

iii) le test de la "nage forcée" (ou test de *Porsolt*)^(b), modèle également classique de "dépression", avec les défauts qu'on lui connaît – "faux négatifs" et nombreux "faux positifs".

Les résultats sont à l'avenant : dans la PPI du réflexe de sursaut et le labyrinthe en croix surélevé, les souris *knock-out* ont un comportement en tous points comparables à celui des animaux témoins. Par contre, dans le test de la nage forcée, elles présentent une réduction de leur immobilité identique à celle normalement induite par les antidépresseurs chez les souris témoins (3). En outre, l'administration systémique (jusqu'à 30 mg/kg i.p) de SB-258719, un antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT₇, reproduit cet effet chez les animaux témoins, mais **uniquement au cours de la phase active (nocture)** ; le SB-258719 est en effet dépourvu d'efficacité lorsqu'il est testé dans la journée (3, voir aussi 4).

Le récepteur 5-HT₇ pourrait donc jouer un rôle non négligeable dans la dépression et dans l'efficacité thérapeutique de certains antidépresseurs. Il joue en tout état de cause un rôle clé dans la régulation des rythmes circadiens : dans les coupes d'hypothalamus issues des souris *knock-out* pour le récepteur 5-HT₇, *Guscott et coll.* observent une réduction du décalage de phase normalement induit à ce niveau par le 8-OHDPAT – un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} / 5-HT₇ – chez les souris sauvages (3). Cette étude a le mérite de souligner l'importance de la prise en compte des rythmes circadiens et de la chronobiologie en général dans l'élaboration des futurs psychotropes, notamment des antidépresseurs.

1. Mullins U.L. et coll. *Neuropsychopharmacology* 1999 ; 21 : 352-367.
2. Gustafson E.L. et coll. *Br J Pharmacol* 1996 ; 117 : 657-666.

3. Guscott M. et coll. *Neuropharmacology* 2005 ; 48 : 492-502.
4. Pouzet B. *CNS Drug Rev* 2002 ; 8 : 90-100.

Le noyau sous-thalamique : une nouvelle cible dans le traitement de l'addiction ? (S. Pirot)

Nombre de structures des ganglions de la base classiquement impliqués dans le contrôle de l'activité motrice interviennent également dans le traitement d'informations limbiques et dans la modulation des processus émotifs et motivationnels (par exemple 1,2,3,4). C'est le cas du noyau sous-thalamique (NST), qui assure une fonction motrice intégrative complexe au sein des ganglions de la base mais est aussi impliqué dans la régulation de l'affect et de certains comportements motivationnels. Ainsi, la stimulation à haute fréquence ou la lésion bilatérale du NST induisent-elles une nette amélioration de nombre des troubles moteurs qui caractérisent le malade parkinsonien mais ont dans le même temps des effets sur l'humeur (dépression) et la motivation alimentaire (boulimie) (5,6,7,8).

Le NST est par ailleurs sensible aux effets des drogues toxicomanogènes : par exemple l'administration répétée de cocaïne réduit l'activité métabolique au sein de cette structure (9,10).

Dans cette perspective, *Baunez et coll.* (11) se sont récemment attachées à mettre en évidence le rôle joué par le NST dans la motivation pour la nourriture ou pour la cocaïne (injectée i.v). L'effet de la lésion (excitotoxique) du NST – qui entraîne des effets similaires à ceux de sa stimulation à haute fréquence – a ainsi été étudié chez le rat dans deux modèles comportementaux : la "préférence de place conditionnée"^(c) et le renforcement basé sur un protocole de "ratio progressif"^(d).

(b) Dans ce test, les rongeurs placés dans un bocal d'eau dont ils ne peuvent s'échapper renoncent rapidement à nager et s'immobilisent, n'effectuant que les mouvements qui leur permettent de garder la tête hors de l'eau : l'interprétation classique est que l'animal a perdu tout espoir d'échapper à la situation expérimentale.

(c) Ce test se déroule en deux phases.

- i) dans un premier temps on conditionne l'animal : celui-ci est placé de façon répétée dans l'un ou l'autre des deux compartiments d'une cage qu'il peut aisément reconnaître (marques sur les parois, couleur du plancher, etc...) ; dans l'un de ces compartiments, il reçoit le produit étudié (cocaïne ou nourriture dans notre cas) et dans l'autre il reçoit un placebo
- ii) au cours de la seconde phase on laisse à l'animal le libre choix du compartiment. S'il retourne systématiquement dans celui où il avait reçu le produit actif, on peut penser que celui-ci a eu des effets agréables. Si, au contraire, il choisit le compartiment où il a reçu le placebo, on conclut que le produit actif a eu des effets déplaisants, aversifs. Enfin, s'il pénètre au hasard dans l'un ou l'autre compartiment, le produit est neutre, sans effets plaisants ou déplaisants.

(d) Dans ce protocole, les rats doivent progressivement fournir un taux de réponses (appui sur un levier) croissantes pour obtenir l'agent renforceur (cocaïne ou nourriture). Ce test comprend également deux phases :

- i) les rats sont tout d'abord entraînés à appuyer sur un levier pour obtenir la récompense selon une procédure de renforcement continue (ratio fixe 1)
- ii) une fois ce compartiment acquis de façon stable, les animaux sont soumis à un ratio progressif au cours duquel le nombre d'appuis requis pour obtenir la cocaïne ou la nourriture est progressivement *accru*, par paliers successifs, selon une règle prédéfinie (1,3,6,10,15,20,25,32,40...)

Dans les deux cas, les rats porteurs d'une lésion du NST ont une nette préférence pour la récompense alimentaire, et ce, au détriment de leur appétence pour la cocaïne. De fait, dans le protocole de ratio progressif, les rats lésés déploient plus d'efforts pour obtenir des boulettes de sucrose et moins d'efforts pour obtenir la cocaïne que les animaux témoins – ces effets du NST sont également retrouvés lors de l'inactivation réversible (par l'injection *in situ* de muscimol, un antagoniste GABAergique) (8,11). Parallèlement, dans le test de préférence de place, les rats lésés augmentent leur préférence pour un environnement préalablement associé à la nourriture et diminuent leur préférence pour un environnement associé à la cocaïne.

En résumé, **la lésion du NST réduit fortement la motivation pour la cocaïne et augmente celle pour la récompense alimentaire**. Ces effets ne sont pas liés à un trouble moteur non-spécifique, aucune désinhibition motrice (pouvant refléter un comportement impulsif) ou altération de l'activité locomotrice induite par la cocaïne n'ayant été retrouvées chez les animaux lésés (8,11). Le NST est donc capable de réguler de façon opposée l'effet (la valeur) de récompenses "naturelles" – la nourriture – et celui de substances addictives telles que la cocaïne. Reste à vérifier si, dans ce cas, la stimulation à haute fréquence du NST a les mêmes effets que sa lésion, et c'est fort probable.

De là à imaginer une nouvelle stratégie thérapeutique dans l'addiction, en particulier dans la cocaïnomanie^(e)...

1. Hollerman J.R. et coll. *J. Neurophysiol.* 1998 ; 80 : 947-963.
2. Hassani O.K. et coll. *J. Neurophysiol.* 2001 ; 85 : 2477-2489.
3. Ito R. et coll. *J. Neurosci.* 2002 ; 22 : 6247-6253.
4. Porrino L.J. et coll. *J. Neurosci.* 2004 ; 24 : 3554-3562.
5. Krack P. et coll. *Basal ganglia and thalamus in health and movement disorders* ; 2001 : 333-340.
6. Trépanier L.L. et coll. *Brain Cogn.* 2000 ; 42 : 324-347.
7. Ardouin C. et coll. *Neurology* 2000 ; 55 : 411-418.
8. Baunez C. et coll. *J. Neurosci.* 2002 ; 22 : 562-568.
9. Pontieri F.E. et coll. *Eur J Pharmacol.* 1995 ; 284 : 205-209.
10. Uslaner J.M. et coll. *Eur J Neurosci.* 2003 ; 17 : 2180-2186.
11. Baunez C. et coll. *Nat Neurosci.* 2005 ; 8 : 484-488.
12. Witjas T. et coll. *Mov Disord.* 2005 ; 20 : 1052-1055.

(e) En faveur d'une telle stratégie, une étude récente montre que la stimulation du NST supprime l'addiction aux traitements dopaminergiques parfois observés chez certains patients parkinsoniens (12).

(f) La région promotrice du gène codant pour le 5-HTT est le siège d'un polymorphisme fonctionnel débouchant, selon l'inclusion ou non de 44 paires de bases, sur un allèle long ("l") ou un allèle court ("c")

Importance du stress dans la dépression : rôle du transporteur de la sérotonine et impact sur les interactions amygdalo-cingulaires (S. Pirot)

Nous avons déjà évoqué le rôle joué par le polymorphisme du transporteur de la sérotonine (5-HTT)^(f) dans la vulnérabilité face aux événements "stressants" de la vie et à leurs effets dépressiogènes : le polymorphisme du 5-HTT réduit l'influence exercée par les événements "stressants" sur la dépression (*pour détails, voir NPTD n°21 p 30*). Par rapport aux individus homozygotes pour l'allèle long (l/l), les individus porteurs d'une ou deux copies de l'allèle court du 5-HTT (hétérozygotes c/l et homozygotes c/c) présentent plus souvent un syndrome dépressif bien caractérisé ou des symptômes dépressifs, et ils font plus souvent des tentatives de suicide en rapport avec des événements stressants (1). Autrement dit, la présence de l'allèle court du 5-HTT, qui entraîne une recapture moindre de sérotonine et un déficit (relatif) de la transmission 5-HT, augmente le risque de survenue d'épisodes dépressifs après un (ou plusieurs) stress.

Ces résultats viennent d'être confirmés par l'étude prospective/longitudinale de *Kendler et coll.* (2) récemment menée sur une cohorte représentative de 549 jumeaux américains, à la différence que la vulnérabilité face aux événements "stressants" de la vie n'a été observée, dans ce cas, que chez les sujets homozygotes c/c. Cette étude démontre à nouveau clairement, s'il en est besoin, une interaction entre le gène du 5-HTT et l'environnement (i.e les facteurs de stress) : plutôt que d'être directement associé à la dépression ou aux traits de personnalité qui lui sont reliés, le polymorphisme du gène 5-HTT module la "tendance" qu'ont certains sujets à développer des épisodes dépressifs en contrôlant leur sensibilité à certains effets nocifs/pathogènes de l'environnement (2). On voit là l'exemple typique d'un facteur de vulnérabilité dont les effets ne s'expriment que dans certaines conditions, i.e lors de l'exposition à certains facteurs de risques environnementaux.

Est-ce à dire que tous les porteurs de l'allèle "c" sont, en cas de facteurs de stress répétés, des déprimés en puissance ? Il semble bien que oui...