dopamine d2/3 receptors in the core and shell subregions of the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(2), 560-569. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.162>
- Beyene, A. G., Delevich, K., Yang, S. J., & Landry, M. P. (2018). New Optical Probes Bring Dopamine to Light. *Biochemistry*, 57(45), 6379-6381. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00883>
- Bezzina, G., Cheung, T. H. C., Asgari, K., Hampson, C. L., Body, S., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., Deakin, J. F. W., & Anderson, I. M. (2007). Effects of quinolinic acid-induced lesions of the nucleus accumbens core on inter-temporal choice: A quantitative analysis. *Psychopharmacology*, 195(1), 71-84. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0882-0>
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., Wilens, T. E., Frazier, E., & Johnson, M. A. (2002). Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *The American Journal of Psychiatry*, 159(1), 36-42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.36>
- Bijleveld, E., Custers, R., & Aarts, H. (2012). Adaptive reward pursuit : How effort requirements affect unconscious reward responses and conscious reward decisions. *Journal of Experimental Psychology. General*, 141(4), 728-742. <https://doi.org/10.1037/a0027615>
- Bird, A. (2001). Molecular biology. Methylation talk between histones and DNA. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5549), 2113-2115. <https://doi.org/10.1126/science.1066726>
- Biyong, E. F., Tremblay, C., Leclerc, M., Caron, V., Alfos, S., Helbling, J.-C., Rodriguez, L., Pernet, V., Bennett, D. A., Pallet, V., & Calon, F. (2021). Role of Retinoid X Receptors (RXRs) and dietary vitamin A in Alzheimer's disease : Evidence from clinicopathological and preclinical studies. *Neurobiology of Disease*, 161, 105542. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105542>
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain : An update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194-202. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006>
- Bland, A. R., Roiser, J. P., Mehta, M. A., Schei, T., Boland, H., Campbell-Meiklejohn, D. K., Emsley, R. A., Munafò, M. R., Penton-Voak, I. S., Seara-Cardoso, A., Viding, E., Voon, V., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., & Elliott, R. (2016). EMOTICOM : A Neuropsychological Test Battery to Evaluate Emotion, Motivation, Impulsivity, and Social Cognition. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 25. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00025>
- Blaner, W. S. (2019). Vitamin A signaling and homeostasis in obesity, diabetes, and metabolic disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 197, 153-178. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.01.006>
- Blomhoff, R., & Blomhoff, H. K. (2006). Overview of retinoid metabolism and function. *Journal of Neurobiology*, 66(7), 606-630. <https://doi.org/10.1002/neu.20242>
- Blomhoff, R., Berg, T., & Norum, K. R. (1988). Distribution of retinol in rat liver cells : Effect of age, sex and nutritional status. *The British Journal of Nutrition*, 60(2), 233-239. <https://doi.org/10.1079/bjn19880095>

- Boberg, J. (1972). Heparin-released blood plasma lipoprotein lipase activity in patients with hyperlipoproteinemia. *Acta Medica Scandinavica*, 191(1-2), 97-102.
- Bohn, T., Hellman-Regen, J., De Lera, A. R., Böhm, V., & Rühl, R. (2023). Human nutritional relevance and suggested nutritional guidelines for vitamin A5/X and provitamin A5/X. *Nutrition & Metabolism*, 20(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12986-023-00750-3>
- Bonhomme, D., Alfos, S., Webster, S. P., Wolff, M., Pallet, V., & Touyarot, K. (2019). Vitamin A deficiency impairs contextual fear memory in rats : Abnormalities in the glucocorticoid pathway. *Journal of Neuroendocrinology*, 31(11), e12802. <https://doi.org/10.1111/jne.12802>
- Bonhomme, D., Minni, A. M., Alfos, S., Roux, P., Richard, E., Higuieret, P., Moisan, M.-P., Pallet, V., & Touyarot, K. (2014b). Vitamin A status regulates glucocorticoid availability in Wistar rats : Consequences on cognitive functions and hippocampal neurogenesis? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00020>
- Bonhomme, D., Pallet, V., Dominguez, G., Servant, L., Henkous, N., Lafenêtre, P., Higuieret, P., Béracochéa, D., & Touyarot, K. (2014a). Retinoic acid modulates intrahippocampal levels of corticosterone in middle-aged mice : Consequences on hippocampal plasticity and contextual memory. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00006>
- Bonnavion, P., Fernández, E. P., Varin, C., & de Kerchove d'Exaerde, A. (2019). It takes two to tango : Dorsal direct and indirect pathways orchestration of motor learning and behavioral flexibility. *Neurochemistry International*, 124, 200-214. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.01.009>
- Bonnet, E., Touyarot, K., Alfos, S., Pallet, V., Higuieret, P., & Abrous, D. N. (2008). Retinoic Acid Restores Adult Hippocampal Neurogenesis and Reverses Spatial Memory Deficit in Vitamin A Deprived Rats. *PLoS ONE*, 3(10), e3487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003487>
- Borel, P. (2003). Factors Affecting Intestinal Absorption of Highly Lipophilic Food Microconstituents (Fat-Soluble Vitamins, Carotenoids and Phytosterols). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 41(8). <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.151>
- Borel, P. (2012). Exploration du statut vitaminique A. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 47(6), 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2012.10.001>
- Borel, P., & Desmarchelier, C. (2017). Genetic Variations Associated with Vitamin A Status and Vitamin A Bioavailability. *Nutrients*, 9(3), 246. <https://doi.org/10.3390/nu9030246>
- Borel, P., Desmarchelier, C., Nowicki, M., & Bott, R. (2015). A Combination of Single-Nucleotide Polymorphisms Is Associated with Interindividual Variability in Dietary β -Carotene Bioavailability in Healthy Men. *The Journal of Nutrition*, 145(8), 1740-1747. <https://doi.org/10.3945/jn.115.212837>
- Borel, P., Grolier, P., Mekki, N., Boirie, Y., Rochette, Y., Le Roy, B., Alexandre-Gouabau, M. C., Lairon, D., & Azais-Braesco, V. (1998). Low and high responders to pharmacological doses of beta-carotene : Proportion in the population, mechanisms involved and consequences on beta-carotene metabolism. *Journal of Lipid Research*, 39(11), 2250-2260.
- Borel, P., Moussa, M., Reboul, E., Lyan, B., Defoort, C., Vincent-Baudry, S., Maillot, M., Gastaldi, M., Darmon, M., Portugal, H., Planells, R., & Lairon, D. (2007). Human plasma levels of vitamin E and carotenoids are associated with genetic polymorphisms in genes involved in lipid metabolism. *The Journal of Nutrition*, 137(12), 2653-2659. <https://doi.org/10.1093/jn/137.12.2653>
- Borel, P., Troadec, R., Damiani, M., Halimi, C., Nowicki, M., Guichard, P., Margier, M., Astier, J., Grino, M., Reboul, E., & Landrier, J. (2021). β -Carotene Bioavailability and Conversion Efficiency Are Significantly Affected by Sex in Rats : First Observation Suggesting a Possible Hormetic Regulation of Vitamin A Metabolism in Female Rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(22), 2100650. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100650>
- Borel, P., Troadec, R., Damiani, M., Halimi, C., Nowicki, M., Guichard, P., Couturier, C., Margier, M.,

- Mounien, L., Grino, M., Reboul, E., Landrier, J.-F., & Desmarchelier, C. (2022). Vitamin A deficiency during the perinatal period induces changes in vitamin A metabolism in the offspring. The regulation of intestinal vitamin A metabolism via ISX occurs only in male rats severely vitamin A-deficient. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03019-2>
- Botvinick, M. M., Huffstetler, S., & McGuire, J. T. (2009). Effort discounting in human nucleus accumbens. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 9(1), 16-27. <https://doi.org/10.3758/CABN.9.1.16>
- Breithaupt, D. E., & Bamedi, A. (2001). Carotenoid Esters in Vegetables and Fruits : A Screening with Emphasis on β -Cryptoxanthin Esters. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(4), 2064-2070. <https://doi.org/10.1021/jf001276t>
- Brenner, S., Hessler Brookes, M. C., & Roberts, L. J. (1942). The Relation of Liver Stores to the Occurrence of Early Signs of Vitamin A Deficiency in the White Rat : One Figure. *The Journal of Nutrition*, 23(5), 459-471. <https://doi.org/10.1093/jn/23.5.459>
- Bress, J. N., Foti, D., Kotov, R., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2013). Blunted neural response to rewards prospectively predicts depression in adolescent girls. *Psychophysiology*, 50(1), 74-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01485.x>
- Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2011). Dopamine in motivational control : Rewarding, aversive, and alerting.
- Broos, N., Schmaal, L., Wiskerke, J., Kosteljik, L., Lam, T., Stoop, N., Weierink, L., Ham, J., de Geus, E. J. C., Schoffeleers, A. N. M., van den Brink, W., Veltman, D. J., de Vries, T. J., Pattij, T., & Goudriaan, A. E. (2012). The Relationship between Impulsive Choice and Impulsive Action : A Cross-Species Translational Study. *PLoS ONE*, 7(5), e36781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036781>
- Brown, H. D., McCutcheon, J. E., Cone, J. J., Ragozzino, M. E., & Roitman, M. F. (2011). Primary food reward and reward-predictive stimuli evoke different patterns of phasic dopamine signaling throughout the striatum. *The European Journal of Neuroscience*, 34(12), 1997-2006. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07914.x>
- Brtko, J., Rock, E., Nezbedova, P., Krizanova, O., Dvorcakova, M., Minet-Quinard, R., Farges, M.-C., Ribalta, J., Winklhofer-Roob, B. M., Vasson, M.-P., & Macejova, D. (2007). Age-related change in the retinoid X receptor beta gene expression in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers : Effect of 13-cis retinoic acid supplementation. *Mechanisms of Ageing and Development*, 128(11-12), 594-600. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2007.08.005>
- Bryce, C. A., & Floresco, S. B. (2016). Perturbations in Effort-Related Decision-Making Driven by Acute Stress and Corticotropin-Releasing Factor. *Neuropsychopharmacology*, 41(8), 2147-2159. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.15>
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Li, R., Ansari, M. S., Baldwin, R. M., Schwartzman, A. N., Shelby, E. S., Smith, C. E., Kessler, R. M., & Zald, D. H. (2010). Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science (New York, N.Y.)*, 329(5991), 532. <https://doi.org/10.1126/science.1185778>
- Burdick, K. E., Braga, R. J., Gopin, C. B., & Malhotra, A. K. (2014). Dopaminergic influences on emotional decision making in euthymic bipolar patients. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(2), 274-282. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.177>
- Burke, D. A., Rotstein, H. G., & Alvarez, V. A. (2018). Striatal local circuitry : A new framework for lateral inhibition.
- Burke, W. J., Kumar, V. B., Pandey, N., Panneton, W. M., Gan, Q., Franko, M. W., O'Dell, M., Li, S. W., Pan, Y., Chung, H. D., & Galvin, J. E. (2008). Aggregation of alpha-synuclein by DOPAL, the monoamine oxidase metabolite of dopamine. *Acta Neuropathologica*, 115(2), 193-203. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0303-9>

- Bushue, N., & Wan, Y.-J. Y. (2010). Retinoid pathway and cancer therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(13), 1285-1298. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.07.003>
- Bye, C. R., Thompson, L. H., & Parish, C. L. (2012). Birth dating of midbrain dopamine neurons identifies A9 enriched tissue for transplantation into parkinsonian mice. *Experimental Neurology*, 236(1), 58-68. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.04.002>

C

- Cacciapaglia, F., Sadoris, M. P., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2012). Differential dopamine release dynamics in the nucleus accumbens core and shell track distinct aspects of goal-directed behavior for sucrose. *Neuropharmacology*, 62(5), 2050-2056. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.12.027>
- Cachope, R., Mateo, Y., Mathur, B. N., Irving, J., Wang, H.-L., Morales, M., Lovinger, D. M., & Cheer, J. F. (2012). Selective activation of cholinergic interneurons enhances accumbal phasic dopamine release: Setting the tone for reward processing. *Cell Reports*, 2(1), 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.05.011>
- Cagniard, B., Balsam, P. D., Brunner, D., & Zhuang, X. (2006a). Mice with Chronically Elevated Dopamine Exhibit Enhanced Motivation, but not Learning, for a Food Reward. *Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1362-1370. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300966>
- Cagniard, B., Beeler, J. A., Britt, J. P., McGehee, D. S., Marinelli, M., & Zhuang, X. (2006b). Dopamine Scales Performance in the Absence of New Learning. *Neuron*, 51(5), 541-547. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.07.026>
- Carazo, A., Macáková, K., Matoušová, K., Krčmová, L. K., Protti, M., & Mladěnka, P. (2021). Vitamin A Update : Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients*, 13(5), 1703. <https://doi.org/10.3390/nu13051703>
- Cardinal, R. N., & 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 Neuroscience*, 6, 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-6-37>
- Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Sugathapala, C. L., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2001). Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. 292.
- Carmona, S., Hoekzema, E., Ramos-Quiroga, J. A., Richarte, V., Canals, C., Bosch, R., Rovira, M., Soliva, J. C., Bulbena, A., Tobeña, A., Casas, M., & Vilarroya, O. (2012). Response inhibition and reward anticipation in medication-naïve adults with attention-deficit/hyperactivity disorder : A within-subject case-control neuroimaging study. *Human Brain Mapping*, 33(10), 2350-2361. <https://doi.org/10.1002/hbm.21368>
- Carmona-Mora, P., Encina, C. A., Canales, C. P., Cao, L., Molina, J., Kairath, P., Young, J. I., & Walz, K. (2010). Functional and cellular characterization of human Retinoic Acid Induced 1 (RAI1) mutations associated with Smith-Magenis Syndrome. *BMC Molecular Biology*, 11, 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2199-11-63>
- Carpenter, A. C., Saborido, T. P., & Stanwood, G. D. (2012). Development of hyperactivity and anxiety responses in dopamine transporter-deficient mice. *Developmental Neuroscience*, 34(2-3), 250-257. <https://doi.org/10.1159/000336824>
- Carta, M., Stancampiano, R., Tronci, E., Collu, M., Usiello, A., Morelli, M., & Fadda, F. (2006). Vitamin A deficiency induces motor impairments and striatal cholinergic dysfunction in rats. *Neuroscience*, 139(4), 1163-1172. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.01.027>
- Carvalho, O., & Gonçalves, C. (2014). Retinol and retinyl palmitate in fetal mice liver : Sexual dimorphism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 27(1-2). <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0114>
- Caseras, X., Lawrence, N. S., Murphy, K., Wise, R. G., & Phillips, M. L. (2013). Ventral striatum activity in response to reward : Differences between bipolar I and II disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 170(5), 533-541. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020169>

- Casey, J., Kawaguchi, R., Morrissey, M., Sun, H., McGettigan, P., Nielsen, J. E., Conroy, J., Regan, R., Kenny, E., Cormican, P., Morris, D. W., Tormey, P., Chróinín, M. N., Kennedy, B. N., Lynch, S., Green, A., & Ennis, S. (2011). First implication of STRA6 mutations in isolated anophthalmia, microphthalmia, and coloboma : A new dimension to the STRA6 phenotype. *Human Mutation*, 32(12), 1417-1426. <https://doi.org/10.1002/humu.21590>
- Casey, K. F., Benkelfat, C., Cherkasova, M. V., Baker, G. B., Dagher, A., & Leyton, M. (2014). Reduced dopamine response to amphetamine in subjects at ultra-high risk for addiction. *Biological Psychiatry*, 76(1), 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.033>
- Castle, D. J., Wessely, S., & Murray, R. M. (1993). Sex and schizophrenia : Effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 162, 658-664. <https://doi.org/10.1192/bjp.162.5.658>
- Castro, D. S., Hermanson, E., Joseph, B., Wallén, A., Aarnisalo, P., Heller, A., & Perlmann, T. (2001). Induction of cell cycle arrest and morphological differentiation by Nurr1 and retinoids in dopamine MN9D cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(46), 43277-43284. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107013200>
- Caul, W. F., & Brindle, N. A. (2001). Schedule-dependent effects of haloperidol and amphetamine : Multiple-schedule task shows within-subject effects. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 68(1), 53-63. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(00\)00431-7](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(00)00431-7)
- Cecerska-Heryć, E., Polikowska, A., Serwin, N., Roszak, M., Grygorcewicz, B., Heryć, R., Michalczyk, A., & Dołęgowska, B. (2022). Importance of oxidative stress in the pathogenesis, diagnosis, and monitoring of patients with neuropsychiatric disorders, a review. *Neurochemistry International*, 153, 105269. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105269>
- Chambon, P. (1996). A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 10(9), 940-954.
- Chatzi, C., Brade, T., & Duester, G. (2011). Retinoic Acid Functions as a Key GABAergic Differentiation Signal in the Basal Ganglia. *PLoS Biology*, 9(4), e1000609. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000609>
- Chen, J., Song, J., Yuan, P., Tian, Q., Ji, Y., Ren-Patterson, R., Liu, G., Sei, Y., & Weinberger, D. R. (2011). Orientation and cellular distribution of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in cortical neurons : Implications for drug development. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(40), 34752-34760. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.262790>
- Chen, L., Lau, A. G., & Sarti, F. (2014). Synaptic retinoic acid signaling and homeostatic synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 78, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.12.004>
- Chevallier, C., Grèzes, J., Molesworth, C., Berthoz, S., & Happé, F. (2012). Brief Report : Selective Social Anhedonia in High Functioning Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(7), 1504-1509. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1364-0>
- Chiang, M. Y., Misner, D., Kempermann, G., Schikorski, T., Giguère, V., Sucov, H. M., Gage, F. H., Stevens, C. F., & Evans, R. M. (1998). An essential role for retinoid receptors RARbeta and RXRgamma in long-term potentiation and depression. *Neuron*, 21(6), 1353-1361. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80654-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80654-6)
- Cho, Y. M., Youn, B.-S., Lee, H., Lee, N., Min, S.-S., Kwak, S. H., Lee, H. K., & Park, K. S. (2006). Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(11), 2457-2461. <https://doi.org/10.2337/dc06-0360>
- Chong, T. T.-J. (2018). Updating the role of dopamine in human motivation and apathy. *Current Opinion in Behavioral Sciences*.
- Chong, T. T.-J., & Husain, M. (2016). The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy. In *Progress in Brain Research* (Vol. 229, p. 389-426). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.05.007>

- Chong, T. T.-J., Apps, M., Giehl, K., Sillence, A., Grima, L. L., & Husain, M. (2017). Neurocomputational mechanisms underlying subjective valuation of effort costs. *PLoS Biology*, 15(2), e1002598. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002598>
- Chong, T. T.-J., Bonnelle, V., & Husain, M. (2016). Quantifying motivation with effort-based decision-making paradigms in health and disease. *Progress in Brain Research*, 229, 71-100. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.05.002>
- Christakou, A., Brammer, M., & Rubia, K. (2011). Maturation of limbic corticostriatal activation and connectivity associated with developmental changes in temporal discounting. *NeuroImage*, 54(2), 1344-1354. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.067>
- Chrysafi, M., Jacovides, C., Papadopoulou, S. K., Psara, E., Vorvolakos, T., Antonopoulou, M., Dakanalis, A., Martin, M., Voulgaridou, G., Pritsa, A., Mentzelou, M., & Giaginis, C. (2024). The Potential Effects of the Ketogenic Diet in the Prevention and Co-Treatment of Stress, Anxiety, Depression, Schizophrenia, and Bipolar Disorder : From the Basic Research to the Clinical Practice. *Nutrients*, 16(11), 1546. <https://doi.org/10.3390/nu16111546>
- Cinque, S., Zoratto, F., Poggi, A., Leo, D., Cerniglia, L., Cimino, S., Tambelli, R., Alleva, E., Gainetdinov, R. R., Laviola, G., & Adriani, W. (2018). Behavioral Phenotyping of Dopamine Transporter Knockout Rats : Compulsive Traits, Motor Stereotypies, and Anhedonia. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 43. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00043>
- Clagett-Dame, M., & Knutson, D. (2011). Vitamin A in Reproduction and Development. *Nutrients*, 3(4), 385-428. <https://doi.org/10.3390/nu3040385>
- Clugston, R. D., & Blaner, W. S. (2012). The Adverse Effects of Alcohol on Vitamin A Metabolism. *Nutrients*, 4(5), 356-371. <https://doi.org/10.3390/nu4050356>
- Cocco, S., Diaz, G., Stancampiano, R., Diana, A., Carta, M., Curreli, R., Sarais, L., & Fadda, F. (2002). Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairment in rats. *Neuroscience*, 115(2), 475-482. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00423-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00423-2)
- Cole, B. J., & Robbins, T. W. (1989). Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats : Implications for theories of selective attention and arousal. *Behavioural Brain Research*, 33(2), 165-179. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(89\)80048-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(89)80048-8)
- Collins, A. G. E., & Frank, M. J. (2016). Surprise ! Dopamine signals mix action, value and error. *Nature Neuroscience*, 19(1), 3-5. <https://doi.org/10.1038/nn.4207>
- Collins, A. L., Aitken, T. J., Greenfield, V. Y., Ostlund, S. B., & Wassum, K. M. (2016). Nucleus Accumbens Acetylcholine Receptors Modulate Dopamine and Motivation. *Neuropsychopharmacology*, 41(12), 2830-2838. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.81>
- Collins, A. L., Aitken, T. J., Huang, I.-W., Shieh, C., Greenfield, V. Y., Monbouquette, H. G., Ostlund, S. B., & Wassum, K. M. (2019). Nucleus Accumbens Cholinergic Interneurons Oppose Cue-Motivated Behavior. *Biological Psychiatry*, 86(5), 388-396. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.02.014>
- Conklin, S. M., Runyan, C. A., Leonard, S., Reddy, R. D., Muldoon, M. F., & Yao, J. K. (2010). Age-related changes of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the anterior cingulate cortex of individuals with major depressive disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 82(2-3), 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.12.002>
- Corcoran, J., So, P. L., & Maden, M. (2002). Absence of retinoids can induce motoneuron disease in the adult rat and a retinoid defect is present in motoneuron disease patients. *Journal of Cell Science*, 115(Pt 24), 4735-4741. <https://doi.org/10.1242/jcs.00169>
- Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., O'Keefe, J. H., & Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet : Health implications for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(2), 341-354. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>

- Croxson, P. L., Walton, M. E., O'Reilly, J. X., Behrens, T. E. J., & Rushworth, M. F. S. (2009). Effort-Based Cost–Benefit Valuation and the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, 29(14), 4531-4541. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4515-08.2009>
- Cuffe, S. P., Moore, C. G., & McKeown, R. E. (2005). Prevalence and correlates of ADHD symptoms in the national health interview survey. *Journal of Attention Disorders*, 9(2), 392-401. <https://doi.org/10.1177/1087054705280413>
- Custom DIO Vectors | Applied Biological Materials Inc. <https://www.abmgood.com/Custom-DIO-Vectors.html>

D

- D'Ambrosio, D. N., Clugston, R. D., & Blaner, W. S. (2011). Vitamin A metabolism: An update. *Nutrients*, 3(1), 63-103. <https://doi.org/10.3390/nu3010063>
- Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2017). Fractionating impulsivity: Neuropsychiatric implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(3), 158-171. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.8>
- Dalley, J. W., & Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*, 215, 42-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, 69(4), 680-694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- Damiano, C. R., Aloji, J., Treadway, M., Bodfish, J. W., & Dichter, G. S. (2012). Adults with autism spectrum disorders exhibit decreased sensitivity to reward parameters when making effort-based decisions. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 4(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-4-13>
- Daruna, J. H., & Barnes, P. A. (1993). A neurodevelopmental view of impulsivity. In W. G. McCown, J. L. Johnson, & M. B. Shure (Eds.), *The impulsive client: Theory, research, and treatment* (pp. 23–37). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/10500-002>
- Davis, G. L., Stewart, A., Stanwood, G. D., Gowrishankar, R., Hahn, M. K., & Blakely, R. D. (2018). Functional coding variation in the presynaptic dopamine transporter associated with neuropsychiatric disorders drives enhanced motivation and context-dependent impulsivity in mice. *Behavioural Brain Research*, 337, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.043>
- Dawson, H. D., Li, N. Q., DeCicco, K. L., Nibert, J. A., & Ross, A. C. (1999). Chronic marginal vitamin A status reduces natural killer cell number and function in aging Lewis rats. *The Journal of Nutrition*, 129(8), 1510-1517. <https://doi.org/10.1093/jn/129.8.1510>
- Dawson, H. D., Yamamoto, Y., Zolfaghari, R., Rosales, F. J., Dietz, J., Shimada, T., Li, N., & Ross, A. C. (2000). Regulation of hepatic vitamin A storage in a rat model of controlled vitamin A status during aging. *The Journal of Nutrition*, 130(5), 1280-1286. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1280>
- De Almeida, N. R., & Conda-Sheridan, M. (2019). A review of the molecular design and biological activities of RXR agonists. *Medicinal Research Reviews*, 39(4), 1372-1397. <https://doi.org/10.1002/med.21578>
- De Mei, C., Ramos, M., Iitaka, C., & Borrelli, E. (2009). Getting specialized: Presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.002>
- De Pee, S., & Dary, O. (2002). Biochemical indicators of vitamin A deficiency: Serum retinol and serum retinol binding protein. *The Journal of Nutrition*, 132(9 Suppl), 2895S-2901S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.9.2895S>
- Del Carlo, A., Benvenuti, M., Fornaro, M., Toni, C., Rizzato, S., Swann, A. C., Dell'Osso, L., & Perugi, G. (2012). Different measures of impulsivity in patients with anxiety disorders: A case control study. *Psychiatry Research*, 197(3), 231-236.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.09.020>

- Denk, F., Walton, M. E., Jennings, K. A., Sharp, T., Rushworth, M. F. S., & Bannerman, D. M. (2005). Differential involvement of serotonin and dopamine systems in cost-benefit decisions about delay or effort. *Psychopharmacology*, 179(3), 587-596. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2059-4>
- Deutch, A. Y., Colbran, R. J., & Winder, D. J. (2016). Striatal plasticity and medium spiny neuron dendritic remodeling in parkinsonism.
- Dichter, G. S., Damiano, C. A., & Allen, J. A. (2012). Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes : Animal models and clinical findings.
- Dickinson, A., Balleine, B. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior* 22, 1–18. <https://doi.org/10.3758/BF03199951>
- Dieterich, A., Liu, T., & Samuels, B. A. (2021). Chronic non-discriminatory social defeat stress reduces effort-related motivated behaviors in male and female mice. *Translational Psychiatry*, 11(1), 125. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01250-9>
- Dollé, P., Fraulob, V., KaNSTer, P., & Chambon, P. (1994). Developmental expression of murine retinoid X receptor (RXR) genes. *Mechanisms of Development*, 45(2), 91-104. [https://doi.org/10.1016/0925-4773\(94\)90023-X](https://doi.org/10.1016/0925-4773(94)90023-X)
- Dollé, P., Ruberte, E., Leroy, P., Morriss-Kay, G., & Chambon, P. (1990). Retinoic acid receptors and cellular retinoid binding proteins. I. A systematic study of their differential pattern of transcription during mouse organogenesis. *Development (Cambridge, England)*, 110(4), 1133-1151. <https://doi.org/10.1242/dev.110.4.1133>
- Dong, J., Li, S., Mo, J.-L., Cai, H.-B., & Le, W.-D. (2016). Nurr1-Based Therapies for Parkinson's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 22(5), 351-359. <https://doi.org/10.1111/cns.12536>
- Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., Rauch, S. L., Madras, B. K., & Fischman, A. J. (1999a). Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, 354(9196), 2132-2133. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04030-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04030-1)
- Dougherty, D. M., Bjork, J. M., Huckabee, H. C., Moeller, F. G., & Swann, A. C. (1999b). Laboratory measures of aggression and impulsivity in women with borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 85(3), 315-326. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(99\)00011-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(99)00011-6)
- Dowd, E. C., & Barch, D. M. (2012). Pavlovian Reward Prediction and Receipt in Schizophrenia : Relationship to Anhedonia. *PLoS ONE*, 7(5), e35622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035622>
- Ducrocq, F., Walle, R., Contini, A., Oummadi, A., Caraballo, B., Van Der Veldt, S., Boyer, M.-L., Aby, F., Tolentino-Cortez, T., Helbling, J.-C., Martine, L., Grégoire, S., Cabaret, S., Vancassel, S., Layé, S., Kang, J. X., Fioramonti, X., Berdeaux, O., Barreda-Gómez, G., ... Trifilieff, P. (2020). Causal Link between n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency and Motivation Deficits. *Cell Metabolism*, 31(4), 755-772.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.02.012>
- Dumetz, F., Buré, C., Alfos, S., Bonneu, M., Richard, E., Touyarot, K., Marie, A., Schmitter, J.-M., Bosch-Bouju, C., & Pallet, V. (2020a). Normalization of hippocampal retinoic acid level corrects age-related memory deficits in rats. *Neurobiology of Aging*, 85, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.016>
- Dumetz, F., Ginieis, R., Bure, C., Marie, A., Alfos, S., Pallet, V., & Bosch-Bouju, C. (2020b). Neuronal morphology and synaptic plasticity in the hippocampus of vitamin A deficient rats. *Nutritional Neuroscience*, 25(4), 779-790. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1809877>
- Dupé, V., Matt, N., Garnier, J.-M., Chambon, P., Mark, M., & Ghyselinck, N. B. (2003). A newborn lethal defect due to inactivation of retinaldehyde dehydrogenase type 3 is prevented by maternal retinoic acid treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

United States of America, 100(24), 14036-14041. <https://doi.org/10.1073/pnas.2336223100>

Dykman, R. A., Ackerman, P. T., & Oglesby, D. M. (1979). Selective and sustained attention in hyperactive, learning-disabled, and normal boys. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 167(5), 288-297. <https://doi.org/10.1097/00005053-197905000-00005>

E

Eagle, D. M., & Baunez, C. (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(1-3), 50-72. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.003>

EFSA (2012a). Re-evaluation of mixed carotenes (E 160a (i)) and β -carotene (E 160a (ii)) as food additives. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2593>

EFSA (2012b). Statement of the safety of β -carotene use in heavy smokers. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2953>

Eisenhofer, G., Kopin, I. J., & Goldstein, D. S. (2004). Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological Reviews*, 56(3), 331-349. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.1>

El-Khateeb, M., Khader, Y., Batieha, A., Jaddou, H., Hyassat, D., Belbisi, A., & Ajlouni, K. (2014). Vitamin B12 Deficiency in Jordan: A Population-Based Study. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 64(2), 101-105. <https://doi.org/10.1159/000355440>

Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C. S., Wang, C., Yasamy, M. T., & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 5(3), 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>

Enderlin, V., Alfos, S., Pallet, V., Garcin, H., Azais-Braesco, V., Jaffard, R., & Higuieret, P. (1997a). Aging decreases the abundance of retinoic acid (RAR) and triiodothyronine (TR) nuclear receptor mRNA in rat brain: Effect of the administration of retinoids. *FEBS Letters*, 412(3), 629-632. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(97\)00845-4](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(97)00845-4)

Enderlin, V., Pallet, V., Alfos, S., Dargelos, E., Jaffard, R., Garcin, H., & Higuieret, P. (1997b). Age-related decreases in mRNA for brain nuclear receptors and target genes are reversed by retinoic acid treatment. *Neuroscience Letters*, 229(2), 125-129. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(97\)00424-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)00424-2)

Engle-Stone, R., Haskell, M. J., Nankap, M., Ndjebayi, A. O., & Brown, K. H. (2014). Breast milk retinol and plasma retinol-binding protein concentrations provide similar estimates of vitamin A deficiency prevalence and identify similar risk groups among women in Cameroon but breast milk retinol underestimates the prevalence of deficiency among young children. *The Journal of Nutrition*, 144(2), 209-217. <https://doi.org/10.3945/jn.113.179788>

Eppinger, B., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D. (2012). Reduced sensitivity to immediate reward during decision-making in older than younger adults. *PloS One*, 7(5), e36953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036953>

Epstein, J., & Silbersweig, D. (2016). The Neuropsychiatric Spectrum of Motivational Disorders. *Focus*, 14(4), 499-509. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.140401>

Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., Hochberg, H., Murrough, J., Strohmayr, E., Stern, E., & Silbersweig, D. A. (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1784-1790. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.10.1784>

Eshel, N., Touponse, G. C., Wang, A. R., Osterman, A. K., Shank, A. N., Groome, A. M., Taniguchi, L., Cardozo Pinto, D. F., Tucciarone, J., Bentzley, B. S., & Malenka, R. C. (2024). Striatal dopamine integrates cost, benefit, and motivation. *Neuron*, 112(3), 500-514.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.10.038>

- Esteves, M., Cristóvão, A. C., Saraiva, T., Rocha, S. M., Baltazar, G., Ferreira, L., & Bernardino, L. (2015). Retinoic acid-loaded polymeric nanoparticles induce neuroprotection in a mouse model for Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 20. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00020>
- Etchamendy, N., Enderlin, V., Marighetto, A., Pallet, V., Higuieret, P., & Jaffard, R. (2003). Vitamin A deficiency and relational memory deficit in adult mice : Relationships with changes in brain retinoid signalling. *Behavioural Brain Research*, 145(1-2), 37-49. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(03\)00099-8](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(03)00099-8)
- Etchamendy, N., Enderlin, V., Marighetto, A., Vouimba, R.-M., Pallet, V., Jaffard, R., & Higuieret, P. (2001). Alleviation of a Selective Age-Related Relational Memory Deficit in Mice by Pharmacologically Induced Normalization of Brain Retinoid Signaling. *The Journal of Neuroscience*, 21(16), 6423-6429. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-16-06423.2001>
- Evans, R. M. (2005). The nuclear receptor superfamily : A rosetta stone for physiology. *Molecular Endocrinology* (Baltimore, Md.), 19(6), 1429-1438. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0046>
- Exley, R., & Cragg, S. J. (2008). Presynaptic nicotinic receptors : A dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *British Journal of Pharmacology*, 153 Suppl 1(Suppl 1), S283-297. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707510>
- Eysenck, S.B.G., and Eysenck, H.J. (1975). *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire* (London: Hodder & Stoughton).

F

-
- Falco, M., Amabile, S., & Acquaviva, F. (2017). RAI1 gene mutations : Mechanisms of Smith-Magenis syndrome. *The Application of Clinical Genetics*, 10, 85-94. <https://doi.org/10.2147/TACG.S128455>
- Faure, H., Preziosi, P., Roussel, A.-M., Bertrais, S., Galan, P., Hercberg, S., & Favier, A. (2006). Factors influencing blood concentration of retinol, α -tocopherol, vitamin C, and β -carotene in the French participants of the SU.VI.MAX trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(6), 706-717. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602372>
- Feat, C., Pallet, V., Boucheron, C., Higuieret, D., Alfos, S., Letenneur, L., Dartigues, J. F., & Higuieret, P. (2005). Aging affects the retinoic acid and the triiodothyronine nuclear receptor mRNA expression in human peripheral blood mononuclear cells. *European Journal of Endocrinology*, 152(3), 449-458. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01858>
- Feng, J., Chen, J., Yan, J., Jones, I. R., Craddock, N., Cook, E. H., Goldman, D., Heston, L. L., & Sommer, S. S. (2005). Structural variants in the retinoid receptor genes in patients with schizophrenia and other psychiatric diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 133B(1), 50-53. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30113>
- Ferrucci, L., Perry, J. R. B., Matteini, A., Perola, M., Tanaka, T., Silander, K., Rice, N., Melzer, D., Murray, A., Cluett, C., Fried, L. P., Albanes, D., Corsi, A.-M., Cherubini, A., Guralnik, J., Bandinelli, S., Singleton, A., Virtamo, J., Walston, J., ... Frayling, T. M. (2009). Common variation in the beta-carotene 15,15'-monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids : A genome-wide association study. *American Journal of Human Genetics*, 84(2), 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.12.019>
- Fervaha, G., Graff-Guerrero, A., Zakzanis, K. K., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2013). Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *Journal of Psychiatric Research*, 47(11), 1590-1596. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.003>
- Fischer, J. F., & Cho, A. K. (1979). Chemical release of dopamine from striatal homogenates : Evidence for an exchange diffusion model. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 208(2), 203-209.
- Fletcher, K., Parker, G., & Manicavasagar, V. (2013). Behavioral Activation System (BAS) differences in bipolar I and II disorder. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 121-128.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.061>

- Flores, C. (2011). Role of netrin-1 in the organization and function of the mesocorticolimbic dopamine system. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 36(5), 296-310. <https://doi.org/10.1503/jpn.100171>
- Floresco, S. B. (2015). The Nucleus Accumbens : An Interface Between Cognition, Emotion, and Action. *Annual Review of Psychology*, 66(1), 25-52. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115159>
- Fombonne, E. (2005). The Changing Epidemiology of Autism. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 18(4), 281-294. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2005.00266.x>
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 65(6), 591-598. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7203>
- Ford, C. P. (2014). The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. *Neuroscience*, 282, 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.025>
- Froehlich, T. E., Lanphear, B. P., Epstein, J. N., Barbaresi, W. J., Katusic, S. K., & Kahn, R. S. (2007). Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(9), 857-864. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.9.857>
- Fujita, M., Shell-Duncan, B., Ndemwa, P., Brindle, E., Lo, Y., Kombe, Y., & O'connor, K. (2011). Vitamin A dynamics in breastmilk and liver stores : A life history perspective. *American Journal of Human Biology*, 23(5), 664-673. <https://doi.org/10.1002/ajhb.21195>
- Fujiyama, F., Sohn, J., Nakano, T., Furuta, T., Nakamura, K. C., Matsuda, W., & Kaneko, T. (2011). Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons : A single neuron-tracing study using a viral vector. *The European Journal of Neuroscience*, 33(4), 668-677. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07564.x>
- Fusar-Poli, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2013). Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II : Meta-analysis of [(18)F]/[(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 33-42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr180>

G

- Gadow, K. D., Devinent, C. J., Olvet, D. M., Pisarevskaya, V., & Hatchwell, E. (2010). Association of DRD4 polymorphism with severity of oppositional defiant disorder, separation anxiety disorder and repetitive behaviors in children with autism spectrum disorder. *The European Journal of Neuroscience*, 32(6), 1058-1065. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07382.x>
- Gagnon, D., Petryszyn, S., Sanchez, M. G., Bories, C., Beaulieu, J. M., De Koninck, Y., Parent, A., & Parent, M. (2017). Striatal Neurons Expressing D1 and D2 Receptors are Morphologically Distinct and Differently Affected by Dopamine Denervation in Mice. *Scientific Reports*, 7, 41432. <https://doi.org/10.1038/srep41432>
- Gallo, E. F., Meszaros, J., Sherman, J. D., Chohan, M. O., Teboul, E., Choi, C. S., Moore, H., Javitch, J. A., & Kellendonk, C. (2018). Accumbens dopamine D2 receptors increase motivation by decreasing inhibitory transmission to the ventral pallidum. *Nature Communications*, 9(1), 1086. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03272-2>
- Galter, D., Buervenich, S., Carmine, A., Anvret, M., & Olson, L. (2003). ALDH1 mRNA : Presence in human dopamine neurons and decreases in substantia nigra in Parkinson's disease and in the ventral tegmental area in schizophrenia. *Neurobiology of Disease*, 14(3), 637-647. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.09.001>
- Gandal, M. J., Zhang, P., Hadjimichael, E., Walker, R. L., Chen, C., Liu, S., Won, H., van Bakel, H., Varghese, M., Wang, Y., Shieh, A. W., Haney, J., Parhami, S., Belmont, J., Kim, M., Moran Losada, P., Khan, Z., Mleczko, J., Xia, Y., ... Geschwind, D. H. (2018). Transcriptome-wide

- isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science (New York, N.Y.)*, 362(6420), eaat8127. <https://doi.org/10.1126/science.aat8127>
- Gangarossa, G., Espallergues, J., de Kerchove d'Exaerde, A., El Mestikawy, S., Gerfen, C. R., Hervé, D., Girault, J.-A., & Valjent, E. (2013a). Distribution and compartmental organization of GABAergic medium-sized spiny neurons in the mouse nucleus accumbens. *Frontiers in Neural Circuits*, 7, 22. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00022>
- Gangarossa, G., Espallergues, J., Maily, P., De Bundel, D., de Kerchove d'Exaerde, A., Hervé, D., Girault, J.-A., Valjent, E., & Krieger, P. (2013b). Spatial distribution of D1R- and D2R-expressing medium-sized spiny neurons differs along the rostro-caudal axis of the mouse dorsal striatum. *Frontiers in Neural Circuits*, 7, 124. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00124>
- Gazala, E., Sarov, B., Hershkovitz, E., Edvardson, S., Sklan, D., Katz, M., Friger, M., & Gorodischer, R. (2003). Retinol concentration in maternal and cord serum : Its relation to birth weight in healthy mother-infant pairs. *Early Human Development*, 71(1), 19-28. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(02\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(02)00096-8)
- Gerfen, C. R. (2000). Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends in Neurosciences*, 23(10 Suppl), S64-70. [https://doi.org/10.1016/s1471-1931\(00\)00019-7](https://doi.org/10.1016/s1471-1931(00)00019-7)
- Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M., & Laudet, V. (2006). Overview of Nomenclature of Nuclear Receptors. *Pharmacological Reviews*, 58(4), 685-704. <https://doi.org/10.1124/pr.58.4.2>
- Ghenimi, N., Beauvieux, M.-C., Biran, M., Pallet, V., Higuere, P., & Gallis, J.-L. (2009). Vitamin A Deficiency in Rats Induces Anatomic and Metabolic Changes Comparable with Those of Neurodegenerative Disorders. *The Journal of Nutrition*, 139(4), 696-702. <https://doi.org/10.3945/jn.108.102988>
- Ghyselinck, N. B., Båvik, C., Sapin, V., Mark, M., Bonnier, D., Hindelang, C., Dierich, A., Nilsson, C. B., Håkansson, H., Sauvant, P., Azaïs-Braesco, V., Frasson, M., Picaud, S., & Chambon, P. (1999). Cellular retinol-binding protein I is essential for vitamin A homeostasis. *The EMBO Journal*, 18(18), 4903-4914. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.18.4903>
- Giguere, V., Ong, E. S., Segui, P., & Evans, R. M. (1987). Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature*, 330(6149), 624-629. <https://doi.org/10.1038/330624a0>
- Gingrich, J. A., & Caron, M. G. (1993). Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 299-321. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.16.030193.001503>
- Ginn, S., & Horder, J. (2012). « One in four » with a mental health problem : The anatomy of a statistic. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 344, e1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.e1302>
- Giros, B., Sokoloff, P., Martres, M. P., Riou, J. F., Emorine, L. J., & Schwartz, J. C. (1989). Alternative splicing directs the expression of two D2 dopamine receptor isoforms. *Nature*, 342(6252), 923-926. <https://doi.org/10.1038/342923a0>
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD : A meta-analytic review. *Human Genetics*, 126(1), 51-90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Glover, J., & Redfearn, E. R. (1954). The mechanism of the transformation of beta-carotene into vitamin A in vivo. *The Biochemical Journal*, 58(331st Meeting), xv-xvi.
- Godino, A., Salery, M., Durand-de Cuttoli, R., Estill, M. S., Holt, L. M., Futamura, R., Browne, C. J., Mews, P., Hamilton, P. J., Neve, R. L., Shen, L., Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2023). Transcriptional control of nucleus accumbens neuronal excitability by retinoid X receptor alpha tunes sensitivity to drug rewards. *Neuron*, 111(9), 1453-1467.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.02.013>
- Goksugur, S. B., Tufan, A. E., Semiz, M., Gunes, C., Bekdas, M., Tosun, M., & Demircioglu, F. (2014). Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 56(4), 515-519.

<https://doi.org/10.1111/ped.12286>

- Gold, J. M., Strauss, G. P., Waltz, J. A., Robinson, B. M., Brown, J. K., & Frank, M. J. (2013). Negative Symptoms of Schizophrenia Are Associated with Abnormal Effort-Cost Computations. *Biological psychiatry*, 74(2), 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.022>
- Gold, J. M., Waltz, J. A., Prentice, K. J., Morris, S. E., & Heerey, E. A. (2008). Reward processing in schizophrenia: A deficit in the representation of value. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 835-847. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn068>
- Goldstein, J. M., & Link, B. G. (1988). Gender and the expression of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 22(2), 141-155. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(88\)90078-7](https://doi.org/10.1016/0022-3956(88)90078-7)
- Goldstein, D. S. (2020). The catecholaldehyde hypothesis: Where MAO fits in. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 127(2), 169-177. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02106-9>
- Goldstein, D. S., Kopin, I. J., & Sharabi, Y. (2014). Catecholamine autotoxicity. Implications for pharmacology and therapeutics of Parkinson disease and related disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 144(3), 268-282. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.06.006>
- Goldstein, D. S., Sullivan, P., Holmes, C., Miller, G. W., Alter, S., Strong, R., Mash, D. C., Kopin, I. J., & Sharabi, Y. (2013). Determinants of buildup of the toxic dopamine metabolite DOPAL in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 126(5), 591-603. <https://doi.org/10.1111/jnc.12345>
- Gonçalves, I., Alves, C. H., Quintela, T., Baltazar, G., Socorro, S., Saraiva, M. J., Abreu, R., & Santos, C. R. A. (2008). Transthyretin is up-regulated by sex hormones in mice liver. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 317(1-2), 137-142. <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9841-2>
- Gonzales, K. K., & Smith, Y. (2015). Cholinergic interneurons in the dorsal and ventral striatum: Anatomical and functional considerations in normal and diseased conditions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1349(1), 1-45. <https://doi.org/10.1111/nyas.12762>
- Goodman, A. B. (1998). Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(13), 7240-7244. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.13.7240>
- Goodman, A. B. (2005). Microarray results suggest altered transport and lowered synthesis of retinoic acid in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 10(7), 620-621. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001668>
- Goodman, T., Crandall, J. E., Nanescu, S. E., Quadro, L., Shearer, K., Ross, A., & McCaffery, P. (2012). Patterning of retinoic acid signaling and cell proliferation in the hippocampus. *Hippocampus*, 22(11), 2171-2183. <https://doi.org/10.1002/hipo.22037>
- Gotlib, I. H., Hamilton, J. P., Cooney, R. E., Singh, M. K., Henry, M. L., & Joormann, J. (2010). Neural processing of reward and loss in girls at risk for major depression. *Archives of General Psychiatry*, 67(4), 380-387. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.13>
- Graveland, G. A., & DiFiglia, M. (1985). The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Research*, 327(1-2), 307-311. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91524-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91524-0)
- Graybiel, A. M., & Ragsdale, C. W. (1978). Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75(11), 5723-5726. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.11.5723>
- Green, S., Walter, P., Kumar, V., Krust, A., Bornert, J. M., Argos, P., & Chambon, P. (1986). Human oestrogen receptor cDNA: Sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature*, 320(6058), 134-139. <https://doi.org/10.1038/320134a0>

- Green, T., Flash, S., & Reiss, A. L. (2019). Sex differences in psychiatric disorders : What we can learn from sex chromosome aneuploidies. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 9-21. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0153-2>
- Guillot, T. S., & Miller, G. W. (2009). Protective actions of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) in monoaminergic neurons. *Molecular Neurobiology*, 39(2), 149-170. <https://doi.org/10.1007/s12035-009-8059-y>
- Guo, M., Zhu, J., Yang, T., Lai, X., Lei, Y., Chen, J., & Li, T. (2019). Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience*, 22(9), 637-647. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1423268>
- Guo, M., Zhu, J., Yang, T., Lai, X., Liu, X., Liu, J., Chen, J., & Li, T. (2018). Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT) : A pilot study. *Brain Research Bulletin*, 137, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.11.001>
- Gustafsson, J.-A. (2016). Historical overview of nuclear receptors. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 157, 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.03.004>

H

- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1).
- Hahn, T., Dresler, T., Ehrlis, A.-C., Plichta, M. M., Heinzl, S., Polak, T., Lesch, K.-P., Breuer, F., Jakob, P. M., & Fallgatter, A. J. (2009). Neural response to reward anticipation is modulated by Gray's impulsivity. *NeuroImage*, 46(4), 1148-1153. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.038>
- Hahn, T., Heinzl, S., Dresler, T., Plichta, M. M., Renner, T. J., Markulin, F., Jakob, P. M., Lesch, K.-P., & Fallgatter, A. J. (2011). Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype. *Human Brain Mapping*, 32(10), 1557-1565. <https://doi.org/10.1002/hbm.21127>
- Håkansson, K., Galdi, S., Hendrick, J., Snyder, G., Greengard, P., & Fisone, G. (2006). Regulation of phosphorylation of the GluR1 AMPA receptor by dopamine D2 receptors. *Journal of Neurochemistry*, 96(2), 482-488. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03558.x>
- Hallett, P. J., Spoelgen, R., Hyman, B. T., Standaert, D. G., & Dunah, A. W. (2006). Dopamine D1 activation potentiates striatal NMDA receptors by tyrosine phosphorylation-dependent subunit trafficking. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(17), 4690-4700. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0792-06.2006>
- Harrison, E. H. (2005). Mechanisms of digestion and absorption of dietary vitamin A. *Annual Review of Nutrition*, 25, 87-103. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.25.050304.092614>
- Harrison, E. H. (2012). Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821(1), 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2011.06.002>
- Hartmann, M. N., Kluge, A., Kalis, A., Mojzisch, A., Tobler, P. N., & Kaiser, S. (2015). Apathy in schizophrenia as a deficit in the generation of options for action. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(2), 309-318. <https://doi.org/10.1037/abn0000048>
- Hauber, W. (2010). Dopamine release in the prefrontal cortex and striatum : Temporal and behavioural aspects. *Pharmacopsychiatry*, 43 Suppl 1, S32-41. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248300>
- Haybaeck, J., Weis, S., Postruznik, M., Miller, C. L., Llenos, I. C., & Dulay, J. R. (2015). Increased expression of retinoic acid-induced gene 1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 279. <https://doi.org/10.2147/NDT.S72536>
- Heerey, E. A., Robinson, B. M., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2007). Delay discounting in

- Heikkila, R. E., Orlansky, H., Mytilineou, C., & Cohen, G. (1975). Amphetamine : Evaluation of d- and l-isomers as releasing agents and uptake inhibitors for 3H-dopamine and 3H-norepinephrine in slices of rat neostriatum and cerebral cortex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 194(1), 47-56.
- Hempel, B., Crissman, M., Pari, S., Klein, B., Bi, G.-H., Alton, H., & Xi, Z.-X. (2023). PPAR α and PPAR γ are expressed in midbrain dopamine neurons and modulate dopamine- and cannabinoid-mediated behavior in mice. *Molecular Psychiatry*, 28(10), 4203-4214. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02182-0>
- Hendrickson, S. J., Hazra, A., Chen, C., Eliassen, A. H., Kraft, P., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2012). β -Carotene 15,15'-monooxygenase 1 single nucleotide polymorphisms in relation to plasma carotenoid and retinol concentrations in women of European descent. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(6), 1379-1389. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.034934>
- Hernandez-Lopez, S., Tkatch, T., Perez-Garci, E., Galarraga, E., Bargas, J., Hamm, H., & Surmeier, D. J. (2000). D2 dopamine receptors in striatal medium spiny neurons reduce L-type Ca²⁺ currents and excitability via a novel PLC[β]₁-IP₃-calcineurin-signaling cascade. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(24), 8987-8995. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-24-08987.2000>
- Hershenberg, R., Satterthwaite, T. D., Daldal, A., Katchmar, N., Moore, T. M., Kable, J. W., & Wolf, D. H. (2016). Diminished effort on a progressive ratio task in both unipolar and bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 196, 97-100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.003>
- Hintiryan, H., Foster, N. N., Bowman, I., Bay, M., Song, M. Y., Gou, L., Yamashita, S., Bienkowski, M. S., Zingg, B., Zhu, M., Yang, X. W., Shih, J. C., Toga, A. W., & Dong, H.-W. (2016). The mouse cortico-striatal projectome. *Nature Neuroscience*, 19(8), 1100-1114. <https://doi.org/10.1038/nn.4332>
- Hjorth, J. J. J., Kozlov, A., Carannante, I., Frost Nylén, J., Lindroos, R., Johansson, Y., Tokarska, A., Dorst, M. C., Suryanarayana, S. M., Silberberg, G., Hellgren Kotaleski, J., & Grillner, S. (2020). The microcircuits of striatum in silico. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(17), 9554-9565. <https://doi.org/10.1073/pnas.2000671117>
- Hodge, C., & Taylor, C. (2024). Vitamin A Deficiency. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567744/>
- Hoffmann, R., Schneider, A., & Quamo, Y. (1950). The Sex Difference in Vitamin A Metabolism. *Journal of Investigative Dermatology*, 15(6), 409-419. <https://doi.org/10.1038/jid.1950.123>
- Hollenberg, S. M., Weinberger, C., Ong, E. S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E. B., Rosenfeld, M. G., & Evans, R. M. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature*, 318(6047), 635-641. <https://doi.org/10.1038/318635a0>
- Hou, N., Ren, L., Gong, M., Bi, Y., Gu, Y., Dong, Z., Liu, Y., Chen, J., & Li, T. (2015). Vitamin A Deficiency Impairs Spatial Learning and Memory: The Mechanism of Abnormal CBP-Dependent Histone Acetylation Regulated by Retinoic Acid Receptor Alpha. *Molecular Neurobiology*, 51(2), 633-647. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8741-6>
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of General Psychiatry*, 69(8), 776-786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M.-C., Murray, R. M., Valli, I., Tabraham, P., Bramon-Bosch, E., Valmaggia, L., Johns, L., Broome, M., McGuire, P. K., & Grasby, P. M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(1), 13-20. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.514>

- Hu, Z., Cooper, M., Crockett, D. P., & Zhou, R. (2004). Differentiation of the midbrain dopaminergic pathways during mouse development. *Journal of Comparative Neurology*, 476(3), 301-311. <https://doi.org/10.1002/cne.20230>
- Huang, X., Zhang, H., Zhen, J., Dong, S., Guo, Y., Van Halm-Lutterodt, N., & Yuan, L. (2018). Diminished circulating retinol and elevated α -TOH/retinol ratio predict an increased risk of cognitive decline in aging Chinese adults, especially in subjects with ApoE2 or ApoE4 genotype. *Aging*, 10(12), 4066-4083. <https://doi.org/10.18632/aging.101694>
- Hull, C.L. (1943). Principles of Behavior. An Introduction to Behavior Theory. *The Journal of Philosophy* 40, 558. <https://doi.org/10.2307/2019960>
- Hunnicut, B. J., Jongbloets, B. C., Birdsong, W. T., Gertz, K. J., Zhong, H., & Mao, T. (2016). A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *eLife*, 5, e19103. <https://doi.org/10.7554/eLife.19103>
- Husain, M., & Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia: A transdiagnostic approach. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(8), 470-484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>
- Husson, M., Enderlin, V., Alfos, S., Boucheron, C., Pallet, V., & Huguere, P. (2004). Expression of neurogranin and neuromodulin is affected in the striatum of vitamin A-deprived rats. *Molecular Brain Research*, 123(1-2), 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2003.12.012>
- Husson, M., Enderlin, V., Alfos, S., Féart, C., Huguere, P., & Pallet, V. (2003). Triiodothyronine administration reverses vitamin A deficiency-related hypo-expression of retinoic acid and triiodothyronine nuclear receptors and of neurogranin in rat brain. *British Journal of Nutrition*, 90(1), 191-198. <https://doi.org/10.1079/BJN2003877>
- Hwang, D.-Y., Ardayfio, P., Kang, U. J., Semina, E. V., & Kim, K.-S. (2003). Selective loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of Pitx3-deficient aphakia mice. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 114(2), 123-131. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(03\)00162-1](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(03)00162-1)
- Hwang, J., Lyoo, I. K., Dager, S. R., Friedman, S. D., Oh, J. S., Lee, J. Y., Kim, S. J., Dunner, D. L., & Renshaw, P. F. (2006). Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 163(2), 276-285. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.276>
- Hwang, W. J., Lee, T. Y., Kim, N. S., & Kwon, J. S. (2020). The Role of Estrogen Receptors and Their Signaling across Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 373. <https://doi.org/10.3390/ijms22010373>

I

- Ibáñez-Sandoval, O., Tecuapetla, F., Unal, B., Shah, F., Koós, T., & Tepper, J. M. (2011). A novel functionally distinct subtype of striatal neuropeptide Y interneuron. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(46), 16757-16769. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2628-11.2011>
- Imdad, A., Herzer, K., Mayo-Wilson, E., Yakoob, M. Y., & Bhutta, Z. A. (2010). Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD008524. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008524.pub2>
- Isella, V., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L., Appollonio, I., Melzi, P., & Grimaldi, M. (2003). Physical anhedonia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(9), 1308-1311. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.9.1308>
- Iskakova, M., Karbyshev, M., Piskunov, A., & Rochette-Egly, C. (2015). Nuclear and extranuclear effects of vitamin A. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 93(12), 1065-1075. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0522>
- Islam, K. U. S., Meli, N., & Blaess, S. (2021). The Development of the Mesoprefrontal Dopaminergic

System in Health and Disease. *Frontiers in Neural Circuits*, 15, 746582. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.746582>

Iversen, S. D., & Iversen, L. L. (2007). Dopamine : 50 years in perspective. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 188-193. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.002>

J

Jacka, F. N. (2017). Nutritional Psychiatry: Where to Next? *EBioMedicine*, 17, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.02.020>

Jacka, F. N., Cherbuin, N., Anstey, K. J., & Butterworth, P. (2014). Dietary Patterns and Depressive Symptoms over Time: Examining the Relationships with Socioeconomic Position, Health Behaviours and Cardiovascular Risk. *PLoS ONE*, 9(1), e87657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087657>

Jacobs, D., & Silverstone, T. (1986). Dextroamphetamine-induced arousal in human subjects as a model for mania. *Psychological Medicine*, 16(2), 323-329. <https://doi.org/10.1017/s0033291700009132>

Jacobs, F. M. J., Smits, S. M., Noorlander, C. W., von Oerthel, L., van der Linden, A. J. A., Burbach, J. P. H., & Smidt, M. P. (2007). Retinoic acid counteracts developmental defects in the substantia nigra caused by Pitx3 deficiency. *Development (Cambridge, England)*, 134(14), 2673-2684. <https://doi.org/10.1242/dev.02865>

Jacobs, F. M. J., Veenvliet, J. V., Almirza, W. H., Hoekstra, E. J., von Oerthel, L., van der Linden, A. J. A., Neijts, R., Koerkamp, M. G., van Leenen, D., Holstege, F. C. P., Burbach, J. P. H., & Smidt, M. P. (2011). Retinoic acid-dependent and -independent gene-regulatory pathways of Pitx3 in meso-diencephalic dopaminergic neurons. *Development (Cambridge, England)*, 138(23), 5213-5222. <https://doi.org/10.1242/dev.071704>

Jacobs, S., Lie, D. C., DeCicco, K. L., Shi, Y., DeLuca, L. M., Gage, F. H., & Evans, R. M. (2006). Retinoic acid is required early during adult neurogenesis in the dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(10), 3902-3907. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511294103>

Jaenisch, R., & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 33 Suppl, 245-254. <https://doi.org/10.1038/ng1089>

Jentsch, J. D., Ashenurst, J. R., Cervantes, M. C., Groman, S. M., James, A. S., & Pennington, Z. T. (2014). Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327, 1-26. <https://doi.org/10.1111/nyas.12388>

Jeong, H., Kim, M.-S., Kim, S.-W., Kim, K.-S., & Seol, W. (2006). Regulation of tyrosine hydroxylase gene expression by retinoic acid receptor. *Journal of Neurochemistry*, 98(2), 386-394. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03866.x>

Jetten, A. M., Kurebayashi, S., & Ueda, E. (2001). The ROR nuclear orphan receptor subfamily: Critical regulators of multiple biological processes. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 69, 205-247. [https://doi.org/10.1016/s0079-6603\(01\)69048-2](https://doi.org/10.1016/s0079-6603(01)69048-2)

Jiang, W., Yu, Q., Gong, M., Chen, L., Wen, E. Y., Bi, Y., Zhang, Y., Shi, Y., Qu, P., Liu, Y. X., Wei, X. P., Chen, J., & Li, T. Y. (2012). Vitamin A deficiency impairs poNSTatal cognitive function via inhibition of neuronal calcium excitability in hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, 121(6), 932-943. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07697.x>

Johnson, E. J., Krasinski, S. D., & Russell, R. M. (1992). Sex differences in postabsorptive plasma vitamin A transport. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 56(5), 911-916. <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.5.911>

Johnson, S. L., Edge, M. D., Holmes, M. K., & Carver, C. S. (2012). The behavioral activation system

and mania. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 243-267.
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143148>

Jose, P. A., Eisner, G. M., & Felder, R. A. (2002). Role of dopamine receptors in the kidney in the regulation of blood pressure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 11(1), 87-92.
<https://doi.org/10.1097/00041552-200201000-00013>

Jupp, B., Caprioli, D., & Dalley, J. W. (2013). Highly impulsive rats : Modelling an endophenotype to determine the neurobiological, genetic and environmental mechanisms of addiction. *Disease Models & Mechanisms*, dmm.010934. <https://doi.org/10.1242/dmm.010934>

K

Kabanova, A., Pabst, M., Lorkowski, M., Braganza, O., Boehlen, A., Nikbakht, N., Pothmann, L., Vaswani, A. R., Musgrove, R., Di Monte, D. A., Sauvage, M., Beck, H., & Blaess, S. (2015). Function and developmental origin of a mesocortical inhibitory circuit. *Nature Neuroscience*, 18(6), 872-882. <https://doi.org/10.1038/nn.4020>

Kaiser, S., Lyne, J., Agartz, I., Clarke, M., Mørch-Johnsen, L., & Faerden, A. (2017). Individual negative symptoms and domains—Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophrenia Research*, 186, 39-45.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.013>

Kanai, M., Raz, A., & Goodman, D. S. (1968). Retinol-binding protein : The transport protein for vitamin A in human plasma. *The Journal of Clinical Investigation*, 47(9), 2025-2044.
<https://doi.org/10.1172/JCI105889>

Kane, M. A., Chen, N., Sparks, S., & Napoli, J. L. (2005). Quantification of endogenous retinoic acid in limited biological samples by LC/MS/MS. *Biochemical Journal*, 388(1), 363-369.
<https://doi.org/10.1042/BJ20041867>

Kashdan, T. B., & Hofmann, S. G. (2008). The high-novelty-seeking, impulsive subtype of generalized social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 25(6), 535-541.
<https://doi.org/10.1002/da.20382>

Kato, M., Blaner, W. S., Mertz, J. R., Das, K., Kato, K., & Goodman, D. S. (1985). Influence of retinoid nutritional status on cellular retinol- and cellular retinoic acid-binding protein concentrations in various rat tissues. *Journal of Biological Chemistry*, 260(8), 4832-4838.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)89146-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)89146-3)

Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 58(11), 843-853.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.019>

Kegeles, L. S., Abi-Dargham, A., Frankle, W. G., Gil, R., Cooper, T. B., Slifstein, M., Hwang, D.-R., Huang, Y., Haber, S. N., & Laruelle, M. (2010). Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 231-239. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.10>

Keller, J.A. (1981). *Grundlagen der Motivation, U & S Psychologie*. Urban & Schwarzenberg, München ; Baltimore.

Kelly, M. E., Ramkumar, S., Sun, W., Colon Ortiz, C., Kiser, P. D., Golczak, M., & von Lintig, J. (2018). The Biochemical Basis of Vitamin A Production from the Asymmetric Carotenoid β -Cryptoxanthin. *ACS Chemical Biology*, 13(8), 2121-2129.
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00290>

Kelly, M., Widjaja-Adhi, M. A. K., Palczewski, G., & von Lintig, J. (2016). Transport of vitamin A across blood-tissue barriers is facilitated by STRA6. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 30(8), 2985-2995.
<https://doi.org/10.1096/fj.201600446R>

Kelly, S. M., Raudales, R., He, M., Lee, J. H., Kim, Y., Gibb, L. G., Wu, P., Matho, K., Osten, P., Graybiel, A. M., & Huang, Z. J. (2018). Radial Glial Lineage Progression and Differential

Intermediate Progenitor Amplification Underlie Striatal Compartments and Circuit Organization. *Neuron*, 99(2), 345-361.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.021>

- Kendler, K. S., Myers, J. M., Maes, H. H., & Keyes, C. L. M. (2011). The relationship between the genetic and environmental influences on common internalizing psychiatric disorders and mental well-being. *Behavior Genetics*, 41(5), 641-650. <https://doi.org/10.1007/s10519-011-9466-1>
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States : Results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American Journal of Psychiatry*, 163(4), 716-723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
- Khan, S. A., & Faraone, S. V. (2006). The genetics of ADHD : A literature review of 2005. *Current Psychiatry Reports*, 8(5), 393-397. <https://doi.org/10.1007/s11920-006-0042-y>
- Khoshbouei, H., Wang, H., Lechleiter, J. D., Javitch, J. A., & Galli, A. (2003). Amphetamine-induced dopamine efflux. A voltage-sensitive and intracellular Na⁺-dependent mechanism. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(14), 12070-12077. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212815200>
- Kim, J.-I., Ganesan, S., Luo, S. X., Wu, Y.-W., Park, E., Huang, E. J., Chen, L., & Ding, J. B. (2015). Aldehyde dehydrogenase 1a1 mediates a GABA synthesis pathway in midbrain dopaminergic neurons. *Science* (New York, N.Y.), 350(6256), 102-106. <https://doi.org/10.1126/science.aac4690>
- Kinney, D. K., Teixeira, P., Hsu, D., Napoleon, S. C., Crowley, D. J., Miller, A., Hyman, W., & Huang, E. (2009). Relation of Schizophrenia Prevalence to Latitude, Climate, Fish Consumption, Infant Mortality, and Skin Color : A Role for Prenatal Vitamin D Deficiency and Infections? *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 582-595. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp023>
- Kitaoka, K., Hattori, A., Chikahisa, S., Miyamoto, K., Nakaya, Y., & Sei, H. (2007). Vitamin A deficiency induces a decrease in EEG delta power during sleep in mice. *Brain Research*, 1150, 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.02.077>
- Kitaoka, K., Shimizu, M., Shimizu, N., Chikahisa, S., Nakagomi, M., Shudo, K., Yoshizaki, K., & Séi, H. (2011). Retinoic acid receptor antagonist LE540 attenuates wakefulness via the dopamine D1 receptor in mice. *Brain Research*, 1423, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.09.023>
- Klein, D. F. (1974). Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision. *Archives of General Psychiatry*, 31(4), 447-454. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1974.01760160005001>
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2018). Dopamine : Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(1), 31-59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>
- Kocelak, P., Owczarek, A., Bożentowicz-Wikarek, M., Brzozowska, A., Mossakowska, M., Grodzicki, T., Więcek, A., Chudek, J., & Olszanecka-Glinianowicz, M. (2018). Plasma concentration of Retinol Binding Protein 4 (RBP4) in relation to nutritional status and kidney function in older population of PolSenior Study. *Advances in Medical Sciences*, 63(2), 323-328. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.04.007>
- Koffarnus, M. N., Newman, A. H., Grundt, P., Rice, K. C., & Woods, J. H. (2011). Effects of selective dopaminergic compounds on a delay-discounting task. *Behavioural Pharmacology*, 22(4), 300-311. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3283473bcb>
- Kogan, M. D., Blumberg, S. J., Schieve, L. A., Boyle, C. A., Perrin, J. M., Ghandour, R. M., Singh, G. K., Strickland, B. B., Trevathan, E., & van Dyck, P. C. (2009). Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*, 124(5), 1395-1403. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1522>

- Kolk, S. M., Gunput, R.-A. F., Tran, T. S., van den Heuvel, D. M. A., Prasad, A. A., Hellemons, A. J. C. G. M., Adolfs, Y., Ginty, D. D., Kolodkin, A. L., Burbach, J. P. H., Smidt, M. P., & Pasterkamp, R. J. (2009). Semaphorin 3F is a bifunctional guidance cue for dopaminergic axons and controls their fasciculation, channeling, rostral growth, and intracortical targeting. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(40), 12542-12557. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2521-09.2009>
- Kool, W., Cushman, F. A., & Gershman, S. J. (2018). Chapter 7—Competition and Cooperation Between Multiple Reinforcement Learning Systems. In R. Morris, A. Bornstein, & A. Shenhav (Éds.), *Goal-Directed Decision Making* (p. 153-178). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812098-9.00007-3>
- Kool, W., McGuire, J. T., Wang, G. J., & Botvinick, M. M. (2013). Neural and behavioral evidence for an intrinsic cost of self-control. *PloS One*, 8(8), e72626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072626>
- Korecka, J. A., van Kesteren, R. E., Blaas, E., Spitzer, S. O., Kamstra, J. H., Smit, A. B., Swaab, D. F., Verhaagen, J., & Bossers, K. (2013). Phenotypic characterization of retinoic acid differentiated SH-SY5Y cells by transcriptional profiling. *PloS One*, 8(5), e63862. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063862>
- Kos, K., Wong, S., Tan, B. K., Kerrigan, D., Randeva, H. S., Pinkney, J. H., & Wilding, J. P. H. (2011). Human RBP4 adipose tissue expression is gender specific and influenced by leptin. *Clinical Endocrinology*, 74(2), 197-205. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03892.x>
- Kosobud, A. E., Harris, G. C., & Chapin, J. K. (1994). Behavioral associations of neuronal activity in the ventral tegmental area of the rat. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(11 Pt 2), 7117-7129. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-11-07117.1994>
- Kovarova, M., Königsrainer, I., Königsrainer, A., Machicao, F., Häring, H.-U., Schleicher, E., & Peter, A. (2015). The Genetic Variant I148M in PNPLA3 Is Associated With Increased Hepatic Retinyl-Palmitate Storage in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(12), E1568-1574. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2978>
- Krajcski, R. N., Macey-Dare, A., van Heusden, F., Ebrahimjee, F., & Ellender, T. J. (2019). Dynamic poNSTatal development of the cellular and circuit properties of striatal D1 and D2 spiny projection neurons. *The Journal of Physiology*, 597(21), 5265-5293. <https://doi.org/10.1113/JP278416>
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F., & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: Effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters*, 285(2), 107-110. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01040-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01040-5)
- Krežel, W., Ghyselinck, N., Samad, T. A., Dupé, V., KaNSTer, P., Borrelli, E., & Chambon, P. (1998). Impaired Locomotion and Dopamine Signaling in Retinoid Receptor Mutant Mice. *Science, New Series*, 279(5352), 863-867.
- Krežel, W., KaNSTer, P., & Chambon, P. (1999). Differential expression of retinoid receptors in the adult mouse central nervous system. *Neuroscience*, 89(4), 1291-1300. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00342-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00342-X)
- Krežel, W., Rivas, A., Szklenar, M., Ciancia, M., Alvarez, R., de Lera, A. R., & Rühl, R. (2021). Vitamin A5/X, a New Food to Lipid Hormone Concept for a Nutritional Ligand to Control RXR-Mediated Signaling. *Nutrients*, 13(3), 925. <https://doi.org/10.3390/nu13030925>
- Krežel, W., Rühl, R., & De Lera, A. R. (2019). Alternative retinoid X receptor (RXR) ligands. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 491, 110436. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.04.016>
- Kring, A. M., & Moran, E. K. (2008). Emotional response deficits in schizophrenia: Insights from affective science. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 819-834. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn071>

- Kristensen, A. S., Andersen, J., Jørgensen, T. N., Sørensen, L., Eriksen, J., Loland, C. J., Strømgaard, K., & Gether, U. (2011). SLC6 neurotransmitter transporters: Structure, function, and regulation. *Pharmacological Reviews*, 63(3), 585-640. <https://doi.org/10.1124/pr.108.000869>
- Kroemer, N.B., Burrasch, C., Hellrung, L. (2016). To work or not to work, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 125–157. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.06.009>
- Krzyżosiak, A., Szyszka-Niagolov, M., Wietrzyk, M., Gobaille, S., Muramatsu, S., & Krężel, W. (2010). Retinoid X Receptor Gamma Control of Affective Behaviors Involves Dopaminergic Signaling in Mice. *Neuron*, 66(6), 908-920. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.004>
- Kulacaoglu, F., & Kose, S. (2018). Singing under the impulsiveness: Impulsivity in psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 205-210. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1410329>
- Kulacaoglu, F., Solmaz, M., Ardic, F. C., Akin, E., & Kose, S. (2017). The relationship between childhood traumas, dissociation, and impulsivity in patients with borderline personality disorder comorbid with ADHD. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 27(4), 393-402. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1380347>
- Kulkarni, J., Gavrilidis, E., Worsley, R., Van Rheenen, T., & Hayes, E. (2013). The Role of Estrogen in the Treatment of Men with Schizophrenia. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 11(3), 129-136. <https://doi.org/10.5812/ijem.6615>
- Kunzler, A., Ribeiro, C. T., Gasparotto, J., Petiz, L. L., da Rosa Silva, H. T., da Silva, J. D., Bortolin, R., de Souza, P. O., Barreto, F., Espitia-Perez, P., Schnorr, C. E., Somensi, N., Moreira, J. C. F., & Gelain, D. P. (2019). The effects of retinol oral supplementation in 6-hydroxydopamine dopaminergic denervation model in Wistar rats. *Neurochemistry International*, 125, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.02.002>
- Kupchik, Y. M., Brown, R. M., Heinsbroek, J. A., Lobo, M. K., Schwartz, D. J., & Kalivas, P. W. (2016). Coding the direct/indirect pathways by D1 and D2 receptors is not valid for accumbens projections.
- Kurlandsky, S. B., Gamble, M. V., Ramakrishnan, R., & Blaner, W. S. (1995). Plasma Delivery of Retinoic Acid to Tissues in the Rat *. *Journal of Biological Chemistry*, 270(30), 17850-17857. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.30.17850>
- Kurniawan, I. T., Guitart-Masip, M., & Dolan, R. J. (2011). Dopamine and Effort-Based Decision Making. *Frontiers in Neuroscience*, 5, 81. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00081>

L

-
- Lammel, S., Hetzel, A., Häckel, O., Jones, I., Liss, B., & Roeper, J. (2008). Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron*, 57(5), 760-773. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.022>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12), a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lane, M. A., & Bailey, S. J. (2005). Role of retinoid signalling in the adult brain. *Progress in Neurobiology*, 75(4), 275-293. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.03.002>
- Langlois, M.-C., Beaudry, G., Zekki, H., Rouillard, C., & Lévesque, D. (2001). Impact of antipsychotic drug administration on the expression of nuclear receptors in the neocortex and striatum of the rat brain. *Neuroscience*, 106(1), 117-128. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00248-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00248-2)
- Le Doze, F., Debryne, D., Albessard, F., Barre, L., & Defer, G. L. (2000). Pharmacokinetics of all-trans retinoic acid, 13-cis retinoic acid, and fenretinide in plasma and brain of Rat. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 28(2), 205-208.

- Le Foll, B., Diaz, J., & Sokoloff, P. (2005). Neuroadaptations to hyperdopaminergia in dopamine D3 receptor-deficient mice. *Life Sciences*, 76(11), 1281-1296. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.09.018>
- Lebouc, M., Richard, Q., Garret, M., & Baufreton, J. (2020). Striatal circuit development and its alterations in Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, 145, 105076. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105076>
- Lee, E. S., Yoo, J. S., Lim, J. S., Yadav, D., Cho, E. J., Choi, Y. S., Kim, H. M., & Chung, C. H. (2013). Differences in Adipokine and Hepatokine Levels among Non-diabetic Population Classified by Age and Sex. *Journal of Lifestyle Medicine*, 3(1), 62-67.
- Lemke, M. R., Brecht, H. M., Koester, J., Kraus, P. H., & Reichmann, H. (2005). Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(2), 214-220. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.2.214>
- Lenz, M., Kruse, P., Eichler, A., Straehle, J., Beck, J., Deller, T., & Vlachos, A. (2021). All-trans retinoic acid induces synaptic plasticity in human cortical neurons. *eLife*, 10, e63026. <https://doi.org/10.7554/eLife.63026>
- Lerner, V., McCaffery, P. J. A., & Ritsner, M. S. (2016). Targeting Retinoid Receptors to Treat Schizophrenia: Rationale and Progress to Date. *CNS Drugs*, 30(4), 269-280. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0316-9>
- Lerner, V., Miodownik, C., Gibel, A., Kovalyonok, E., Shleifer, T., Goodman, A. B., & Ritsner, M. S. (2008). Bexarotene as add-on to antipsychotic treatment in schizophrenia patients: A pilot open-label trial. *Clinical Neuropharmacology*, 31(1), 25-33. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31806450da>
- Lerner, V., Miodownik, C., Gibel, A., Sirota, P., Bush, I., Elliot, H., Benatov, R., & Ritsner, M. S. (2013). The retinoid X receptor agonist bexarotene relieves positive symptoms of schizophrenia: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(12), 1224-1232. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08160>
- Létondor, A., Buaud, B., Vaysse, C., Richard, E., Layé, S., Pallet, V., & Alfos, S. (2016). EPA/DHA and Vitamin A Supplementation Improves Spatial Memory and Alleviates the Age-related Decrease in Hippocampal RXR γ and Kinase Expression in Rats. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 103. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00103>
- Lévesque, M. (2020). Toward Generating Subtype-Specific Mesencephalic Dopaminergic Neurons in vitro. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8.
- Li, H.-H., Yue, X.-J., Wang, C.-X., Feng, J.-Y., Wang, B., & Jia, F.-Y. (2020). Serum Levels of Vitamin A and Vitamin D and Their Association With Symptoms in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 599958. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.599958>
- Li, X., Chen, W., Huang, X., Jing, W., Zhang, T., Yu, Q., Yu, H., Li, H., Tian, Q., Ding, Y., & Lu, Y. (2021). Synaptic dysfunction of Aldh1a1 neurons in the ventral tegmental area causes impulsive behaviors. *Molecular Neurodegeneration*, 16(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00494-9>
- Li, Y., Wongsiriroj, N., & Blaner, W. S. (2014). The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 3(3), 126-139. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.05.04>
- Liao, W.-L., Tsai, H.-C., Wang, H.-F., Chang, J., Lu, K.-M., Wu, H.-L., Lee, Y.-C., Tsai, T.-F., Takahashi, H., Wagner, M., Ghyselinck, N. B., Chambon, P., & Liu, F.-C. (2008). Modular patterning of structure and function of the striatum by retinoid receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(18), 6765-6770. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802109105>

- Lin, C.-J., Chu, N. F., Hung, Y.-J., Chang, J.-B., He, C.-T., Hsiao, F.-C., & Hsieh, C.-H. (2013). The association of retinol-binding protein 4 with metabolic syndrome and obesity in adolescents : The effects of gender and sex hormones. *Clinical Pediatrics*, 52(1), 16-23. <https://doi.org/10.1177/0009922812459948>
- Lindqvist, A., Sharvill, J., Sharvill, D. E., & Andersson, S. (2007). Loss-of-function mutation in carotenoid 15,15'-monooxygenase identified in a patient with hypercarotenemia and hypovitaminosis A. *The Journal of Nutrition*, 137(11), 2346-2350. <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2346>
- Liu, X., Li, Y., Wang, Y., Wang, Q., Li, X., Bi, Y., Liu, L., Wei, X., Li, T., & Chen, J. (2014). Gestational vitamin A deficiency reduces the intestinal immune response by decreasing the number of immune cells in rat offspring. *Nutrition*, 30(3), 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.09.008>
- Liu, X., Liu, J., Xiong, X., Yang, T., Hou, N., Liang, X., Chen, J., Cheng, Q., & Li, T. (2016). Correlation between Nutrition and Symptoms : Nutritional Survey of Children with Autism Spectrum Disorder in Chongqing, China. *Nutrients*, 8(5), 294. <https://doi.org/10.3390/nu8050294>
- Lobo, G. P., Amengual, J., Baus, D., Shivdasani, R. A., Taylor, D., & Lintig, J. von. (2013). Genetics and Diet Regulate Vitamin A Production via the Homeobox Transcription Factor ISX. *Journal of Biological Chemistry*, 288(13), 9017-9027. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.444240>
- Lobo, G. P., Hessel, S., Eichinger, A., Noy, N., Moise, A. R., Wyss, A., Palczewski, K., & von Lintig, J. (2010). ISX is a retinoic acid-sensitive gatekeeper that controls intestinal beta,beta-carotene absorption and vitamin A production. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 24(6), 1656-1666. <https://doi.org/10.1096/fj.09-150995>
- Logan, A. C., & Jacka, F. N. (2014). Nutritional psychiatry research : An emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *Journal of Physiological Anthropology*, 33(1), 22. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-22>
- Luman, M., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2005). The impact of reinforcement contingencies on AD/HD : A review and theoretical appraisal. *Clinical Psychology Review*, 25(2), 183-213. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.11.001>

M

-
- MacDonald, P. N., Bok, D., & Ong, D. E. (1990). Localization of cellular retinol-binding protein and retinol-binding protein in cells comprising the blood-brain barrier of rat and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(11), 4265-4269.
- Maclean, G., Dollé, P., & Petkovich, M. (2009). Genetic disruption of CYP26B1 severely affects development of neural crest derived head structures, but does not compromise hindbrain patterning. *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 238(3), 732-745. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21878>
- MacLean, G., Li, H., Metzger, D., Chambon, P., & Petkovich, M. (2007). Apoptotic extinction of germ cells in testes of Cyp26b1 knockout mice. *Endocrinology*, 148(10), 4560-4567. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0492>
- Madden, G. J., & Bickel, W. K. (2010). *Impulsivity : The behavioral and neurological science of discounting* (p. xvi, 453). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/12069-000>
- Maden, M. (2002). Retinoid signalling in the development of the central nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(11), 843-853. <https://doi.org/10.1038/nrn963>
- Maden, M. (2007). Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(10), 755-765. <https://doi.org/10.1038/nrn2212>

- Maden, M., Gale, E., Kostetskii, I., & Zile, M. (1996). Vitamin A-deficient quail embryos have half a hindbrain and other neural defects. *Current Biology: CB*, 6(4), 417-426. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(02\)00509-2](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(02)00509-2)
- Madras, B. K., Miller, G. M., & Fischman, A. J. (2005). The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1397-1409. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.011>
- Maiani, G., Periago Castón, M. J., Catasta, G., Toti, E., Cambrodón, I. G., Bysted, A., Granado-Lorencio, F., Olmedilla-Alonso, B., Knuthsen, P., Valoti, M., Böhm, V., Mayer-Miebach, E., Behnlian, D., & Schlemmer, U. (2009). Carotenoids : Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(S2), S194-S218. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800053>
- Majchrzak, D., Fabian, E., & Elmadfa, I. (2006). Vitamin A content (retinol and retinyl esters) in livers of different animals. *Food Chemistry*, 98(4), 704-710. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.06.035>
- Mandy, W., Chilvers, R., Chowdhury, U., Salter, G., Seigal, A., & Skuse, D. (2012). Sex differences in autism spectrum disorder : Evidence from a large sample of children and adolescents. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(7), 1304-1313. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1356-0>
- Mannella, F., Gurney, K., & Baldassarre, G. (2013). The nucleus accumbens as a nexus between values and goals in goal-directed behavior : A review and a new hypothesis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 135. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00135>
- La Manno, G., Gyllborg, D., Codeluppi, S., Nishimura, K., Salto, C., Zeisel, A., Borm, L. E., Stott, S. R. W., Toledo, E. M., Villaescusa, J. C., Lönnerberg, P., Ryge, J., Barker, R. A., Arenas, E., & Linnarsson, S. (2016). Molecular Diversity of Midbrain Development in Mouse, Human, and Stem Cells. *Cell*, 167(2), 566-580.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.027>
- Manolescu, D. C., El-Kares, R., Lakhal-Chaieb, L., Montpetit, A., Bhat, P. V., & Goodyer, P. (2010). Newborn Serum Retinoic Acid Level Is Associated With Variants of Genes in the Retinol Metabolism Pathway. *Pediatric Research*, 67(6), 598-602. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181dcf18a>
- Mantle, T. J., Tipton, K. F., & Garrett, N. J. (1976). Inhibition of monoamine oxidase by amphetamine and related compounds. *Biochemical Pharmacology*, 25(18), 2073-2077. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(76\)90432-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(76)90432-9)
- Mao, C., Li, T., Liu, Y., & Qu, P. (2005). [Effects of marginal vitamin A deficiency and intervention on learning and memory in young rats]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Pediatrics*, 43(7), 526-530.
- Marchitti, S. A., Deitrich, R. A., & Vasiliou, V. (2007). Neurotoxicity and metabolism of the catecholamine-derived 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde and 3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde : The role of aldehyde dehydrogenase. *Pharmacological Reviews*, 59(2), 125-150. <https://doi.org/10.1124/pr.59.2.1>
- Margolis, E. B., Lock, H., Hjelmstad, G. O., & Fields, H. L. (2006). The ventral tegmental area revisited : Is there an electrophysiological marker for dopaminergic neurons? *The Journal of Physiology*, 577(Pt 3), 907-924. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.117069>
- Margolis, E. B., Toy, B., Himmels, P., Morales, M., & Fields, H. L. (2012). Identification of rat ventral tegmental area GABAergic neurons. *PloS One*, 7(7), e42365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042365>
- Marie, A., Darricau, M., Touyarot, K., Parr-Brownlie, L. C., & Bosch-Bouju, C. (2021). Role and Mechanism of Vitamin A Metabolism in the Pathophysiology of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(3), 949-970. <https://doi.org/10.3233/JPD-212671>
- Marie, A., Kinet, R., Helbling, J., Darricau, M., Alfos, S., Di Miceli, M., Angelo, M., Foury, A., Richard, E., Trifilieff, P., Mallet, N. P., & Bosch-Bouju, C. (2023). Impact of dietary vitamin A on striatal

- function in adult rats. *The FASEB Journal*, 37(8), e23037. <https://doi.org/10.1096/fj.202300133R>
- Marie, A., Leroy, J., Darricau, M., Alfos, S., De Smedt-Peyrusse, V., Richard, E., Vancassel, S., & Bosch-Bouju, C. (2022). Preventive Vitamin A Supplementation Improves Striatal Function in 6-Hydroxydopamine Hemiparkinsonian Rats. *Frontiers in Nutrition*, 9, 811843. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.811843>
- Marin, R. S., Firinciogullari, S., & Biedrzycki, R. C. (1993). The sources of convergence between measures of apathy and depression. *Journal of Affective Disorders*, 28(2), 117-124. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90040-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90040-q)
- Markham, J. A. (2012). Sex steroids and schizophrenia. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 13(3), 187-207. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9184-2>
- Marx, I., Hacker, T., Yu, X., Cortese, S., & Sonuga-Barke, E. (2021). ADHD and the Choice of Small Immediate Over Larger Delayed Rewards: A Comparative Meta-Analysis of Performance on Simple Choice-Delay and Temporal Discounting Paradigms. *Journal of Attention Disorders*, 25(2), 171-187. <https://doi.org/10.1177/1087054718772138>
- Marx, W., Moseley, G., Berk, M., & Jacka, F. (2017). Nutritional psychiatry: The present state of the evidence. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(4), 427-436. <https://doi.org/10.1017/S0029665117002026>
- Mason, L., O'Sullivan, N., Montaldi, D., Bentall, R. P., & El-Deredy, W. (2014). Decision-making and trait impulsivity in bipolar disorder are associated with reduced prefrontal regulation of striatal reward valuation. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 8), 2346-2355. <https://doi.org/10.1093/brain/awu152>
- Mayorga, A. J., Popke, E. J., Fogle, C. M., & Paule, M. G. (2000). Similar effects of amphetamine and methylphenidate on the performance of complex operant tasks in rats. *Behavioural Brain Research*, 109(1), 59-68. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00165-5](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00165-5)
- McCaffery, P. J., Adams, J., Maden, M., & Rosa-Molinar, E. (2003). Too much of a good thing: Retinoic acid as an endogenous regulator of neural differentiation and exogenous teratogen. *The European Journal of Neuroscience*, 18(3), 457-472. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02765.x>
- McCaffery, P., & Dräger, U. C. (1994). High levels of a retinoic acid-generating dehydrogenase in the meso-telencephalic dopamine system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(16), 7772-7776. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.16.7772>
- McCown, W. (1990). The effect of impulsivity and empathy on abstinence of poly-substance abusers: A prospective study. *British Journal of Addiction*, 85(5), 635-637. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1990.tb03524.x>
- McGrath, C. L., Glatt, S. J., Sklar, P., Le-Niculescu, H., Kuczenski, R., Doyle, A. E., Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V., Niculescu, A. B., & Tsuang, M. T. (2009). Evidence for genetic association of RORB with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 9(1), 70. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-70>
- McGrath, J. J., Eyles, D. W., Pedersen, C. B., Anderson, C., Ko, P., Burne, T. H., Norgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., & Mortensen, P. B. (2010). Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: A population-based case-control study. *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 889-894. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.110>
- McGrath, J., Eyles, D., Mowry, B., Yolken, R., & Buka, S. (2003). Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: A pilot study using banked sera. *Schizophrenia Research*, 63(1-2), 73-78. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00435-8](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00435-8)
- Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism.
- Mendrek, A., & Mancini-Marie, A. (2016). Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 67, 57-78.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.013>

- Messamore, E., & McNamara, R. K. (2016). Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice : Rationale and implementation. *Lipids in Health and Disease*, 15, 25. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0196-5>
- Messinger, J. W., Trémeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A. D., & Malaspina, D. (2011). Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology : Implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clinical psychology review*, 31(1), 161-168. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.002>
- Meyer, S. E., Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (2001). Major depression and the stress system : A life span perspective. *Development and Psychopathology*, 13(3), 565-580. <https://doi.org/10.1017/S095457940100308X>
- Mikhael, J. G., Lai, L., & Gershman, S. J. (2021). Rational inattention and tonic dopamine. *PLOS Computational Biology*, 17(3), e1008659. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008659>
- Milienne-Petiot, M., Kesby, J. P., Graves, M., Van Enkhuizen, J., Semenova, S., Minassian, A., Markou, A., Geyer, M. A., & Young, J. W. (2017). The effects of reduced dopamine transporter function and chronic lithium on motivation, probabilistic learning, and neurochemistry in mice : Modeling bipolar mania. *Neuropharmacology*, 113, 260-270. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.07.030>
- Miller, M., Humphrey, J., Johnson, E., Marinda, E., Brookmeyer, R., & Katz, J. (2002). Why do children become vitamin A deficient? *The Journal of Nutrition*, 132(9 Suppl), 2867S-2880S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.9.2867S>
- Ming, G.-L., & Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain : Significant answers and significant questions. *Neuron*, 70(4), 687-702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>
- Mingaud, F., Mormede, C., Etchamendy, N., Mons, N., Niedergang, B., Wietrych, M., Pallet, V., Jaffard, R., Krezel, W., Higuere, P., & Marighetto, A. (2008). Retinoid Hyposignaling Contributes to Aging-Related Decline in Hippocampal Function in Short-Term/Working Memory Organization and Long-Term Declarative Memory Encoding in Mice. *The Journal of Neuroscience*, 28(1), 279-291. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4065-07.2008>
- Misner, D. L., Jacobs, S., Shimizu, Y., de Urquiza, A. M., Solomin, L., Perlmann, T., De Luca, L. M., Stevens, C. F., & Evans, R. M. (2001). Vitamin A deprivation results in reversible loss of hippocampal long-term synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), 11714-11719. <https://doi.org/10.1073/pnas.191369798>
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine Receptors : From Structure to Function. *Phys Rev*, 78.
- Mitterschiffthaler, M. T., Kumari, V., Malhi, G. S., Brown, R. G., Giampietro, V. P., Brammer, M. J., Suckling, J., Poon, L., Simmons, A., Andrew, C., & Sharma, T. (2003). Neural response to pleasant stimuli in anhedonia : An fMRI study. *Neuroreport*, 14(2), 177-182. <https://doi.org/10.1097/00001756-200302100-00003>
- Mizee, M. R., Wooldrik, D., Lakeman, K. A. M., van het Hof, B., Drexhage, J. A. R., Geerts, D., Bugiani, M., Aronica, E., Mebius, R. E., Prat, A., de Vries, H. E., & Reijerkerk, A. (2013). Retinoic Acid Induces Blood-Brain Barrier Development. *The Journal of Neuroscience*, 33(4), 1660-1671. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1338-12.2013>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1783-1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Moise, A. R., Noy, N., Palczewski, K., & Blaner, W. S. (2007). Delivery of Retinoid-Based Therapies To Target Tissues. *Biochemistry*, 46(15), 4449-4458. <https://doi.org/10.1021/bi7003069>

- Molero, A. E., Gokhan, S., Gonzalez, S., Feig, J. L., Alexandre, L. C., & Mehler, M. F. (2009). Impairment of developmental stem cell-mediated striatal neurogenesis and pluripotency genes in a knock-in model of Huntington's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(51), 21900-21905. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912171106>
- Molina, J. A., Sáinz-Artiga, M. J., Fraile, A., Jiménez-Jiménez, F. J., Villanueva, C., Ortí-Pareja, M., & Bermejo, F. (2000). Pathologic gambling in Parkinson's disease: A behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 15(5), 869-872. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200009\)15:5<869::aid-mds1016>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200009)15:5<869::aid-mds1016>3.0.co;2-i)
- Molotkov, A., & Duester, G. (2002). Retinol/ethanol drug interaction during acute alcohol intoxication in mice involves inhibition of retinol metabolism to retinoic acid by alcohol dehydrogenase. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(25), 22553-22557. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201603200>
- Molotkova, N., Molotkov, A., & Duester, G. (2007). Role of retinoic acid during forebrain development begins late when Raldh3 generates retinoic acid in the ventral subventricular zone. *Developmental Biology*, 303(2), 601-610. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.11.035>
- Mondul, A. M., Yu, K., Wheeler, W., Zhang, H., Weinstein, S. J., Major, J. M., Cornelis, M. C., Männistö, S., Hazra, A., Hsing, A. W., Jacobs, K. B., Eliassen, H., Tanaka, T., Reding, D. J., Hendrickson, S., Ferrucci, L., Virtamo, J., Hunter, D. J., Chanock, S. J., ... Albanes, D. (2011). Genome-wide association study of circulating retinol levels. *Human Molecular Genetics*, 20(23), 4724-4731. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr387>
- Morales, M., & Margolis, E. B. (2017). Ventral tegmental area: Cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, 18(2), 73-85. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.165>
- Moreno, M., Economidou, D., Mar, A. C., López-Granero, C., Caprioli, D., Theobald, D. E., Fernando, A., Newman, A. H., Robbins, T. W., & 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*, 228(1), 19-30. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3010-3>
- Moreno-Ramos, O. A., Olivares, A. M., Haider, N. B., De Autismo, L. C., & Lattig, M. C. (2015). Whole-Exome Sequencing in a South American Cohort Links ALDH1A3, FOXN1 and Retinoic Acid Regulation Pathways to Autism Spectrum Disorders. *PLOS ONE*, 10(9), e0135927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135927>
- Morgan, J. K., Olino, T. M., McMakin, D. L., Ryan, N. D., & Forbes, E. E. (2013). Neural response to reward as a predictor of increases in depressive symptoms in adolescence. *Neurobiology of Disease*, 52, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.039>
- Moriya, H., Yokobori, Y., Furukawa, T., Kato, T., Sato, R., & Takenaka, A. (2023). Ovariectomy Increases Circulating Retinol-Binding Protein Concentrations Independently of Sex-Dependent Differences in Retinol Concentrations in Rats. *The Journal of Nutrition*, 153(4), 1019-1028. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.02.033>
- Mörkl, S., Wagner-Skacel, J., Lahousen, T., Lackner, S., Holasek, S. J., Bengesser, S. A., Painold, A., Holl, A. K., & Reininghaus, E. (2020). The Role of Nutrition and the Gut-Brain Axis in Psychiatry: A Review of the Literature. *Neuropsychobiology*, 79(1), 80-88. <https://doi.org/10.1159/000492834>
- Morris, G., Arkadir, D., Nevet, A., Vaadia, E., & Bergman, H. (2004). Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron*, 43(1), 133-143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.012>
- Morris, R., Griffiths, O., Le Pelley, M. E., & Weickert, T. W. (2013). Attention to irrelevant cues is related to positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 575-582. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr192>
- Morriss-Kay, G. M., & Ward, S. J. (1999). Retinoids and mammalian development. *International*

Review of Cytology, 188, 73-131. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(08\)61566-1](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(08)61566-1)

- Mosharov, E. V., Gong, L.-W., Khanna, B., Sulzer, D., & Lindau, M. (2003). Intracellular Patch Electrochemistry : Regulation of Cytosolic Catecholamines in Chromaffin Cells. *The Journal of Neuroscience*, 23(13), 5835-5845. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-13-05835.2003>
- Moss, H. B., Yao, J. K., & Panzak, G. L. (1990). Serotonergic responsivity and behavioral dimensions in antisocial personality disorder with substance abuse. *Biological Psychiatry*, 28(4), 325-338. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90660-t](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90660-t)
- Moss, J., Ungless, M. A., & Bolam, J. P. (2011). Dopaminergic axons in different divisions of the adult rat striatal complex do not express vesicular glutamate transporters. *The European Journal of Neuroscience*, 33(7), 1205-1211. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07594.x>
- Mulvihill, K. G. (2019). Presynaptic regulation of dopamine release_ Role of the DAT and VMAT2 transporters. *Neurochemistry International*.

N

- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal « hyperdirect » pathway. *Neuroscience Research*, 43(2), 111-117. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(02\)00027-5](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(02)00027-5)
- Napoli, J. L. (2017). Cellular retinoid binding-proteins, CRBP, CRABP, FABP5 : Effects on retinoid metabolism, function and related diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 173, 19-33. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.01.004>
- Napoli, J. L. (2020). Post-natal all-trans-retinoic acid biosynthesis. In *Methods in Enzymology* (Vol. 637, p. 27-54). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2020.02.003>
- Napoli, J. L. (2022). Retinoic Acid : Sexually Dimorphic, Anti-Insulin and Concentration-Dependent Effects on Energy. *Nutrients*, 14(8), 1553. <https://doi.org/10.3390/nu14081553>
- Napoli, J. L., & Race, K. R. (1988). Biogenesis of retinoic acid from beta-carotene. Differences between the metabolism of beta-carotene and retinal. *Journal of Biological Chemistry*, 263(33), 17372-17377. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)77845-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)77845-4)
- Nasrolahi, A., Mahmoudi, J., Akbarzadeh, A., Karimipour, M., Sadigh-Eteghad, S., Salehi, R., & Farhoudi, M. (2018). Neurotrophic factors hold promise for the future of Parkinson's disease treatment : Is there a light at the end of the tunnel? *Reviews in the Neurosciences*, 29(5), 475-489. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0040>
- Nelson, A. B., & Kreitzer, A. C. (2014). Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction. *Annual review of neuroscience*, 37, 117-135. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-013916>
- Newell, C., Bomhof, M. R., Reimer, R. A., Hittel, D. S., Rho, J. M., & Shearer, J. (2016). Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 7(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0099-3>
- Nguyen, A., Rauch, T. A., Pfeifer, G. P., & Hu, V. W. (2010). Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 24(8), 3036-3051. <https://doi.org/10.1096/fj.10-154484>
- Nguyen, D., Naffziger, E. E., & Berridge, K. C. (2021). Positive Affect : Nature and brain bases of liking and wanting. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 39, 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.02.013>
- Niederreither, K., Vermot, J., Schuhbaur, B., Chambon, P., & Dollé, P. (2000). Retinoic acid synthesis and hindbrain patterning in the mouse embryo. *Development (Cambridge, England)*, 127(1),

75-85. <https://doi.org/10.1242/dev.127.1.75>

- Niewiadomska-Cimicka, A., Krzyżosiak, A., Ye, T., Podleśny-Drabiniok, A., Dembélé, D., Dollé, P., & Krężel, W. (2017). Genome-wide Analysis of RAR β Transcriptional Targets in Mouse Striatum Links Retinoic Acid Signaling with Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. *Molecular Neurobiology*, 54(5), 3859-3878. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0010-4>
- Nirenberg, M. J., Chan, J., Liu, Y., Edwards, R. H., & Pickel, V. M. (1997). Vesicular monoamine transporter-2: Immunogold localization in striatal axons and terminals. *Synapse (New York, N.Y.)*, 26(2), 194-198. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199706\)26:2<194::AID-SYN10>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199706)26:2<194::AID-SYN10>3.0.CO;2-Y)
- Nisell, M., Nomikos, G. G., & Svensson, T. H. (1994). Infusion of nicotine in the ventral tegmental area or the nucleus accumbens of the rat differentially affects accumbal dopamine release. *Pharmacology & Toxicology*, 75(6), 348-352. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1994.tb00373.x>
- Nishino, H., Ono, T., Muramoto, K., Fukuda, M., & Sasaki, K. (1987). Neuronal activity in the ventral tegmental area (VTA) during motivated bar press feeding in the monkey. *Brain Research*, 413(2), 302-313. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91021-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91021-3)
- Niv, Y., Daw, N. D., Joel, D., & Dayan, P. (2007). Tonic dopamine: Opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology*, 191(3), 507-520. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0502-4>
- Nohesara, S., Abdolmaleky, H. M., & Thiagalingam, S. (2023). Epigenetic Aberrations in Major Psychiatric Diseases Related to Diet and Gut Microbiome Alterations. *Genes*, 14(7), 1506. <https://doi.org/10.3390/genes14071506>
- Nomoto, M., Takeda, Y., Uchida, S., Mitsuda, K., Enomoto, H., Saito, K., Choi, T., Watabe, A. M., Kobayashi, S., Masushige, S., Manabe, T., & Kida, S. (2012). Dysfunction of the RAR/RXR signaling pathway in the forebrain impairs hippocampal memory and synaptic plasticity. *Molecular Brain*, 5, 8. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-5-8>
- Nougaret, S., & Ravel, S. (2015). Modulation of Tonic Active Neurons of the Monkey Striatum by Events Carrying Different Force and Reward Information. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(45), 15214-15226. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0039-15.2015>
- Nowend, K. L., Arizzi, M., Carlson, B. B., & Salamone, J. D. (2001). D1 or D2 antagonism in nucleus accumbens core or dorsomedial shell suppresses lever pressing for food but leads to compensatory increases in chow consumption. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 69(3-4), 373-382. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(01\)00524-x](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(01)00524-x)
- Nunes, E. J., Kebede, N., Bagdas, D., & Addy, N. A. (2022). Cholinergic and dopaminergic-mediated motivated behavior in healthy states and in substance use and mood disorders. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 117(3), 404-419. <https://doi.org/10.1002/jeab.747>
- Nunes, E. J., Randall, P. A., Hart, E. E., Freeland, C., Yohn, S. E., Baqi, Y., Müller, C. E., López-Cruz, L., Correa, M., & Salamone, J. D. (2013). Effort-related motivational effects of the VMAT-2 inhibitor tetrabenazine: Implications for animal models of the motivational symptoms of depression. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(49), 19120-19130. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2730-13.2013>
- Nunes, I., Tovmasian, L. T., Silva, R. M., Burke, R. E., & Goff, S. P. (2003). Pitx3 is required for development of substantia nigra dopaminergic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(7), 4245-4250. <https://doi.org/10.1073/pnas.0230529100>

O

O'Byrne, S. M., & Blaner, W. S. (2013). Retinol and retinyl esters: Biochemistry and physiology.

- O'Connor, C., Varshosaz, P., & Moise, A. R. (2022). Mechanisms of Feedback Regulation of Vitamin A Metabolism. *Nutrients*, 14(6), 1312. <https://doi.org/10.3390/nu14061312>
- O'Malley, B. (1990). The steroid receptor superfamily : More excitement predicted for the future. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 4(3), 363-369. <https://doi.org/10.1210/mend-4-3-363>
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., & Rodriguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia : Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23.
- O'Boyle, M., & Barratt, E. S. (1993). Impulsivity and DSM-III—R personality disorders. *Personality and Individual Differences*, 14(4), 609–611. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(93\)90156-W](https://doi.org/10.1016/0191-8869(93)90156-W)
- Oh, R., & Brown, D. L. (2003). Vitamin B12 deficiency. *American Family Physician*, 67(5), 979-986.
- Ohmura, Y., Tsutsui-Kimura, I., & Yoshioka, M. (2012). Impulsive Behavior and Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Journal of Pharmacological Sciences*, 118(4), 413-422. <https://doi.org/10.1254/jphs.11R06CR>
- Olarte-Sánchez, C. M., Valencia-Torres, L., Cassaday, H. J., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (2013). Effects of SKF-83566 and haloperidol on performance on progressive ratio schedules maintained by sucrose and corn oil reinforcement : Quantitative analysis using a new model derived from the Mathematical Principles of Reinforcement (MPR). *Psychopharmacology*, 230(4), 617-630. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3189-3>
- Juárez Olguín, H., Calderón Guzmán, D., Hernández García, E., & Barragán Mejía, G. (2016). The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 9730467. <https://doi.org/10.1155/2016/9730467>
- Olino, T. M., McMakin, D. L., Morgan, J. K., Silk, J. S., Birmaher, B., Axelson, D. A., Williamson, D. E., Dahl, R. E., Ryan, N. D., & Forbes, E. E. (2014). Reduced reward anticipation in youth at high-risk for unipolar depression : A preliminary study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 8, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.11.005>
- Olney, J. J., Warlow, S. M., Naffziger, E. E., & Berridge, K. C. (2018). Current perspectives on incentive salience and applications to clinical disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 59-69. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.007>
- Olsen, K., Suri, D. J., Davis, C., Sheftel, J., Nishimoto, K., Yamaoka, Y., Toya, Y., Welham, N. V., & Tanumihardjo, S. A. (2018). Serum retinyl esters are positively correlated with analyzed total liver vitamin A reserves collected from US adults at time of death. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 108(5), 997-1005. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy190>
- Olson, P. A., Tkatch, T., Hernandez-Lopez, S., Ulrich, S., Ilijic, E., Mugnaini, E., Zhang, H., Bezprozvanny, I., & Surmeier, D. J. (2005). G-protein-coupled receptor modulation of striatal CaV1.3 L-type Ca2+ channels is dependent on a Shank-binding domain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(5), 1050-1062. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3327-04.2005>
- Olson, V. G., & Nestler, E. J. (2007). Topographical organization of GABAergic neurons within the ventral tegmental area of the rat. *Synapse (New York, N.Y.)*, 61(2), 87-95. <https://doi.org/10.1002/syn.20345>
- Olsson, M., Björklund, A., & Campbell, K. (1998). Early specification of striatal projection neurons and interneuronal subtypes in the lateral and medial ganglionic eminence. *Neuroscience*, 84(3), 867-876. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00532-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00532-0)
- Ostlund, S. B., Wassum, K. M., Murphy, N. P., Balleine, B. W., & Maidment, N. T. (2011). Extracellular Dopamine Levels in Striatal Subregions Track Shifts in Motivation and Response Cost during Instrumental Conditioning. *Journal of Neuroscience*, 31(1), 200-207. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4759-10.2011>

- Otto, L. R. (2023). Retinoid homeostasis in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*.
- Oulad-Abdelghani, M., Chazaud, C., Bouillet, P., Sapin, V., Chambon, P., & Dollé, P. (1997). Meis2, a novel mouse Pbx-related homeobox gene induced by retinoic acid during differentiation of P19 embryonal carcinoma cells. *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 210(2), 173-183. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199710\)210:2<173::AID-AJA9>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199710)210:2<173::AID-AJA9>3.0.CO;2-D)
- Overeem, K., Eyles, D. W., McGrath, J. J., & Burne, T. H. (2016). The impact of vitamin D deficiency on behaviour and brain function in rodents. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 7, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.012>
- Oxley, A., Berry, P., Hesketh, J., Boddy, A. V., & Lietz, G. (2013). Gender differences in retinol metabolism are independent of β -carotene bioconversion. *Proceedings of the Nutrition Society*, 72(OCE4), E217. <https://doi.org/10.1017/S0029665113002425>

P

- Pallet, V., & Enderlin, V. (2011). Vitamine A et vieillissement cérébral. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 18(2), 68-75. <https://doi.org/10.1051/ocl.2011.0375>
- Pan, J., Yu, J., Sun, L., Xie, C., Chang, L., Wu, J., Hawes, S., Saez-Atienzar, S., Zheng, W., Kung, J., Ding, J., Le, W., Chen, S., & Cai, H. (2019). ALDH1A1 regulates postsynaptic μ -opioid receptor expression in dorsal striatal projection neurons and mitigates dyskinesia through transsynaptic retinoic acid signaling. *Scientific Reports*, 9(1), 3602. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40326-x>
- Pan, W. X., Mao, T., & Dudman, J. T. (2010). Inputs to the Dorsal Striatum of the Mouse Reflect the Parallel Circuit Architecture of the Forebrain. *Frontiers in Neuroanatomy*, 4, 147. <https://doi.org/10.3389/fnana.2010.00147>
- Panneton, W. M., Kumar, V. B., Gan, Q., Burke, W. J., & Galvin, J. E. (2010). The Neurotoxicity of DOPAL: Behavioral and Stereological Evidence for Its Role in Parkinson Disease Pathogenesis. *PLoS ONE*, 5(12), e15251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015251>
- Pardo, M., Lopez-Cruz, L., Valverde, O., Ledent, C., Baqi, Y., Müller, C. E., Salamone, J. D., & Correa, M. (2012). Adenosine A2A receptor antagonism and genetic deletion attenuate the effects of dopamine D2 antagonism on effort-based decision making in mice. *Neuropharmacology*, 62(5-6), 2068-2077. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.12.033>
- Parés, X., Farrés, J., Kedishvili, N., & Duester, G. (2008). Medium- and short-chain dehydrogenase/reductase gene and protein families: Medium-chain and short-chain dehydrogenases/reductases in retinoid metabolism. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 65(24), 3936-3949. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8591-3>
- Patriarchi, T., Cho, J. R., Merten, K., Howe, M. W., Marley, A., Xiong, W.-H., Folk, R. W., Broussard, G. J., Liang, R., Jang, M. J., Zhong, H., Dombeck, D., Von Zastrow, M., Nimmerjahn, A., Gradinaru, V., Williams, J. T., & Tian, L. (2018). Ultrafast neuronal imaging of dopamine dynamics with designed genetically encoded sensors. *Science*, 360(6396), eaat4422. <https://doi.org/10.1126/science.aat4422>
- Patrick, R. P., & Ames, B. N. (2015). Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: Relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *The FASEB Journal*, 29(6), 2207-2222. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>
- Pavál, D. (2017). A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. *Developmental Neuroscience*, 39(5), 355-360. <https://doi.org/10.1159/000478725>
- Pavál, D., Rad, F., Rusu, R., Niculae, A.-Ş., Colosi, H. A., Dobrescu, I., & Dronca, E. (2017). Low Retinal Dehydrogenase 1 (RALDH1) Level in Prepubertal Boys with Autism Spectrum Disorder: A Possible Link to Dopamine Dysfunction? *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(3), 229-236. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.3.229>

- Pawlak, M., Lefebvre, P., & Staels, B. (2012). General molecular biology and architecture of nuclear receptors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12(6), 486-504. <https://doi.org/10.2174/156802612799436641>
- Peak, J., Hart, G., & Balleine, B. W. (2018). From learning to action : The integration of dorsal striatal input and output pathways in instrumental conditioning. *European Journal of Neuroscience*.
- Pechtel, P., Dutra, S. J., Goetz, E. L., & Pizzagalli, D. A. (2013). Blunted reward responsiveness in remitted depression. *Journal of Psychiatric Research*, 47(12), 1864-1869. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.011>
- Peciña, M., Sikora, M., Avery, E. T., Heffernan, J., Peciña, S., Mickey, B. J., & Zubieta, J.-K. (2017). Striatal dopamine D2/3 receptor-mediated neurotransmission in major depression : Implications for anhedonia, anxiety and treatment response. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(10), 977-986. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.427>
- Pedrini, S., Bogush, A., & Ehrlich, M. E. (2008). Phosphatidylinositide 3-kinase and protein kinase C zeta mediate retinoic acid induction of DARPP-32 in medium size spiny neurons *in vitro*. *Journal of Neurochemistry*, 106(2), 917-924. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05475.x>
- Peluso, M. a. M., Hatch, J. P., Glahn, D. C., Monkul, E. S., Sanches, M., Najt, P., Bowden, C. L., Barratt, E. S., & Soares, J. C. (2007). Trait impulsivity in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 100(1-3), 227-231. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.037>
- Pennimpede, T., Cameron, D. A., MacLean, G. A., Li, H., Abu-Abed, S., & Petkovich, M. (2010). The role of CYP26 enzymes in defining appropriate retinoic acid exposure during embryogenesis. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 88(10), 883-894. <https://doi.org/10.1002/bdra.20709>
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lönnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Perez-Costas, E., Melendez-Ferro, M., & Roberts, R. C. (2010). Basal ganglia pathology in schizophrenia : Dopamine connections and anomalies. *Journal of Neurochemistry*, 113(2), 287-302. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06604.x>
- Persson, B., Björntorp, P., & Hood, B. (1966). Lipoprotein lipase activity in human adipose tissue I. Conditions for release and relationship to triglycerides in serum. *Metabolism*, 15(8), 730-741. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(66\)80009-4](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(66)80009-4)
- Pertile, R. A. N., Brigden, R., Raman, V., Cui, X., Du, Z., & Eyles, D. (2023). Vitamin D : A potent regulator of dopaminergic neuron differentiation and function. *Journal of Neurochemistry*, 166(5), 779-789. <https://doi.org/10.1111/jnc.15829>
- Petkovich, P. M. (2001). Retinoic acid metabolism. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(5), S136-S142. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.113715>
- Petrosino, J., DiSilvestro, D., & Ziouzenkova, O. (2014). Aldehyde Dehydrogenase 1A1 : Friend or Foe to Female Metabolism? *Nutrients*, 6(3), 950-973. <https://doi.org/10.3390/nu6030950>
- Petryszyn, S., Beaulieu, J.-M., Parent, A., & Parent, M. (2014). Distribution and morphological characteristics of striatal interneurons expressing calretinin in mice : A comparison with human and nonhuman primates. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 59-60, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2014.06.002>
- Pickel, V. M., Towle, A. C., Joh, T. H., & Chan, J. (1988). Gamma-aminobutyric acid in the medial rat nucleus accumbens : Ultrastructural localization in neurons receiving monosynaptic input from catecholaminergic afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 272(1), 1-14. <https://doi.org/10.1002/cne.902720102>

- Pierce, K. L., Premont, R. T., & Lefkowitz, R. J. (2002). Seven-transmembrane receptors. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 3(9), 639-650. <https://doi.org/10.1038/nrm908>
- Pilz, G.-A., Shitamukai, A., Reillo, I., Pacary, E., Schwausch, J., Stahl, R., Ninkovic, J., Snippert, H. J., Clevers, H., Godinho, L., Guillemot, F., Borrell, V., Matsuzaki, F., & Götz, M. (2013). Amplification of progenitors in the mammalian telencephalon includes a new radial glial cell type. *Nature Communications*, 4, 2125. <https://doi.org/10.1038/ncomms3125>
- Pirazzi, C., Valenti, L., Motta, B. M., Pingitore, P., Hedfalk, K., Mancina, R. M., Burza, M. A., Indiveri, C., Ferro, Y., Montalcini, T., Maglio, C., Dongiovanni, P., Fargion, S., Rametta, R., Pujia, A., Andersson, L., Ghosal, S., Levin, M., Wiklund, O., ... Romeo, S. (2014). PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Human Molecular Genetics*, 23(15), 4077-4085. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>
- Pizzagalli, D. A. (2014). Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annual review of clinical psychology*, 10, 393-423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>
- Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., Dougherty, D. D., Iosifescu, D. V., Rauch, S. L., & Fava, M. (2009). Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 166(6), 702-710. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081201>
- Plichta, M. M., Vasic, N., Wolf, R. C., Lesch, K.-P., Brummer, D., Jacob, C., Fallgatter, A. J., & Grön, G. (2009). Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 65(1), 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.07.008>
- Podleśny-Drabiniok, A., Sobska, J., De Lera, A. R., Gołembiowska, K., Kamińska, K., Dollé, P., Cebzat, M., & Krężel, W. (2017). Distinct retinoic acid receptor (RAR) isoforms control differentiation of embryonal carcinoma cells to dopaminergic or striatopallidal medium spiny neurons. *Scientific Reports*, 7(1), 13671. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13826-x>
- Pomponi, M., Janiri, L., La Torre, G., Di Stasio, E., Di Nicola, M., Mazza, M., Martinotti, G., Bria, P., Lippa, S., Natili, R., & Pomponi, M. F. L. (2013). Plasma levels of n-3 fatty acids in bipolar patients: Deficit restricted to DHA. *Journal of Psychiatric Research*, 47(3), 337-342. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.004>
- Pothuizen, H. H. J., Jongen-Rêlo, A. L., Feldon, J., & 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. *The European Journal of Neuroscience*, 22(10), 2605-2616. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04388.x>
- Poulin, J.-F., Caronia, G., Hofer, C., Cui, Q., Helm, B., Ramakrishnan, C., Chan, C. S., Dombeck, D. A., Deisseroth, K., & Awatramani, R. (2018). Mapping projections of molecularly defined dopamine neuron subtypes using intersectional genetic approaches. *Nature Neuroscience*, 21(9), 1260-1271. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0203-4>
- Prakash, N., & Wurst, W. (2006). Development of dopaminergic neurons in the mammalian brain. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 63(2), 187-206. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5387-6>

Q

- Qi, X.-R., Zhao, J., Liu, J., Fang, H., Swaab, D. F., & Zhou, J.-N. (2015). Abnormal Retinoid and TrkB Signaling in the Prefrontal Cortex in Mood Disorders. *Cerebral Cortex*, 25(1), 75-83. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht203>
- Quadro, L., Blamer, W. S., Salchow, D. J., Vogel, S., Piantadosi, R., Gouras, P., Freeman, S., Cosma, M. P., Colantuoni, V., & Gottesman, M. E. (1999). Impaired retinal function and vitamin A availability in mice lacking retinol-binding protein. *The EMBO Journal*, 18(17), 4633-4644. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.17.4633>

- Quadro, L., Hamberger, L., Gottesman, M. E., Colantuoni, V., Ramakrishnan, R., & Blaner, W. S. (2004). Transplacental delivery of retinoid : The role of retinol-binding protein and lipoprotein retinyl ester. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 286(5), E844-851. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00556.2003>
- Quadro, L., Hamberger, L., Gottesman, M. E., Wang, F., Colantuoni, V., Blaner, W. S., & Mendelsohn, C. L. (2005). Pathways of Vitamin A Delivery to the Embryo : Insights from a New Tunable Model of Embryonic Vitamin A Deficiency. *Endocrinology*, 146(10), 4479-4490. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0158>

R

- Raghuvanshi, S., Reed, V., Blaner, W. S., & Harrison, E. H. (2015). Cellular localization of β -carotene 15,15' oxygenase-1 (BCO1) and β -carotene 9',10' oxygenase-2 (BCO2) in rat liver and intestine. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 572, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.12.024>
- Randall, P. A., Lee, C. A., Nunes, E. J., Yohn, S. E., Nowak, V., Khan, B., Shah, P., Pandit, S., Vemuri, V. K., Makriyannis, A., Baqi, Y., Müller, C. E., Correa, M., & Salamone, J. D. (2014). The VMAT-2 inhibitor tetrabenazine affects effort-related decision making in a progressive ratio/chow feeding choice task : Reversal with antidepressant drugs. *PloS One*, 9(6), e99320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099320>
- Rankin, M. L., & Sibley, D. R. (2010). Constitutive phosphorylation by protein kinase C regulates D1 dopamine receptor signaling. *Journal of Neurochemistry*, 115(6), 1655-1667. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07074.x>
- Ransom, J., Morgan, P. J., McCaffery, P. J., & Stoney, P. N. (2014). The rhythm of retinoids in the brain. *Journal of Neurochemistry*, 129(3), 366-376. <https://doi.org/10.1111/jnc.12620>
- Rataj-Baniowska, M., Niewiadomska-Cimicka, A., Paschaki, M., Szyszka-Niagolov, M., Carramolino, L., Torres, M., Dollé, P., & Krężel, W. (2015). Retinoic Acid Receptor β Controls Development of Striatonigral Projection Neurons through FGF-Dependent and Meis1-Dependent Mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 35(43), 14467-14475. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1278-15.2015>
- Ravel, S., Legallet, E., & Apicella, P. (2003). Responses of Tonicly Active Neurons in the Monkey Striatum Discriminate between Motivationally Opposing Stimuli. *The Journal of Neuroscience*, 23(24), 8489-8497. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-24-08489.2003>
- Rawal, A., Collishaw, S., Thapar, A., & Rice, F. (2013). 'The risks of playing it safe' : A prospective longitudinal study of response to reward in the adolescent offspring of depressed parents. *Psychological Medicine*, 43(1), 27-38. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001158>
- Reay, W. R., & Cairns, M. J. (2020). The role of the retinoids in schizophrenia : Genomic and clinical perspectives. *Molecular Psychiatry*, 25(4), 706-718. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0566-2>
- Reay, W. R., Atkins, J. R., Quidé, Y., Carr, V. J., Green, M. J., & Cairns, M. J. (2020). Polygenic disruption of retinoid signalling in schizophrenia and a severe cognitive deficit subtype. *Molecular Psychiatry*, 25(4), 719-731. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0305-0>
- Reboul, E. (2013). Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte : Focus on transport proteins. *Nutrients*, 5(9), 3563-3581. <https://doi.org/10.3390/nu5093563>
- Reboul, E. (2019). Mechanisms of Carotenoid Intestinal Absorption : Where Do We Stand? *Nutrients*, 11(4), 838. <https://doi.org/10.3390/nu11040838>
- Reddy, L. F., Horan, W. P., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Dunayevich, E., Gold, J. M., Lyons, N., Marder, S. R., Treadway, M. T., Wynn, J. K., Young, J. W., & Green, M. F. (2015). Effort-Based Decision-Making Paradigms for Clinical Trials in Schizophrenia : Part 1—Psychometric Characteristics of 5 Paradigms. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1045-1054. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv089>

- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M. R., & Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: Implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(11), 760-772. <https://doi.org/10.1038/nrn2915>
- Regen, F., Cosma, N.-C., Otto, L. R., Clemens, V., Saksone, L., Gellrich, J., Uesekes, B., Ta, T. M. T., Hahn, E., Dettling, M., Heuser, I., & Hellmann-Regen, J. (2021). Clozapine modulates retinoid homeostasis in human brain and normalizes serum retinoic acid deficit in patients with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 26(9), 5417-5428. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0791-8>
- Riecher-Rössler, A. (2017). Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *The Lancet. Psychiatry*, 4(1), 63-72. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30379-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30379-0)
- Rieger, D. K., Reichenberger, E., McLean, W., Sidow, A., & Olsen, B. R. (2001). A double-deletion mutation in the Pitx3 gene causes arrested lens development in aphakia mice. *Genomics*, 72(1), 61-72. <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6464>
- Rinaldi, P., Polidori, M. C., Metastasio, A., Mariani, E., Mattioli, P., Cherubini, A., Catani, M., Cecchetti, R., Senin, U., & Mecocci, P. (2003). Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(7), 915-919. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(03\)00031-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00031-9)
- Rioux, L., & Arnold, S. E. (2005). The expression of retinoic acid receptor alpha is increased in the granule cells of the dentate gyrus in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 133(1), 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.11.003>
- Roitman, M. F., Stuber, G. D., Phillips, P. E. M., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2004). Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(6), 1265-1271. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3823-03.2004>
- Rondou, P., Haegeman, G., & Van Craenenbroeck, K. (2010). The dopamine D4 receptor: Biochemical and signalling properties. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 67(12), 1971-1986. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0293-y>
- Roodenburg, A. J. C. (1995). IRON METABOLISM IN THE RAT.
- Roth, B. L. (2016). DREADDs for Neuroscientists. *Neuron*, 89(4), 683-694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.040>
- Rousseau, C., Nichol, J. N., Pettersson, F., Couture, M.-C., & Miller, W. H. (2004). ERbeta sensitizes breast cancer cells to retinoic acid: Evidence of transcriptional crosstalk. *Molecular Cancer Research: MCR*, 2(9), 523-531.
- Ruberte, E., Friederich, V., Chambon, P., & Morriss-Kay, G. (1993). Retinoic acid receptors and cellular retinoid binding proteins III. Their differential transcript distribution during mouse nervous system development. *Development*, 118(1), 267-282. <https://doi.org/10.1242/dev.118.1.267>
- Rucklidge, J. J. (2010). Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 33(2), 357-373. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.01.006>
- Ryan, R. M., & Koehnster, R. (s. d.). A Meta-Analytic Review of Experiments Examining the Effects of Extrinsic Rewards on Intrinsic Motivation.

S

- Safer, D. J., Zito, J. M., & Fine, E. M. (1996). Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics*, 98(6 Pt 1), 1084-1088.
- Saga, Y., Kobayashi, M., Ohta, H., Murai, N., Nakai, N., Oshima, M., & Taketo, M. M. (1999). Impaired extrapyramidal function caused by the targeted disruption of Retinoid X receptor

- RXR γ 1 isoform. *Genes to Cells*, 4(4), 219-228. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.1999.00253.x>
- Sakai, Y., Meno, C., Fujii, H., Nishino, J., Shiratori, H., Saijoh, Y., Rossant, J., & Hamada, H. (2001). The retinoic acid-inactivating enzyme CYP26 is essential for establishing an uneven distribution of retinoic acid along the antero-posterior axis within the mouse embryo. *Genes & Development*, 15(2), 213-225. <https://doi.org/10.1101/gad.851501>
- Salamone, J. D. (1992). Complex motor and sensorimotor functions of striatal and accumbens dopamine: Involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology*, 107(2-3), 160-174. <https://doi.org/10.1007/BF02245133>
- Salamone, J. D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioural Brain Research*, 61(2), 117-133. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(94\)90153-8](https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90153-8)
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2012). The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron*, 76(3), 470-485. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2018). Neurobiology and pharmacology of activational and effort-related aspects of motivation: Rodent studies. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.026>
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A., & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*, 191(3), 461-482. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0668-9>
- Salamone, J. D., Steinpreis, R. E., McCullough, L. D., Smith, P., Grebel, D., & Mahan, K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology*, 104(4), 515-521. <https://doi.org/10.1007/BF02245659>
- Salgado, S., & Kaplitt, M. G. (2015). The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 93(2), 75-93. <https://doi.org/10.1159/000368279>
- Samad, T. A., Krezel, W., Chambon, P., & Borrelli, E. (1997). Regulation of dopaminergic pathways by retinoids: Activation of the D2 receptor promoter by members of the retinoic acid receptor-retinoid X receptor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(26), 14349-14354. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14349>
- Sánchez-Hernández, D., Poon, A. N., Kubant, R., Kim, H., Huot, P. S. P., Cho, C. E., Pannia, E., Reza-López, S. A., Pausova, Z., Bazinet, R. P., & Anderson, G. H. (2016). High vitamin A intake during pregnancy modifies dopaminergic reward system and decreases preference for sucrose in Wistar rat offspring. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 27, 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.020>
- Sandell, L. L., Sanderson, B. W., Moiseyev, G., Johnson, T., Mushegian, A., Young, K., Rey, J.-P., Ma, J., Staehling-Hampton, K., & Trainor, P. A. (2007). RDH10 is essential for synthesis of embryonic retinoic acid and is required for limb, craniofacial, and organ development. *Genes & Development*, 21(9), 1113-1124. <https://doi.org/10.1101/gad.1533407>
- Sapin, V., Chaïb, S., Blanchon, L., Alexandre-Gouabau, M. C., Lémery, D., Charbonne, F., Gallot, D., Jacquetin, B., Dastugue, B., & Azais-Braesco, V. (2000). Esterification of vitamin A by the human placenta involves villous mesenchymal fibroblasts. *Pediatric Research*, 48(4), 565-572. <https://doi.org/10.1203/00006450-200010000-00024>
- Sarchiapone, M., Carli, V., Camardese, G., Cuomo, C., Di Giuda, D., Calcagni, M.-L., Focacci, C., & De Risio, S. (2006). Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia. *Psychiatry Research*, 147(2-3), 243-248. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.03.001>
- Sarris, J., Logan, A. C., Akbaraly, T. N., Amminger, G. P., Balanzá-Martínez, V., Freeman, M. P., Hibbeln, J., Matsuoka, Y., Mischoulon, D., Mizoue, T., Nanri, A., Nishi, D., Ramsey, D., Rucklidge, J. J., Sanchez-Villegas, A., Scholey, A., Su, K.-P., Jacka, F. N., & International Society for Nutritional Psychiatry Research. (2015). Nutritional medicine as mainstream in

- psychiatry. *The Lancet. Psychiatry*, 2(3), 271-274. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00051-0)
- Satoh, T., Higuchi, Y., Kawakami, S., Hashida, M., Kagechika, H., Shudo, K., & Yokoyama, M. (2009). Encapsulation of the synthetic retinoids Am80 and LE540 into polymeric micelles and the retinoids' release control. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 136(3), 187-195. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.02.024>
- Savchenko, A., Targa, G., Fesenko, Z., Leo, D., Gainetdinov, R. R., & Sukhanov, I. (2023). Dopamine Transporter Deficient Rodents: Perspectives and Limitations for Neuroscience. *Biomolecules*, 13(5), 806. <https://doi.org/10.3390/biom13050806>
- Sayad, A., Noroozi, R., Omrani, M. D., Taheri, M., & Ghafouri-Fard, S. (2017). Retinoic acid-related orphan receptor alpha (RORA) variants are associated with autism spectrum disorder. *Metabolic Brain Disease*, 32(5), 1595-1601. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0049-6>
- Sbisa, A., Kusljic, S., Zethoven, D., van den Buuse, M., & Gogos, A. (2020). The effect of 17 β -estradiol on maternal immune activation-induced changes in prepulse inhibition and dopamine receptor and transporter binding in female rats. *Schizophrenia Research*, 223, 249-257. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.08.015>
- Schaefer, H. S., Putnam, K. M., Benca, R. M., & Davidson, R. J. (2006). Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre- and post-treatment depression. *Biological Psychiatry*, 60(9), 974-986. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.024>
- Scheres, A., Lee, A., & Sumiya, M. (2008). Temporal reward discounting and ADHD: Task and symptom specific effects. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 115(2), 221-226. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0813-6>
- Scheres, A., Tontsch, C., Thoeny, A. L., & Kaczurkin, A. (2010). Temporal reward discounting in attention-deficit/hyperactivity disorder: The contribution of symptom domains, reward magnitude, and session length. *Biological Psychiatry*, 67(7), 641-648. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.033>
- Schmitz, Y., Benoit-Marand, M., Gonon, F., & Sulzer, D. (2003). Presynaptic regulation of dopaminergic neurotransmission. *J. Neurochem.*
- Schmitz, Y., Lee, C. J., Schmauss, C., Gonon, F., & Sulzer, D. (2001). Amphetamine distorts stimulation-dependent dopamine overflow: Effects on D2 autoreceptors, transporters, and synaptic vesicle stores. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(16), 5916-5924. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-16-05916.2001>
- Schmitz, Y., Schmauss, C., & Sulzer, D. (2002). Altered Dopamine Release and Uptake Kinetics in Mice Lacking D2 Receptors. *The Journal of Neuroscience*, 22(18), 8002-8009. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-18-08002.2002>
- Schultz, W. (2015). Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiological Reviews*, 95(3), 853-951. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2014>
- Scott-Van Zeeland, A. A., Dapretto, M., Ghahremani, D. G., Poldrack, R. A., & Bookheimer, S. Y. (2010). Reward processing in autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 3(2), 53-67. <https://doi.org/10.1002/aur.122>
- Seedat, S., Kesler, S., Niehaus, D. J., & Stein, D. J. (2000). Pathological gambling behaviour: Emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depression and Anxiety*, 11(4), 185-186. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)11:4<185::AID-DA8>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)11:4<185::AID-DA8>3.0.CO;2-H)
- Seeman, P. (2006). Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 10(4), 515-531. <https://doi.org/10.1517/14728222.10.4.515>
- Seeman, P. (2011). All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high) receptors. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(2), 118-132.

<https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00162.x>

- Semina, E. V., Murray, J. C., Reiter, R., Hrstka, R. F., & Graw, J. (2000). Deletion in the promoter region and altered expression of Pitx3 homeobox gene in aphakia mice. *Human Molecular Genetics*, 9(11), 1575-1585. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.11.1575>
- Sesack, S. R. (s. d.). Cortico-Basal Ganglia Reward Network : Microcircuitry.
- Sesia, T., Temel, Y., Lim, L. W., Blokland, A., Steinbusch, H. W. M., & Visser-Vandewalle, V. (2008). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens core and shell : Opposite effects on impulsive action. *Experimental Neurology*, 214(1), 135-139. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.07.015>
- Sgobio, C., Wu, J., Zheng, W., Chen, X., Pan, J., Salinas, A. G., Davis, M. I., Lovinger, D. M., & Cai, H. (2017). Aldehyde dehydrogenase 1–positive nigrostriatal dopaminergic fibers exhibit distinct projection pattern and dopamine release dynamics at mouse dorsal striatum. *Scientific Reports*, 7(1), 5283. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05598-1>
- Shafiei, N., Gray, M., Viau, V., & Floresco, S. B. (2012). Acute Stress Induces Selective Alterations in Cost/Benefit Decision-Making. *Neuropsychopharmacology*, 37(10), 2194-2209. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.69>
- Sharpe, N. A., & Tepper, J. M. (1998). PoNSTatal development of excitatory synaptic input to the rat neostriatum : An electron microscopic study. *Neuroscience*, 84(4), 1163-1175. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00583-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00583-6)
- Shearer, K. D., Stoney, P. N., Morgan, P. J., & McCaffery, P. J. (2012). A vitamin for the brain. *Trends in Neurosciences*, 35(12), 733-741. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.005>
- Shibata, M., Pattabiraman, K., Lorente-Galdos, B., Andrijevic, D., Kim, S.-K., Kaur, N., Muchnik, S. K., Xing, X., Santpere, G., Sousa, A. M. M., & Sestan, N. (2021). Regulation of prefrontal patterning and connectivity by retinoic acid. *Nature*, 598(7881), 483-488. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03953-x>
- Shimohama, S., & Kawamata, J. (2018). Roles of Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Pathology and Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Diseases. In A. Akaike, S. Shimohama, & Y. Misu (Éds.), *Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection*. Springer. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543558/>
- Shmarakov, I., Fleshman, M. K., D'Ambrosio, D. N., Piantedosi, R., Riedl, K. M., Schwartz, S. J., Curley, R. W., von Lintig, J., Rubin, L. P., Harrison, E. H., & Blaner, W. S. (2010). Hepatic stellate cells are an important cellular site for β -carotene conversion to retinoid. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 504(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.05.010>
- Siafarikas, N., Selbaek, G., Fladby, T., Šaltytė Benth, J., Auning, E., & Aarsland, D. (2018). Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 30(1), 103-113. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001879>
- Silvestrini, N., & Gendolla, G. H. E. (2013). Automatic effort mobilization and the principle of resource conservation : One can only prime the possible and justified. *Journal of Personality and Social Psychology*, 104(5), 803-816. <https://doi.org/10.1037/a0031995>
- Simpson, E. H., Winiger, V., Biezonski, D. K., Haq, I., Kandel, E. R., & Kellendonk, C. (2014). Selective overexpression of dopamine D3 receptors in the striatum disrupts motivation but not cognition. *Biological Psychiatry*, 76(10), 823-831. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.023>
- Sinha, R. (2001). How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology*, 158(4), 343-359. <https://doi.org/10.1007/s002130100917>
- Sink, K.S., Vemuri, V.K., Olszewska, T., Makriyannis, A., Salamone, J.D., 2008. Cannabinoid CB1 antagonists and dopamine antagonists produce different effects on a task involving response allocation and effort-related choice in food-seeking behavior. *Psychopharmacology* 196,

565–574. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0988-4>

- Sinn, N., Milte, C., & Howe, P. R. C. (2010). Oiling the Brain : A Review of Randomized Controlled Trials of Omega-3 Fatty Acids in Psychopathology across the Lifespan. *Nutrients*, 2(2), 128-170. <https://doi.org/10.3390/nu2020128>
- Skinner, B.F. (1954). Skinner, B. F. *Science and human behavior*. New York: The Macmillan Company, 1953. 461 P. \$4.00. *Science Education* 38, 436–436. <https://doi.org/10.1002/sce.37303805120>
- Skinner, B.F. (1991). *The behavior of organisms: an experimental analysis*. Copley, Acton, Mass.
- Snyder, G. L., Allen, P. B., Fienberg, A. A., Valle, C. G., Haganir, R. L., Nairn, A. C., & Greengard, P. (2000). Regulation of phosphorylation of the GluR1 AMPA receptor in the neostriatum by dopamine and psychostimulants in vivo. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(12), 4480-4488. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-12-04480.2000>
- Soares-Cunha, C. (2016). Reappraising striatal D1- and D2-neurons in reward and aversion. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Sokoloff, P., Andrieux, M., Besançon, R., Pilon, C., Martres, M.-P., Giros, B., & Schwartz, J.-C. (1992). Pharmacology of human dopamine D3 receptor expressed in a mammalian cell line : Comparison with D2 receptor. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*, 225(4), 331-337. [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(92\)90107-7](https://doi.org/10.1016/0922-4106(92)90107-7)
- Sokoloff, P., Diaz, J., Le Foll, B., Guillin, O., Leriche, L., Bezard, E., & Gross, C. (2006). The dopamine D3 receptor : A therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 5(1), 25-43. <https://doi.org/10.2174/187152706784111551>
- Sokolowski, J. D., Conlan, A. N., & Salamone, J. D. (1998). A microdialysis study of nucleus accumbens core and shell dopamine during operant responding in the rat. *Neuroscience*, 86(3), 1001-1009. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00066-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00066-9)
- Sommer, S., Danysz, W., Russ, H., Valastro, B., Flik, G., & Hauber, W. (2014). The dopamine reuptake inhibitor MRZ-9547 increases progressive ratio responding in rats. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(12), 2045-2056. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000996>
- Song, R., Zhang, H.-Y., Li, X., Bi, G.-H., Gardner, E. L., & Xi, Z.-X. (2012). Increased vulnerability to cocaine in mice lacking dopamine D 3 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(43), 17675-17680. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205297109>
- Sotnikova, T. D., Efimova, E. V., & Gainetdinov, R. R. (2020). Enhanced Dopamine Transmission and Hyperactivity in the Dopamine Transporter Heterozygous Mice Lacking the D3 Dopamine Receptor. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8216. <https://doi.org/10.3390/ijms21218216>
- Sousa, V. H., & Fishell, G. (2010). Sonic Hedgehog functions through dynamic changes in temporal competence in the developing ventral telencephalon. *Current opinion in genetics & development*, 20(4), 391-399. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2010.04.008>
- Spathis, A. D., Asvos, X., Ziavra, D., Karampelas, T., Topouzis, S., Cournia, Z., Qing, X., Alexakos, P., Smits, L. M., Dalla, C., Rideout, H. J., Schwamborn, J. C., Tamvakopoulos, C., Fokas, D., & Vassilatis, D. K. (2017). Nurr1:RXR α heterodimer activation as monotherapy for Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(15), 3999-4004. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616874114>
- Staal, W. G. (2015). Autism, DRD3 and repetitive and stereotyped behavior, an overview of the current knowledge. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(9), 1421-1426. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.011>

- Stahl, S. M. (2002). The psychopharmacology of energy and fatigue. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(1), 7-8. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0102>
- Stamatakis, A. M., Jennings, J. H., Ung, R. L., Blair, G. A., Weinberg, R. J., Neve, R. L., Boyce, F., Mattis, J., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., & Stuber, G. D. (2013). A unique population of ventral tegmental area neurons inhibits the lateral habenula to promote reward. *Neuron*, 80(4), 1039-1053. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.08.023>
- Stancampiano, R., Carta, M., & Fadda, F. (2007). Vitamin A deficiency affects neither frontocortical acetylcholine nor working memory. *Neuroreport*, 18(3), 241-243. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280115c0c>
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale : An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385-395. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.04.008>
- Stark, R., Bauer, E., Merz, C. J., Zimmermann, M., Reuter, M., Plichta, M. M., Kirsch, P., Lesch, K. P., Fallgatter, A. J., Vaitl, D., & Herrmann, M. J. (2011). ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia*, 49(3), 426-434. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.012>
- Steel, P. (2007). The nature of procrastination : A meta-analytic and theoretical review of quintessential self-regulatory failure. *Psychological Bulletin*, 133(1), 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.65>
- Steel, P., & König, C. J. (2006). Integrating Theories of Motivation. *Academy of Management Review*, 31(4), 889-913. <https://doi.org/10.5465/amr.2006.22527462>
- Stehlin-Gaon, C., Willmann, D., Zeyer, D., Sanglier, S., Van Dorsselaer, A., Renaud, J.-P., Moras, D., & Schüle, R. (2003). All-trans retinoic acid is a ligand for the orphan nuclear receptor ROR beta. *Nature Structural Biology*, 10(10), 820-825. <https://doi.org/10.1038/nsb979>
- Sternson, S. M., & Roth, B. L. (2014). Chemogenetic tools to interrogate brain functions. *Annual Review of Neuroscience*, 37, 387-407. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014048>
- Stevens, G. A., Bennett, J. E., Hennocq, Q., Lu, Y., De-Regil, L. M., Rogers, L., Danaei, G., Li, G., White, R. A., Flaxman, S. R., Oehle, S.-P., Finucane, M. M., Guerrero, R., Bhutta, Z. A., Then-Paulino, A., Fawzi, W., Black, R. E., & Ezzati, M. (2015). Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013 : A pooled analysis of population-based surveys. *The Lancet Global Health*, 3(9), e528-e536. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00039-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00039-X)
- Stice, E., Spoor, S., Ng, J., & Zald, D. H. (2009). Relation of Obesity to Consummatory and Anticipatory Food Reward. *Physiology & behavior*, 97(5), 551-560. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.020>
- Stoltzfus, R. J., & Underwood, B. A. (1995). Breast-milk vitamin A as an indicator of the vitamin A status of women and infants. *Bulletin of the World Health Organization*, 73(5), 703-711.
- Stopper, C. M., & Floresco, S. B. (2011). Contributions of the nucleus accumbens and its subregions to different aspects of risk-based decision making. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 11(1), 97-112. <https://doi.org/10.3758/s13415-010-0015-9>
- Stopper, C. M., Khayambashi, S., & Floresco, S. B. (2013). Receptor-specific modulation of risk-based decision making by nucleus accumbens dopamine. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(5), 715-728. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.240>
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., & DelBello, M. P. (2002). Volumetric MRI studies of mood disorders : Do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disorders*, 4(2), 80-88. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2002.01160.x>
- Strauss, G. P., & Gold, J. M. (2012). A New Perspective on Anhedonia in Schizophrenia. *The*

- Strauss, G. P., Whearty, K. M., Morra, L. F., Sullivan, S. K., Ossenfort, K. L., & Frost, K. H. (2016). AVOLITION IN SCHIZOPHRENIA IS ASSOCIATED WITH REDUCED WILLINGNESS TO EXPEND EFFORT FOR REWARD ON A PROGRESSIVE RATIO TASK. *Schizophrenia research*, 170(1), 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.12.006>
- Ströhle, A., Stoy, M., Wrase, J., Schwarzer, S., Schlagenhauf, F., Huss, M., Hein, J., Nedderhüt, A., Neumann, B., Gregor, A., Juckel, G., Knutson, B., Lehmkuhl, U., Bauer, M., & Heinz, A. (2008). Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage*, 39(3), 966-972. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.044>
- Strombach, T., Strang, S., Park, S. Q., & Kenning, P. (2016). Common and distinctive approaches to motivation in different disciplines. *Progress in Brain Research*, 229, 3-23. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.06.007>
- Studer, B., & Knecht, S. (2016). A benefit-cost framework of motivation for a specific activity. *Progress in Brain Research*, 229, 25-47. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.06.014>
- Sulzer, D., & Rayport, S. (1990). Amphetamine and other psychostimulants reduce pH gradients in midbrain dopaminergic neurons and chromaffin granules : A mechanism of action. *Neuron*, 5(6), 797-808. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90339-h](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90339-h)
- Sulzer, D., Chen, T. K., Lau, Y. Y., Kristensen, H., Rayport, S., & Ewing, A. (1995). Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(5 Pt 2), 4102-4108. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-05-04102.1995>
- Sun, J. H., Gao, Q., Zhang, J., Bao, L. H., Dong, H. M., Liang, N., Li, G. B., Li, Z. H., & Gao, Y. M. (2010). Ephrinb3 induces mesostriatal dopaminergic projection to the striatum. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 400(2), 194-199. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.08.027>
- Suzuki, M., Wang, T., Garretto, D., Isasi, C. R., Cardoso, W. V., Grealley, J. M., & Quadro, L. (2021). Disproportionate Vitamin A Deficiency in Women of Specific Ethnicities Linked to Differences in Allele Frequencies of Vitamin A-Related Polymorphisms. *Nutrients*, 13(6), 1743. <https://doi.org/10.3390/nu13061743>
- Svenningsson, P., Nishi, A., Fisone, G., Girault, J.-A., Nairn, A. C., & Greengard, P. (2004). DARPP-32: An integrator of neurotransmission. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 269-296. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121415>
- Swann, A. C., Anderson, J. C., Dougherty, D. M., & Moeller, F. G. (2001). Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 101(2), 195-197. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00249-3](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00249-3)
- Swann, A. C., Dougherty, D. M., Pazzaglia, P. J., Pham, M., & Moeller, F. G. (2004). Impulsivity : A link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disorders*, 6(3), 204-212. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00110.x>
- Swieten, M. M. H. van, & Bogacz, R. (2020). Modeling the effects of motivation on choice and learning in the basal ganglia. *PLOS Computational Biology*, 16(5), e1007465. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007465>
- Sykes, D. H., Douglas, V. I., & Morgenstern, G. (1973). Sustained attention in hyperactive children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 14(3), 213-220. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1973.tb01189.x>

T

- Takahashi, J., Palmer, T. D., & Gage, F. H. (1999). Retinoic acid and neurotrophins collaborate to regulate neurogenesis in adult-derived neural stem cell cultures. *Journal of Neurobiology*, 38(1), 65-81.

- Tanumihardjo, S. A., Russell, R. M., Stephensen, C. B., Gannon, B. M., Craft, N. E., Haskell, M. J., Lietz, G., Schulze, K., & Raiten, D. J. (2016). Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. *The Journal of Nutrition*, 146(9), 1816S-48S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.229708>
- Tatebayashi, Y., Nihonmatsu-Kikuchi, N., Hayashi, Y., Yu, X., Soma, M., & Ikeda, K. (2012). Abnormal fatty acid composition in the frontopolar cortex of patients with affective disorders. *Translational Psychiatry*, 2(12), e204. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.132>
- Taylor, C. T., Hirshfeld-Becker, D. R., Ostacher, M. J., Chow, C. W., LeBeau, R. T., Pollack, M. H., Nierenberg, A. A., & Simon, N. M. (2008). Anxiety is associated with impulsivity in bipolar disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(5), 868-876. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.09.001>
- Taylor, S. R., Badurek, S., Dileone, R. J., Nashmi, R., Minichiello, L., & Picciotto, M. R. (2014). GABAergic and glutamatergic efferents of the mouse ventral tegmental area. *The Journal of Comparative Neurology*, 522(14), 3308-3334. <https://doi.org/10.1002/cne.23603>
- Tenbaum, S., & Baniahmad, A. (1997). Nuclear receptors: Structure, function and involvement in disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 29(12), 1325-1341. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(97\)00087-3](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(97)00087-3)
- Tepper, J. M., Abercrombie, E. D., & Bolam, J. P. (s. d.). Basal ganglia macrocircuits.
- Threlfell, S., & Cragg, S. J. (2011). Dopamine signaling in dorsal versus ventral striatum: The dynamic role of cholinergic interneurons. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, 11. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00011>
- Threlfell, S., Clements, M. A., Khodai, T., Pienaar, I. S., Exley, R., Wess, J., & Cragg, S. J. (2010). Striatal muscarinic receptors promote activity dependence of dopamine transmission via distinct receptor subtypes on cholinergic interneurons in ventral versus dorsal striatum. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(9), 3398-3408. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5620-09.2010>
- Threlfell, S., Lalic, T., Platt, N. J., Jennings, K. A., Deisseroth, K., & Cragg, S. J. (2012). Striatal dopamine release is triggered by synchronized activity in cholinergic interneurons. *Neuron*, 75(1), 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.038>
- Tiklová, K. (s. d.). Single-cell RNA sequencing reveals midbrain dopamine neuron diversity emerging during mouse brain development.
- Tolppanen, A.-M., Sayers, A., Fraser, W. D., Lewis, G., Zammit, S., & Lawlor, D. A. (2012). The association of 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with behavioural problems in childhood. *PLoS One*, 7(7), e40097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040097>
- Touyarot, K., Bonhomme, D., Roux, P., Alfos, S., Lafenêtre, P., Richard, E., Higuieret, P., & Pallet, V. (2013). A Mid-Life Vitamin A Supplementation Prevents Age-Related Spatial Memory Deficits and Hippocampal Neurogenesis Alterations through CRABP-I. *PLoS ONE*, 8(8), e72101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072101>
- Treadway, M. T., Bossaller, N. A., Shelton, R. C., & Zald, D. H. (2012). Effort-based decision-making in major depressive disorder: A translational model of motivational anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(3), 553-558. <https://doi.org/10.1037/a0028813>
- Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E., & Zald, D. H. (2009). Worth the «EEfRT»? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS One*, 4(8), e6598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006598>
- Tremblay, L. K., Naranjo, C. A., Cardenas, L., Herrmann, N., & Busto, U. E. (2002). Probing brain reward system function in major depressive disorder: Altered response to dextroamphetamine. *Archives of General Psychiatry*, 59(5), 409-416. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.5.409>

- Trifilieff, P., & Martinez, D. (2014). Imaging addiction : D2 receptors and dopamine signaling in the striatum as biomarkers for impulsivity. *Neuropharmacology*, 76 Pt B(0 0), 498-509. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.06.031>
- Trifilieff, P., Ducrocq, F., van der Veldt, S., & Martinez, D. (2017). Blunted Dopamine Transmission in Addiction : Potential Mechanisms and Implications for Behavior. *Seminars in Nuclear Medicine*, 47(1), 64-74. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.09.003>
- Trifilieff, P., Feng, B., Urizar, E., Winiger, V., Ward, R. D., Taylor, K. M., Martinez, D., Moore, H., Balsam, P. D., Simpson, E. H., & Javitch, J. A. (2013). Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Molecular Psychiatry*, 18(9), 1025-1033. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.57>
- Tritsch, N. X., & Sabatini, B. L. (2015). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum.
- Troesch, B., Hoefft, B., McBurney, M., Eggersdorfer, M., & Weber, P. (2012). Dietary surveys indicate vitamin intakes below recommendations are common in representative Western countries. *The British Journal of Nutrition*, 108(4), 692-698. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001808>
- Trumbo, P., Yates, A. A., Schlicker, S., & Poos, M. (2001). Dietary Reference Intakes : Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. *Journal of the American Dietetic Association*, 101(3), 294-301. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00078-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00078-5)
- Tsai, S.-Y., Catts, V. S., Fullerton, J. M., Corley, S. M., Fillman, S. G., & Weickert, C. S. (2017). Nuclear Receptors and Neuroinflammation in Schizophrenia. *Complex Psychiatry*, 3(4), 181-191. <https://doi.org/10.1159/000485565>
- Turrero García, M., & Harwell, C. C. (2017). Radial glia in the ventral telencephalon. *FEBS Letters*, 591(24), 3942-3959. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12829>
- Tyssandier, V., Reboul, E., Dumas, J.-F., Bouteloup-Demange, C., Armand, M., Marcand, J., Sallas, M., & Borel, P. (2003). Processing of vegetable-borne carotenoids in the human stomach and duodenum. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 284(6), G913-G923. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00410.2002>

U

- Ubbenhorst, A., Striebich, S., Lang, F., & Lang, U. E. (2011). Exploring the relationship between vitamin D and basic personality traits. *Psychopharmacology*, 215(4), 733-737. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2175-x>
- Udenfriend, S., & Wyngaarden, J. B. (1956). Precursors of adrenal epinephrine and norepinephrine in vivo. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 20(1), 48-52. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(56\)90261-x](https://doi.org/10.1016/0006-3002(56)90261-x)
- Udhane, S. S., Pandey, A. V., Hofer, G., Mullis, P. E., & Flück, C. E. (2015). Retinoic acid receptor beta and angiotensin-like protein 1 are involved in the regulation of human androgen biosynthesis. *Scientific Reports*, 5(1), 10132. <https://doi.org/10.1038/srep10132>
- Umemiya, H., Fukasawa, H., Ebisawa, M., Eyrolles, L., Kawachi, E., Eisenmann, G., Gronemeyer, H., Hashimoto, Y., Shudo, K., & Kagechika, H. (1997). Regulation of retinoid actions by diazepinylbenzoic acids. Retinoid synergists which activate the RXR-RAR heterodimers. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(26), 4222-4234. <https://doi.org/10.1021/jm9704309>
- Usiello, A., Baik, J. H., Rougé-Pont, F., Picetti, R., Dierich, A., LeMeur, M., Piazza, P. V., & Borrelli, E. (2000). Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*, 408(6809), 199-203. <https://doi.org/10.1038/35041572>

V

- Valdenaire, O., Vernier, P., Maus, M., Dumas Milne Edwards, J.-B., & Mallet, J. (1994). Transcription

- of the rat dopamine-D2-receptor gene from two promoters. *European Journal of Biochemistry*, 220(2), 577-584. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb18658.x>
- Vallone, D., Picetti, R., & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(1), 125-132. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(99\)00063-9](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(99)00063-9)
- Van den Munckhof, P., Luk, K. C., Ste-Marie, L., Montgomery, J., Blanchet, P. J., Sadikot, A. F., & Drouin, J. (2003). Pitx3 is required for motor activity and for survival of a subset of midbrain dopaminergic neurons. *Development (Cambridge, England)*, 130(11), 2535-2542. <https://doi.org/10.1242/dev.00464>
- Van Enkhuizen, J., Henry, B. L., Minassian, A., Perry, W., Milienne-Petiot, M., Higa, K. K., Geyer, M. A., & Young, J. W. (2014). Reduced dopamine transporter functioning induces high-reward risk-preference consistent with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(13), 3112-3122. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.170>
- Van Gaalen, M. M., van Koten, R., Schoffelmeer, A. N. M., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2006). Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biological Psychiatry*, 60(1), 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.005>
- Vandenhoevel, D., & Pasterkamp, R. (2008). Getting connected in the dopamine system. *Progress in Neurobiology*, 85(1), 75-93. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.01.003>
- Veenvliet, J. V., & Smidt, M. P. (2014). Molecular mechanisms of dopaminergic subset specification : Fundamental aspects and clinical perspectives. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(24), 4703-4727. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1681-5>
- Vieira, A. (2011). Epigenetic Regulation by Retinoids. In *Nutrition in Epigenetics* (p. 241-248). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470959824.ch14>
- Visser, S. N., Lesesne, C. A., & Perou, R. (2007). National estimates and factors associated with medication treatment for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 119 Suppl 1, S99-106. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2089O>
- Volkow, N. D. (2001). Drug abuse and mental illness : Progress in understanding comorbidity. *The American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1181-1183. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1181>
- Volkow, N. D., & Baler, R. D. (2015). NOW vs LATER brain circuits : Implications for obesity and addiction. *Trends in Neurosciences*, 38(6), 345-352. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.002>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Schlyer, D., Shiue, C. Y., Alpert, R., Dewey, S. L., Logan, J., Bendriem, B., & Christman, D. (1990). Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *The American Journal of Psychiatry*, 147(6), 719-724. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.6.719>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Telang, F. (2011). Addiction : Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15037-15042. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., Fowler, J. S., Zhu, W., Logan, J., Ma, Y., Pradhan, K., Wong, C., & Swanson, J. M. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD : Clinical implications. *JAMA*, 302(10), 1084-1091. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1308>
- Volkow, N. D., Wise, R. A., & Baler, R. (2017). The dopamine motive system : Implications for drug and food addiction. *Nature Reviews. Neuroscience*, 18(12), 741-752. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.130>
- Voorn, P., Kalsbeek, A., Jorritsma-Byham, B., & Groenewegen, H. J. (1988). The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the

dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscience*, 25(3), 857-887. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90041-3)

Vrieze, E., Pizzagalli, D. A., Demyttenaere, K., Hompes, T., Sienaert, P., de Boer, P., Schmidt, M., & Claes, S. (2013). Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 73(7), 639-645. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.014>

W

Wahl, P., Walden, C., Knopp, R., Hoover, J., Wallace, R., Heiss, G., & Rifkind, B. (1983). Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *The New England Journal of Medicine*, 308(15), 862-867. <https://doi.org/10.1056/NEJM198304143081502>

Waits, R. P., Yamada, T., Uemichi, T., & Benson, M. D. (1995). Low plasma concentrations of retinol-binding protein in individuals with mutations affecting position 84 of the transthyretin molecule. *Clinical Chemistry*, 41(9), 1288-1291.

Wall, N. R., De La Parra, M., Callaway, E. M., & Kreitzer, A. C. (2013). Differential innervation of direct- and indirect-pathway striatal projection neurons. *Neuron*, 79(2), 347-360. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.05.014>

Wallén, A., Zetterström, R. H., Solomin, L., Arvidsson, M., Olson, L., & Perlmann, T. (1999). Fate of mesencephalic AHD2-expressing dopamine progenitor cells in NURR1 mutant mice. *Experimental Cell Research*, 253(2), 737-746. <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4691>

Wallen-Mackenzie, A., Mata de Urquiza, A., Petersson, S., Rodriguez, F. J., Friling, S., Wagner, J., Ordentlich, P., Lengqvist, J., Heyman, R. A., Arenas, E., & Perlmann, T. (2003). Nurr1-RXR heterodimers mediate RXR ligand-induced signaling in neuronal cells. *Genes & Development*, 17(24), 3036-3047. <https://doi.org/10.1101/gad.276003>

Walter, P., Green, S., Greene, G., Krust, A., Bornert, J. M., Jeltsch, J. M., Staub, A., Jensen, E., Scrace, G., & Waterfield, M. (1985). Cloning of the human estrogen receptor cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82(23), 7889-7893. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.23.7889>

Wan, C., Shi, Y., Zhao, X., Tang, W., Zhang, M., Ji, B., Zhu, H., Xu, Y., Li, H., Feng, G., & He, L. (2009). Positive association between ALDH1A2 and schizophrenia in the Chinese population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(8), 1491-1495. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.08.008>

Wan, C., Yang, Y., Li, H., La, Y., Zhu, H., Jiang, L., Chen, Y., Feng, G., & He, L. (2006). Dysregulation of retinoid transporters expression in body fluids of schizophrenia patients. *Journal of Proteome Research*, 5(11), 3213-3216. <https://doi.org/10.1021/pr060176l>

Wanat, M. J., Bonci, A., & Phillips, P. E. M. (2013). CRF acts in the midbrain to attenuate accumbens dopamine release to rewards but not their predictors. *Nature Neuroscience*, 16(4), 383-385. <https://doi.org/10.1038/nn.3335>

Wang, C.-X., Wang, B., Sun, J.-J., Xiao, C.-Y., Ma, H., Jia, F.-Y., & Li, H.-H. (2024). Circulating retinol and 25(OH)D contents and their association with symptoms in children with chronic tic disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 33(4), 1017-1028. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02226-4>

Wang, H.-F., & Liu, F.-C. (2005). Regulation of multiple dopamine signal transduction molecules by retinoids in the developing striatum. *Neuroscience*, 134(1), 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.008>

Wang, T.-W., Zhang, H., & Parent, J. M. (2005). Retinoic acid regulates postnatal neurogenesis in the murine subventricular zone-olfactory bulb pathway. *Development (Cambridge, England)*, 132(12), 2721-2732. <https://doi.org/10.1242/dev.01867>

Watson, C., Paxinos, G., & Puelles, L. (2011). *The Mouse Nervous System*. Academic Press.

Weber, D., & Grune, T. (2012). The contribution of β -carotene to vitamin A supply of humans.

- Weikum, E. R., Liu, X., & Ortlund, E. A. (2018). The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Science*, 27(11), 1876-1892. <https://doi.org/10.1002/pro.3496>
- Weinshilboum, R. M., Thoa, N. B., Johnson, D. G., Kopin, I. J., & Axelrod, J. (1971). Proportional release of norepinephrine and dopamine- β -hydroxylase from sympathetic nerves. *Science (New York, N.Y.)*, 174(4016), 1349-1351. <https://doi.org/10.1126/science.174.4016.1349>
- Weinstein, J. J., Chohan, M. O., Slifstein, M., Kegeles, L. S., Moore, H., & Abi-Dargham, A. (2017). Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.2104>
- Weis, W. I., & Kobilka, B. K. (2019). The Molecular Basis of G Protein–Coupled Receptor Activation.
- Weiser, M., & Garibaldi, G. (2015). Quantifying motivational deficits and apathy: A review of the literature. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1060-1081. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.018>
- Wendling, O., Ghyselinck, N. B., Chambon, P., & Mark, M. (2001). Roles of retinoic acid receptors in early embryonic morphogenesis and hindbrain patterning. *Development (Cambridge, England)*, 128(11), 2031-2038. <https://doi.org/10.1242/dev.128.11.2031>
- Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(2), 146-153. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee548>
- Werner, E. A., & Deluca, H. F. (2002). Retinoic acid is detected at relatively high levels in the CNS of adult rats. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 282(3), E672-678. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00280.2001>
- Wey, M. C.-Y., Fernandez, E., Martinez, P. A., Sullivan, P., Goldstein, D. S., & Strong, R. (2012). Neurodegeneration and Motor Dysfunction in Mice Lacking Cytosolic and Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenases: Implications for Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 7(2), e31522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031522>
- Wickens, M. M., Bangasser, D. A., & Briand, L. A. (2018). Sex Differences in Psychiatric Disease: A Focus on the Glutamate System. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 197. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00197>
- White, J. A., Ramshaw, H., Taimi, M., Stangle, W., Zhang, A., Everingham, S., Creighton, S., Tam, S.-P., Jones, G., & Petkovich, M. (2000). Identification of the human cytochrome P450, P450RAI-2, which is predominantly expressed in the adult cerebellum and is responsible for all-trans-retinoic acid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(12), 6403-6408.
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30(4), 669-689. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00064-7)
- Whitton, A. E., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2015). Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 7-12. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000122>
- WHO. (2011). Guideline: Vitamin A supplementation in infants and children 6-59 months of age. <https://iris.who.int/handle/10665/44664>
- WHO. (2022). Mental disorders. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- Wickens, M. M., Bangasser, D. A., & Briand, L. A. (2018). Sex Differences in Psychiatric Disease: A Focus on the Glutamate System. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 197. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00197>
- Wilson, S. T., Fertuck, E. A., Kwitel, A., Stanley, M. C., & Stanley, B. (2006). Impulsivity, suicidality

and alcohol use disorders in adolescents and young adults with borderline personality disorder. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 18(1), 189-196. <https://doi.org/10.1515/ijamh.2006.18.1.189>

- Wirth, J., Petry, N., Tanumihardjo, S., Rogers, L., McLean, E., Greig, A., Garrett, G., Klemm, R., & Rohner, F. (2017). Vitamin A Supplementation Programs and Country-Level Evidence of Vitamin A Deficiency. *Nutrients*, 9(3), 190. <https://doi.org/10.3390/nu9030190>
- Wise, R. A. (2008). Dopamine and Reward : The Anhedonia Hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity research*, 14(2-3), 169-183. <https://doi.org/10.1007/BF03033808>
- Wiseman, E. M., Bar-El Dadon, S., & Reifen, R. (2017). The vicious cycle of vitamin a deficiency : A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(17), 3703-3714. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1160362>
- Witkovsky, P. (2004). Dopamine and retinal function. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 108(1), 17-40. <https://doi.org/10.1023/b:doop.0000019487.88486.0a>
- Wolf, D. H., Satterthwaite, T. D., Kantrowitz, J. J., Katchmar, N., Vandekar, L., Elliott, M. A., & Ruparel, K. (2014). Amotivation in schizophrenia : Integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1328-1337. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu026>
- Woloszynowska-Fraser, M. U., Kouchmeshky, A., & McCaffery, P. (2020). Vitamin A and Retinoic Acid in Cognition and Cognitive Disease. *Annual Review of Nutrition*, 40, 247-272. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-122319-034227>
- Woloszynowska-Fraser, M. U., Kouchmeshky, A., & McCaffery, P. (2020). Vitamin A and Retinoic Acid in Cognition and Cognitive Disease. *Annual Review of Nutrition*, 40, 247-272. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-122319-034227>
- Wolraich, M. L., McKeown, R. E., Visser, S. N., Bard, D., Cuffe, S., Neas, B., Geryk, L. L., Doffing, M., Bottai, M., Abramowitz, A. J., Beck, L., Holbrook, J. R., & Danielson, M. (2014). The prevalence of ADHD : Its diagnosis and treatment in four school districts across two states. *Journal of Attention Disorders*, 18(7), 563-575. <https://doi.org/10.1177/1087054712453169>
- Wu, J., Kung, J., Dong, J., Chang, L., Xie, C., Habib, A., Hawes, S., Yang, N., Chen, V., Liu, Z., Evans, R., Liang, B., Sun, L., Ding, J., Yu, J., Saez-Atienzar, S., Tang, B., Khaliq, Z., Lin, D.-T., ... Cai, H. (2019). Distinct Connectivity and Functionality of Aldehyde Dehydrogenase 1a1-Positive Nigrostriatal Dopaminergic Neurons in Motor Learning. *Cell Reports*, 28(5), 1167-1181.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.095>
- Wypych, M., Matuszewski, J., & Dragan, W. Ł. (2018). Roles of Impulsivity, Motivation, and Emotion Regulation in Procrastination – Path Analysis and Comparison Between Students and Non-students. *Frontiers in Psychology*, 9, 891. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00891>

Y

- Yabuta, S., Urata, M., Wai Kun, R. Y., Masaki, M., & Shidoji, Y. (2016). Common SNP rs6564851 in the BCO1 Gene Affects the Circulating Levels of β -Carotene and the Daily Intake of Carotenoids in Healthy Japanese Women. *PloS One*, 11(12), e0168857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168857>
- Yager, L. M., Garcia, A. F., Wunsch, A. M., & Ferguson, S. M. (2016). The ins and outs of the striatum : Role in drug addiction.
- Yamagata, T., Momoi, M. Y., Yanagisawa, M., Kumagai, H., Yamakado, M., & Momoi, T. (1994). Changes of the expression and distribution of retinoic acid receptors during neurogenesis in mouse embryos. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 77(2), 163-176. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(94\)90193-7](https://doi.org/10.1016/0165-3806(94)90193-7)
- Yamashita, M., Sakakibara, Y., Hall, F. S., Numachi, Y., Yoshida, S., Kobayashi, H., Uchiumi, O., Uhl, G. R., Kasahara, Y., & Sora, I. (2013). Impaired cliff avoidance reaction in dopamine transporter knockout mice. *Psychopharmacology*, 227(4), 741-749.

<https://doi.org/10.1007/s00213-013-3009-9>

- Yang, C.-D., Cheng, M.-L., Liu, W., & Zeng, D.-H. (2020). Association of serum retinoic acid with depression in patients with acute ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*, 12(3), 2647-2658. <https://doi.org/10.18632/aging.102767>
- Yee, J., Famous, K. R., Hopkins, T. J., McMullen, M. C., Pierce, R. C., & Schmidt, H. D. (2011). Muscarinic acetylcholine receptors in the nucleus accumbens core and shell contribute to cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *European Journal of Pharmacology*, 650(2), 596-604. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.045>
- Yin, L.-H., Shen, H., Diaz-Ruiz, O., Bäckman, C. M., Bae, E., Yu, S.-J., & Wang, Y. (2012). Early post-treatment with 9-cis retinoic acid reduces neurodegeneration of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *BMC Neuroscience*, 13, 120. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-120>
- Yohn, S. E., Santerre, J. L., Nunes, E. J., Kozak, R., Podurgiel, S. J., Correa, M., & Salamone, J. D. (2015). The role of dopamine D1 receptor transmission in effort-related choice behavior: Effects of D1 agonists. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 135, 217-226. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.05.003>
- Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Raouf, S., D'Esposito, M., & Carter, C. S. (2013). Impaired prefrontal-basal ganglia functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 74(2), 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.018>
- Yorgason, J. T., Zeppenfeld, D. M., & Williams, J. T. (2017). Cholinergic Interneurons Underlie Spontaneous Dopamine Release in Nucleus Accumbens. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(8), 2086-2096. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3064-16.2017>
- Young, J. K., Giesbrecht, H. E., Eskin, M. N., Aliani, M., & Suh, M. (2014). Nutrition Implications for Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Advances in Nutrition*, 5(6), 675-692. <https://doi.org/10.3945/an.113.004846>
- Yuen, G. S., Bhutani, S., Lucas, B. J., Gunning, F. M., AbdelMalak, B., Seirup, J. K., Klimstra, S. A., & Alexopoulos, G. S. (2015). Apathy in late-life depression: Common, persistent, and disabling. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 23(5), 488-494. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.06.005>

Z

- Zalachoras, I., Ramos-Fernández, E., Hollis, F., Trovo, L., Rodrigues, J., Strasser, A., Zanoletti, O., Steiner, P., Preitner, N., Xin, L., Astori, S., & Sandi, C. (2022). Glutathione in the nucleus accumbens regulates motivation to exert reward-incentivized effort. *eLife*, 11, e77791. <https://doi.org/10.7554/eLife.77791>
- Zald, D. H., Cowan, R. L., Riccardi, P., Baldwin, R. M., Ansari, M. S., Li, R., Shelby, E. S., Smith, C. E., McHugo, M., & Kessler, R. M. (2008). Midbrain Dopamine Receptor Availability Is Inversely Associated with Novelty-Seeking Traits in Humans. *The Journal of Neuroscience*, 28(53), 14372-14378. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2423-08.2008>
- Zeng, J., Chen, L., Wang, Z., Chen, Q., Fan, Z., Jiang, H., Wu, Y., Ren, L., Chen, J., Li, T., & Song, W. (2017). Marginal vitamin A deficiency facilitates Alzheimer's pathogenesis. *Acta Neuropathologica*, 133. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1669-y>
- Zetterström, R. H., Lindqvist, E., De Urquiza, A. M., Tomac, A., Eriksson, U., Perlmann, T., & Olson, L. (1999). Role of retinoids in the CNS: Differential expression of retinoid binding proteins and receptors and evidence for presence of retinoic acid. *European Journal of Neuroscience*, 11(2), 407-416. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00444.x>
- Zetterström, R. H., Simon, A., Giacobini, M. M., Eriksson, U., & Olson, L. (1994). Localization of cellular retinoid-binding proteins suggests specific roles for retinoids in the adult central nervous system. *Neuroscience*, 62(3), 899-918. <https://doi.org/10.1016/0306->

- Zetterström, R. H., Solomin, L., Jansson, L., Hoffer, B. J., Olson, L., & Perlmann, T. (1997). Dopamine neuron agenesis in Nurr1-deficient mice. *Science (New York, N.Y.)*, 276(5310), 248-250. <https://doi.org/10.1126/science.276.5310.248>
- Zhang, M., Huang, K., Zhang, Z., Ji, B., Zhu, H., Zhou, K., Li, Y., Yang, J., Sun, L., Wei, Z., He, G., Gao, L., He, L., & Wan, C. (2011). Proteome alterations of cortex and hippocampus tissues in mice subjected to vitamin A depletion. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(11), 1003-1008. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.08.012>
- Zhang, S., Qi, J., Li, X., Wang, H.-L., Britt, J. P., Hoffman, A. F., Bonci, A., Lupica, C. R., & Morales, M. (2015). Dopaminergic and glutamatergic microdomains in a subset of rodent mesoaccumbens axons. *Nature Neuroscience*, 18(3), 386-392. <https://doi.org/10.1038/nn.3945>
- Zhang, Y., Crofton, E. J., Smith, T. E. S., Koshy, S., Li, D., & Green, T. A. (2019). Manipulation of retinoic acid signaling in the nucleus accumbens shell alters rat emotional behavior. *Behavioural Brain Research*, 376, 112177. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112177>
- Zhang, Y., Kong, F., Crofton, E. J., Dragosljivich, S. N., Sinha, M., Li, D., Fan, X., Koshy, S., Hommel, J. D., Spratt, H. M., Luxon, B. A., & Green, T. A. (2016). Transcriptomics of Environmental Enrichment Reveals a Role for Retinoic Acid Signaling in Addiction. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00119>
- Zhang, J., Berridge, K. C., Tindell, A. J., Smith, K. S., & Aldridge, J. W. (2009). A neural computational model of incentive salience. *PLoS Computational Biology*, 5(7), e1000437. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000437>
- Zhao, Q.-F., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Li, J.-Q., Wang, J., Lai, T.-J., & Yu, J.-T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease : Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 190, 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>
- Zhou, F.-M., Wilson, C. J., & Dani, J. A. (2002). Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *Journal of Neurobiology*, 53(4), 590-605. <https://doi.org/10.1002/neu.10150>
- Zhuang, X., Oosting, R. S., Jones, S. R., Gainetdinov, R. R., Miller, G. W., Caron, M. G., & Hen, R. (2001). Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(4), 1982-1987.
- Zhylykibayev, A., Starr, C. R., Atigadda, V., Grant, M. B., Gorbatyuk, M. S., & Gorbatyuk, O. S. (2024). Retinoid X Receptor as a Novel Drug Target to Treat Neurological Disorders Associated with α -Synucleinopathies. <https://doi.org/10.1101/2024.06.10.598149>
- Ztaou, S., & Amalric, M. (2019). Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson's disease. *Neurochemistry International*, 126, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.02.019>

Titre : Vulnérabilité anatomofonctionnelle de la transmission dopaminergique à des manipulations du statut en vitamine A.

Résumé : La carence en vitamine A au cours de la période périnatale reste un enjeu de santé publique majeur dans les pays en voie de développement. En effet, l'acide rétinoïque, le métabolite actif de la vitamine A, joue un rôle essentiel dans le développement cérébral et dans les processus cognitifs chez l'adulte. De plus, une diminution du statut en vitamine A pourrait être un facteur de risque important de développer certaines pathologies psychiatriques neurodéveloppementales. Cependant les mécanismes neurobiologiques sous-jacents restent à élucider. Ainsi, en utilisant un modèle de carence périnatale en vitamine A chez la souris, nous montrons un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique au sein du striatum, associé à des altérations de la motivation et de l'impulsivité, caractéristiques de certaines pathologies neurodéveloppementales. Cette étude permettra d'envisager des pistes nutritionnelles préventives pour limiter le développement de ces pathologies psychiatriques.

Mots clés : Vitamine A, acide rétinoïque, noyau accumbens, striatum, dopamine, mésolimbique, motivation.

Title : Anatomofunctional vulnerability of dopaminergic transmission to manipulation of vitamin A status.

Abstract : Vitamin A deficiency during the perinatal period remains a major public health issue in developing countries. Retinoic acid, the active metabolite of vitamin A, plays an essential role in brain development and cognitive processes in adults. Moreover, a decrease in vitamin A status could be a significant risk factor for the development of certain neurodevelopmental psychiatric pathologies. However, the underlying neurobiological mechanisms remain to be elucidated. Using a model of perinatal vitamin A deficiency in mice, we demonstrated dysfunction of dopaminergic transmission in the striatum, associated with alterations in motivation and impulsivity, characteristic of certain neurodevelopmental pathologies. This study will enable us to envisage preventive nutritional avenues to limit the development of these psychiatric pathologies.

Keywords : Vitamin A, retinoic acid, nucleus accumbens, striatum, dopamine, mesolimbic, motivation.

UNITÉ DE RECHERCHE

Laboratoire NutriNeuro – UMR INRAE 1286 – Université de Bordeaux

Bâtiment UFR Pharmacie – 2^{ème} tranche – 2^{ème} étage – CC34

Université de Bordeaux, campus Carreire

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex - France