

ADAPTATIONS NEURONALES DANS LES MALADIES PSYCHIATRIQUES ASSOCIÉES À UNE HYPERDOPAMINERGIE

par Rana El Rawas

Thèse de doctorat en Physiologie, biologie cellulaire et moléculaire

Sous la direction de Mohamed Jaber et de Marcello Solinas. _ Soutenue en 2008 _ à Poitiers .

Résumé

Ce travail porte sur deux projets ayant pour fil conducteur la transmission dopaminergique. Ces projets portent sur deux maladies psychiatriques associées, d'une manière ou d'une autre, à une hyperdopaminergie : la dépendance aux drogues et la schizophrénie. La dépendance aux drogues constitue le projet principal de ma thèse et la schizophrénie est un projet en collaboration avec l'université Américaine de Beyrouth. Dans un premier temps, nous avons étudié chez la souris l'influence d'un environnement qui mime les conditions positives comme l'environnement enrichi durant les premiers stades de vie, sur la vulnérabilité aux drogues comme la cocaïne et l'héroïne ayant des mécanismes d'actions différentes. Nous nous sommes focalisés sur le système dopaminergique mésolimbique qui projette vers le striatum ventral et qui est considéré comme un maillon central de circuit de récompense. Nos résultats montrent que les conditions environnementales positives peuvent protéger contre les effets renforçants de la cocaïne et de l'héroïne. La protection contre les effets de la cocaïne semble être médiée par une réduction de la réactivité des neurones du striatum au niveau post synaptique. Nous avons trouvé aussi une dissociation entre les effets activants et récompensants de l'héroïne reflétant que les effets récompensants de l'héroïne sont, en partie, indépendants du système dopaminergique mésolimbique. Ces études montrent que l'environnement enrichi diminue la vulnérabilité à développer l'addiction aux drogues. Ensuite, nous avons étudié l'influence de l'environnement enrichi sur les effets stimulants et récompensants de la cocaïne après l'installation de la dépendance ainsi que sur la rechute à la cocaïne. Nous avons participé à une étude montrant que les influences de l'environnement enrichi ne sont pas restreintes à son rôle protecteur contre les effets des drogues. L'environnement enrichi est aussi capable d'éliminer les conséquences comportementales et neurochimiques des injections répétées des drogues et empêcher le phénomène de rechute. De ce fait, l'environnement enrichi possède aussi un rôle curatif de l'addiction aux drogues. Concernant le deuxième axe de l'étude, nous avons étudié par hybridation in situ l'expression des gènes des récepteurs dopaminergiques D1 et D2, de la sous unités NR1 et NR2A des récepteurs NMDA glutamatergiques et des neuropeptides (substance P, enképhaline, dynorphine) dans un modèle animal de la schizophrénie. Ce modèle s'agit des rats ayant une lésion néonatale de l'hippocampe ventrale et montrant après la puberté des changements comportementaux associés à une augmentation de l'activité dopaminergique dans le striatum et un dysfonctionnement du cortex préfrontal, consistants avec la schizophrénie. Nous avons montré que l'émergence de ces comportements après la puberté est associée à une diminution de l'expression du récepteur D2 et des

neuropeptides (enképhaline et substance P) dans le striatum, et une augmentation de l'expression de NR1 dans le cortex. Ces changements semblent être des mécanismes compensatoires à l'augmentation de l'activité dopaminergique dans le striatum et à l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA dans le cortex, qui n'apparaissent, similairement à la schizophrénie, qu'après la puberté.

© <http://www.theses.fr/2008POIT2298>