

aviesan

alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

ITMO Neurosciences,
sciences cognitives, neurologie, psychiatrie

«Recherche translationnelle sur les ganglions de la base»

5 juin 2018

Club Confair
54 rue Laffitte, Paris 9e

5 juin 2018

Club Confair
54 rue Laffitte
Paris 9^e

Recherche translationnelle sur les ganglions de la base

RECHERCHE TRANSLATIONNELLE SUR LES GANGLIONS DE LA BASE

- ▶ 8h30 Accueil des participants
- ▶ 9h00-9h15 **Introduction** : Bernard Poulain et Etienne Hirsch, directeurs de l'ITMO Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie et Psychiatrie
- ▶ 9h15-9h30 **Présentation du CGB et de la SOFMA par leurs présidents, Thomas Boraud et Franck Durif**
- ▶ 9h30-11h00 **SYMPOSIUM 1 « Nouveaux acteurs dans la physiologie striatale »**
Modérateurs : Nicolas Maurice / Franck Durif
 - ▶ 9h30-9h45 : **Nicolas Mallet** (Bordeaux) « Un nouveau rôle du globus pallidus dans les ganglions de la base ».
 - ▶ 9h45-10h00 : **Elodie Fino** (Grenoble) « Rôle de microcircuits GABAergiques spécifiques dans les fonctions striatales »
 - ▶ 10h00-10h15 : **Paul Apicella** (Marseille) « Spécificités fonctionnelles des interneurons du striatum »
 - ▶ 10h15-10h30 : **Gwenaëlle Laverne** (Marseille) « Contrôle de la plasticité cortico-striatale à long terme par les interneurons cholinergiques : approche Optogénétique ».**10h30-11h00 : discussion du symposium**
- ▶ 11h00-11h20 Pause-Café
- ▶ 11h20-12h05 **Conférence Plénière**
Introduction : Etienne Hirsch ; **Modérateur** : Bernard Poulain
Mathias Pessiglione (Paris), « Dopamine et recherche de récompense : les modèles à l'épreuve chez l'homme ».
- ▶ 12h05-13h40 Pause Déjeuner
- ▶ 12h05-12h40 **Assemblée générale du CGB**
Bureau actuel : **Président, Thomas Boraud ; Secrétaire, Christelle Baunez ; Trésorier, Léon Tremblay**

- ▶ 13h40-15h10 **SYMPOSIUM 2 « Imagerie »**
Modérateurs : Philippe Remy / Marianne Amalric

 - ▶ 13h40- 13h55 : **Marc Verin** (Rennes) « L'imagerie métabolique peut-elle être prédictive du résultat de la stimulation cérébrale profonde ? ».
 - ▶ 13h55-14h10 : **Ignacio Obeso** (Madrid) « *Defining the hypersexuality network in Impulse control disorders* »
 - ▶ 14h10-14h25 : **Sonia Lavisse** (Fontenay aux Roses) « Marqueurs *in vivo* de l'inflammation dans les maladies neurodégénératives: des modèles animaux aux malades »
 - ▶ 14h25-14h40 : **Carine Chassain** (Clermont Ferrand) « Exploration du métabolisme glutamatergique en Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire : des modèles animaux de la maladie de Parkinson aux malades».

14h40-15h10 : discussion du symposium

- ▶ 15h10-15h30 Pause-Café

- ▶ 15h30- 17h00 **SYMPOSIUM 3 « Troubles psychocomportementaux »**
Modérateurs : Véronique Sgambato / Kathy Dujardin

 - ▶ 15h30-15h45 : **Mickael Degoulet** (Marseille) « Le noyau subthalamique et les critères de l'addiction chez le rat »
 - ▶ 15h45-16h00 : **Mathilde Millot** (Lyon) « Sérotonine et Troubles comportementaux chez le singe »
 - ▶ 16h00-16h15 : **Eric Burgière** (Paris) « Approche translationnelle pour étudier la neurophysiologie des comportements répétitifs ».
 - ▶ 16h15-16h30 : **Kathy Dujardin** (Lille) « Troubles psycho-comportementaux dans la maladie de Parkinson : caractéristiques cliniques et mécanismes »

16h30-17h00 : discussion du symposium

- ▶ 17h00- 17h30 **Conclusion**
Etienne Hirsch, Bernard Poulain, Franck Durif (SOFMA), nouveau bureau du CGB

Bernard POULAIN, Directeur de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan)



Bernard Poulain est né en 1958, à Avallon. Il a préparé sa thèse de doctorat sur les mécanismes de régulation de l'acétylcholine sous la supervision de Ladislav Tauc et est Docteur de l'Université Pierre et Marie-Curie à Paris (1986). Il a défendu son HDR sur les mécanismes d'actions des neurotoxines clostridiales en 1996 (Université de Strasbourg).

Il est directeur de recherche au CNRS et est actuellement co-responsable de l'équipe Physiologie des réseaux de neurones à l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives à Strasbourg (CNRS, en association à l'Université de Strasbourg).

Les travaux de recherche de Bernard Poulain sont principalement dédiés à la compréhension des aspects fondamentaux de la transmission synaptique en se concentrant sur les mécanismes cellulaires et moléculaires des formes de plasticité présynaptique fonctionnelle et sur les mécanismes par lesquels des toxines bactériennes affectent la transmission synaptique ou attaquent les cellules neurales.

Bernard Poulain a exercé plusieurs directions/codirections de structures. Depuis 2009, il est Directeur Adjoint Scientifique de l'Institut des Sciences Biologiques du CNRS (Paris) où il est responsable des Neurosciences et Cognition. Depuis 2012, il est aussi co-directeur de l'Institut Thématique Multi-Organismes "Neurosciences et sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie" de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). En 2013 il a été élu Directeur du Neuropôle de Strasbourg.

Etienne HIRSCH, Directeur de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'Alliance nationale française pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan)



Etienne Hirsch est un neurobiologiste qui développe une recherche sur la maladie de Parkinson et les troubles apparentés. Il a obtenu une thèse de l'Université Paris VI (Pierre et Marie Curie) en 1988.

Il est le directeur de l'institut multithématique Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie de l'INSERM et de l'alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), le directeur adjoint du centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), le chef de l'équipe "Thérapeutique expérimentale de la maladie de Parkinson" à l'ICM à l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris et depuis Novembre 2014 Président du comité recherche du plan national Maladies NeuroDégénératives.

Son travail a pour objectif de comprendre les causes de la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson avec un focus sur le rôle des cellules gliales, de l'inflammation et de l'apoptose. Il cherche aussi à comprendre les causes de cette dégénérescence et comment elle conduit à la symptomatologie de la maladie.

Il est membre de nombreux conseils scientifiques et a été président de la Société des Neurosciences. Il a obtenu de nombreux prix dont le prix de la Tourette Syndrome Association en 1986, Prix Young researcher de l'European Society for Neurochemistry en 1990, Grand Prix de l'Académie de Sciences, Prix de la Fondation pour la recherche biomédicale, « Prix François Lhermitte » en 1999, Chevalier de l'ordre des palmes académiques en 2009, Prix Raymond et Aimée Mandé de l'Académie Nationale de Médecine en 2011, élu membre de l'Académie Nationale de Pharmacie en 2011. Il est auteur de plus de 200 articles dans des revues à comité de lecture.

Thomas BORAUD, président du CGB

Franck DURIF, président de la SOFMA

SYMPOSIUM 1 :
**« Nouveaux acteurs
dans la physiologie
striatale »**

Modérateurs :
Nicolas Maurice
Franck Durif

Nicolas MAURICE, PhD



Nicolas Maurice est chercheur dans l'équipe « Interactions cellulaires, neurodégénérescence et neuroplasticité » dirigée par Lydia Kerkerian-Le Goff à l'Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM).

Depuis sa thèse, sous la direction d'Anne-Marie Thierry, puis dans le laboratoire de Jean-Michel Deniau au Collège de France, il s'intéresse à l'organisation anatomo-fonctionnelle du réseau des ganglions de la base en développant des approches électrophysiologiques *in vivo* chez le rongeur anesthésié (enregistrements unitaires extra- ou intra-cellulaires), couplées à des approches anatomiques et pharmacologiques. Il a ainsi été parmi les premiers à décrire et caractériser le traitement des informations corticales par le réseau des ganglions de la base en déterminant l'impact de la voie hyperdirecte et des voies trans-striatales directes et indirectes sur les structures de sortie des ganglions de la base, aussi bien en condition normale que dans des situations pathologiques (modèles de la maladie de Parkinson) ou lors de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique.

Après s'être intéressé au transfert des informations thalamiques dans ce même réseau des ganglions de la base, il se consacre aujourd'hui plus particulièrement au rôle des interneurons cholinergiques du striatum dans le contrôle de la micro-circuiterie striatale en développant des approches optogénétiques chez la souris. Il a ainsi récemment contribué à souligner le rôle causal de ces interneurons cholinergiques dans la pathophysiologie parkinsonienne.

UN NOUVEAU ROLE DU GLOBUS PALLIDUS DANS LES GANGLIONS DE LA BASE

Nicolas MALLET, PhD



Électrophysiologiste *in vivo* de formation, j'ai soutenu ma thèse fin 2005 à Bordeaux sous la supervision du Dr. François Gonon. J'ai ensuite effectué un premier stage postdoctoral (2005-2011) à Oxford (UK) avec le Dr. Peter Magill, puis un deuxième stage postdoctoral (2011-2013) dans le laboratoire du Dr. Joshua Berke à l'université du Michigan (USA). Mes recherches visent à définir les mécanismes neuronaux responsables de la génération des programmes moteurs que nous entreprenons quotidiennement. Je cherche aussi à comprendre comment ces mécanismes sont modifiés lors de maladies neurologiques graves, notamment la maladie de Parkinson. Mon activité de recherche est focalisée sur les circuits cérébraux du cortex, du thalamus et des ganglions de la base. Ces circuits forment une boucle dite 'cortico-basal ganglia-thalamo-corticale' qui est complexe sur le plan anatomique et extrêmement dynamique sur le plan fonctionnel. C'est cette dualité entre organisation anatomique et fonction dynamique au sein de ces réseaux neuronaux qui m'intéresse et que j'essaie de définir. Pour étudier ces relations structure/fonction, j'utilise une approche multidisciplinaire combinant immunohistochimie, marquage juxtacellulaire, enregistrements électrophysiologiques (unitaire et multiunitaire) *in vivo* chez des animaux entraînés à exécuter une tâche motrice. Ces expériences sont souvent associées à des manipulations optogénétiques de ces circuits pour tenter de définir les relations de cause à effet.

RESUME

Lors de ma présentation, je discuterai de l'évolution du rôle du globus pallidus au sein des circuits des ganglions de la base. Je commencerai par décrire la diversité neuronale qui compose le globus pallidus et le concept de dichotomie neuronale. Je présenterai notamment les expériences qui ont permis d'identifier une nouvelle population neuronale: les neurones Arkypallidaux et comment cette découverte remet en cause la validité des modèles classiques des ganglions de la base. Je finirai par conclure sur les conséquences de ces recherches quant au fonctionnement 'normal' et 'pathologique' des circuits neuronaux des ganglions de la base.

ROLE DE MICROCIRCUITS GABAERGIQUES SPECIFIQUES DANS LES FONCTIONS STRIATALES

Elodie FINO, PhD



Current position: CRCN CNRS researcher at the Grenoble Institute of Neuroscience (Pr F. Saudou, Grenoble). After a Master 2 at IGF (Montpellier) in P. Mollard's team, studying calcium dynamics in the pituitary, I joined JM Deniau's laboratory (Collège de France, Paris) to do my PhD under the supervision of L. Venance. I acquired expertise in the field of basal ganglia and synaptic physiology at corticostriatal pathway. We characterized new forms of corticostriatal plasticity in relation to cortical activity, especially spike-timing dependent plasticity, and showed a cell-specificity in STDP rules within the striatum. In 2008, I joined R. Yuste's laboratory at Columbia University (NY, USA) as a Marie Curie fellow. I explored the connectivity and role of GABAergic

microcircuits in the cerebral cortex using two-photon microscopy, coupled to electrophysiological multi-recordings, glutamate uncaging and optogenetics. We described unexpected dense inhibitory circuits in different cortical areas. In 2012, I was recruited as a CR2 CNRS researcher at the CIRB (Pr A. Prochiantz, Collège de France, Paris) in L. Venance's team. I developed optogenetics approaches in the lab and studied the role of GABAergic microcircuits in the control of corticostriatal connections and synaptic plasticity.

In 2015, I joined the GIN (Pr. F. Saudou, Grenoble) and developed my project focusing on the striatal network dynamics involved in habit formation in healthy and pathological circuits. Using a combination of techniques including multiphoton imaging, optogenetics and electrophysiology, we are probing the composition and specific contribution of the different neuronal actors in striatum to understand how habit formation is engraved from single cells to large neuronal ensembles.

RÉSUMÉ :

Grenoble Institute of Neuroscience, INSERM U1216, Grenoble, France

Habit formation is a fundamental adaptive mechanism built upon daily experience to provide efficiency for common behavior. The neural substrates underlying this memory are the basal ganglia, and particularly the striatum, which is central to the integration and selection of functionally distinct cortical information. Inputs coming from distinct cortical areas form two main functional territories within the striatum, the dorsomedial striatum (DMS), responsible for cognitive function and goal-directed behavior, and the dorsolateral striatum (DLS), which corresponds to the sensory-motor territory and is involved in habit formation.

Our aim is to understand how the composition and properties of striatal neuronal circuits can be specific to the role of each striatal region (DMS and DLS). Striatal circuits are composed of a majority of striatal projection neurons (SPNs), but also of a variety of GABAergic interneurons which, like SPNs, are efficiently recruited by cortical afferents. The GABAergic feedforward inhibition is known to control the integration of corticostriatal information by SPNs but we questioned whether this control is homogeneous among striatal territories. Using opto-activation and opto-inhibition of identified GABAergic interneurons, we found that different circuits are engaged in DLS and DMS, both *ex vivo* and *in vivo*: while parvalbumin interneurons efficiently control SPNs in DLS, somatostatin interneurons control SPNs in DMS. Moreover, both parvalbumin and somatostatin interneurons use a dual hyperpolarizing/depolarizing effect to control cortical input integration depending on SPN activity state: GABAergic interneurons potently inhibit spiking SPNs (feed-forward inhibition) while in resting SPNs, they favor cortical activity summation via a depolarizing effect. Our findings establish that striatal GABAergic interneurons exert efficient territory-specific and state-dependent control of SPN activity and functional output.

SPECIFICITES FONCTIONNELLES DES INTERNEURONES DU STRIATUM

Paul APICELLA, PhD



Paul APICELLA est neurophysiologiste. Il est Directeur de Recherche au CNRS et travaille actuellement à l'Institut de Neurosciences de la Timone à Marseille. Il a obtenu en 1988 sa thèse de doctorat de l'Université d'Aix-Marseille sur le rôle de l'innervation dopaminergique des ganglions de la base dans le contrôle de la motricité chez le babouin *Papio papio*, sous la direction d'Elisabeth TROUCHE dans le laboratoire de Jean MASSION. Après sa thèse, il a fait un stage post-doctoral à l'Institut de Physiologie de Fribourg (Suisse) dans l'équipe de Wolfram SCHULTZ où il s'est initié aux techniques d'enregistrement d'activités neuronales unitaires chez le singe macaque entraîné dans des tâches instrumentales. Au cours de ce stage, il s'est intéressé notamment au rôle des neurones dopaminergiques du mésencéphale dans l'apprentissage par récompense. A son retour en France, il a été recruté comme chargé de recherche au CNRS en 1991 dans le laboratoire d'André NIEOULLON où il a lancé son propre projet de recherche consacré aux propriétés fonctionnelles des neurones du striatum chez le singe. En 2001, il a reçu l'Habilitation à Diriger des Recherches. Il est également membre de deux comités d'éthique en expérimentation animale.

Très tôt, les travaux de P. APICELLA ont été centrés sur l'étude de populations neuronales particulières identifiables au plan électrophysiologique dans le striatum du primate. Il a été parmi les premiers à s'intéresser aux propriétés fonctionnelles des neurones dits "à décharge tonique" (ou *TANs*) censés correspondre aux interneurones cholinergiques du striatum. Il a largement contribué à démontrer leur sensibilité à la valeur motivationnelle des stimuli, leur relative indépendance à l'égard des aspects sensori-moteurs élémentaires de la performance, leur participation dans le codage de l'erreur de prédiction de la récompense et l'influence du contexte temporel dans lequel se déploie le comportement sur leur activité. L'ensemble de ces travaux trouve un écho dans les recherches consacrées au rôle des neurotransmissions dopaminergique et cholinergique striatales dans les conduites adaptatives et les processus d'apprentissage. L'analyse des propriétés fonctionnelles des interneurones cholinergiques est également cruciale pour comprendre l'origine des troubles du comportement lors d'une déficience de l'innervation cholinergique intrinsèque du striatum dans des pathologies neurologiques et psychiatriques.

Les travaux récents de P. APICELLA et de ses collaborateurs s'orientent vers le rôle d'une population d'interneurones striataux assimilée à un sous-type d'interneurones GABAergiques supposés exercer une influence déterminante sur la sélection de l'action. Il poursuit également un projet de recherche sur l'implication du striatum dans les processus de perception du temps et l'influence de la dopamine et de l'acétylcholine sur ces processus.

Ce dernier thème vise à mieux cerner les composantes des troubles cognitifs manifestés par les patients parkinsoniens, qui impliquent notamment une difficulté à estimer le temps qui passe.

RESUME :

Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289, Marseille

Les recherches sur l'organisation et le fonctionnement du réseau neuronal constituant le striatum ont connu un essor considérable ces dernières années à la faveur d'avancées techniques permettant de cibler et de manipuler sélectivement des populations de neurones déterminées. Cette région sous-corticale contient majoritairement des neurones efférents, qui projettent aux structures de sortie des ganglions de la base, et un petit contingent d'interneurones répartis en classes distinctes qui sont essentiels au fonctionnement normal du striatum. Nos travaux portent sur les propriétés fonctionnelles de deux populations de neurones du striatum identifiables au plan électrophysiologique, appelés TANs et FSIs, assimilés aux interneurones cholinergiques et à un sous-type d'interneurone GABAergique.

L'analyse de leurs modulations d'activité chez des singes entraînés dans différentes tâches a permis d'établir que les TANs constituent un système neuronal relativement homogène qui agit comme un dispositif de détection d'indices motivationnels pertinents, tandis que l'impact fonctionnel des FSIs s'exerce de façon prédominante au moment de la sélection et de l'exécution de l'action. Ces deux populations interviennent donc à des étapes différentes du traitement de l'information qui oriente et détermine le comportement. L'enjeu des recherches dans ce domaine est de comprendre comment les interactions entre microcircuits locaux et voies efférentes striatales sous-tendent l'expression de conduites adaptées et comment un dysfonctionnement des interneurones striataux peut aboutir aux troubles du comportement observés dans certaines maladies neuropsychiatriques. L'analyse des propriétés fonctionnelles des composants neuronaux du striatum permet ainsi de préciser leur rôle dans les processus qui régissent les comportements et leur dérèglement en pathologie, ce qui peut laisser entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques visant à interférer spécifiquement avec l'un ou l'autre élément de la circuiterie striatale.

Les TANs diminuent leur décharge en réponse à un stimulus qui déclenche un mouvement suivi d'une récompense, tandis que les FSIs sont activés, pour certains d'entre eux, juste avant le mouvement (early FSIs) ou, pour d'autres, pendant l'exécution (late FSIs) (d'après Apicella 2017; Marche et Apicella 2017). TANs et FSIs correspondent respectivement aux interneurones cholinergiques (ChI) et aux interneurones GABAergiques à parvalbumine (PV) qui contrôlent, avec d'autres types d'interneurones GABAergiques, l'excitabilité des neurones de sortie du striatum (MSN). Outre les influences du cortex et du thalamus, les afférences au striatum proviennent du mésencéphale (SNc/VTA), du GPe (segment externe du globus pallidus) et du PPN (noyau pédonculopontin) (d'après Silberberg et Bolam 2015).

CONTROLE DE LA PLASTICITE CORTICO-STRIATALE A LONG TERME PAR LES INTERNEURONES CHOLINERGIQUES : APPROCHE OPTOGENETIQUE

Gwenaëlle LAVERNE



Gwenaëlle est une étudiante en 2ème année de thèse en Neurosciences à L'institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM) à Aix-Marseille Université, au sein de l'équipe « Interactions cellulaires, neurodégénérescence et neuroplasticité » dirigée par le Dr Lydia Kerkerian-Le Goff. Après avoir obtenu son baccalauréat général scientifique, Gwenaëlle a décidé de suivre la formation du Master Biologie, Santé et Sciences du Médicament, spécialité Neurosciences, à l'Université de Poitiers. Durant son master, elle a intégré l'équipe du Pr Clare Parish au « Florey Institut of Neurosciences and Mental Health » à Melbourne en Australie pour travailler sur une étude visant à améliorer la survie des neurones dérivés de cellules souches embryonnaires en culture et après transplantation. Actuellement, ses recherches portent principalement sur le rôle des interneurones cholinergiques striataux dans le fonctionnement des ganglions de la base et plus particulièrement sur le lien entre ces interneurones et la plasticité corticostriée en combinant l'électrophysiologie et l'optogénétique sur des tranches de cerveaux de souris.

RESUME :

Les ganglions de la base constituent un réseau sous-cortical impliqué dans les apprentissages sensorimoteurs. La structure d'entrée du réseau, le striatum, intègre des informations complexes en provenance de tout le cortex et est un site majeur de plasticité synaptique. Si l'implication de la dopamine dans la plasticité de ces synapses est largement connue, le rôle de l'acétylcholine provenant des interneurons cholinergiques (CINs) est encore mystérieux. Des expériences réalisées *in vivo* ont montré que lors des apprentissages associatifs, les CINs présentent une interruption de leur décharge tonique (pause) lors de la présentation de stimuli prédisant une récompense et cette pause disparaît dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson. Cette observation, purement corrélative, suggère que la pause pourrait jouer un rôle dans les apprentissages. La plasticité à long-terme des synapses corticostriées étant considérée comme la base cellulaire des apprentissages au sein des ganglions de la base, notre hypothèse est que la pause des CINs module cette propriété. Démontrer expérimentalement cette modulation serait la première étape permettant d'établir le rôle causal des CINs dans les apprentissages. Ainsi mon travail consiste à utiliser des approches d'électrophysiologie *ex vivo* et d'optogénétique pour (i) mimer la pause des CINs *ex vivo* et (ii) analyser l'effet de cette pause sur la transmission synaptique corticostriée en situation normale et parkinsonienne. Nos résultats ont montré :

- (i) Qu'il est possible *ex vivo*, par notre approche optogénétique, de reproduire deux profils d'activité présentés par les CINs *in vivo* en réponse à des stimuli prédisant la récompense.

- (ii) La pause des CINs générée par optogénétique ne module pas la transmission corticostriée glutamatergique basale.
Ces résultats préliminaires suggéreraient alors que l'acétylcholine ne jouerait pas de rôle dans la modulation de la transmission corticostriée en condition physiologique. Nous sommes actuellement en train de mener les mêmes expériences en condition parkinsonienne pour évaluer si la modulation des synapses corticostriées par les CINs dépend du niveau de dopamine.

- (iii) Avec un protocole de « spike timing dependant plasticity » adapté, nous sommes capables d'induire une dépression à long terme au sein des synapses corticostriées mettant en jeu les deux populations de neurones de projections striataux. Nous combinerons alors par la suite ce protocole avec la pause des CINs pour répondre à notre principale question en condition contrôle et parkinsonienne.

Conférence Plénière :

Introduction : Etienne Hirsch

Modérateur : Bernard Poulain

DOPAMINE ET RECHERCHE DE RECOMPENSE : LES MODELES A L'EPREUVE CHEZ L'HOMME

Mathias PESSIGLIONE

Assemblée générale du CGB

BUREAU ACTUEL :

Thomas BORAUD, PRESIDENT

Leon TREMBLAY, TRESORIER

Christelle BAUNEZ, SECRETAIRE



A obtenu sa thèse de Neurosciences de l'Université de la Méditerranée (Aix-Marseille 2) intitulée "Acides aminés excitateurs et dopamine au niveau des ganglions de la base: contribution à la réalisation d'une tâche motrice conditionnée chez le rat", durant laquelle elle a commencé à étudier les effets comportementaux de manipulations du noyau subthalamique (NST) chez des rats intacts ou parkinsoniens. Elle a été pionnière dans l'étude de l'implication du NST dans les processus non moteurs au cours de son stage post-doctoral dans le laboratoire du Prof. Trevor W Robbins à l'université de Cambridge de 1996 à 1997. Elle a montré que la lésion du NST affecte les processus attentionnels et de contrôle de l'inhibition. Fin 1997, elle a obtenu un poste de Chargée de Recherche au CNRS. Elle a alors commencé à étudier le rôle du NST dans les processus motivationnels, en montrant tout d'abord que la lésion du NST réduit la motivation pour la cocaïne tout en augmentant la motivation pour la nourriture. Elle a ensuite développé la technique de stimulation cérébrale profonde (à haute fréquence, ou SHF) appliquée chez le rat libre de ses mouvements et réalisant des tâches comportementales et a confirmé que cette technique, appliquée dans le NST, pourrait représenter une stratégie chirurgicale intéressante pour réduire la motivation pour la cocaïne. En parallèle, elle a développé la technique d'enregistrement électrophysiologique chez le rat réalisant une tâche comportementale et a montré que les neurones du NST encodent de manière différente des récompenses diverses telles que cocaïne versus sucrose ou différentes concentrations de sucrose. Elle dirige actuellement des projets réalisés chez le singe et l'homme. Aujourd'hui DR1 CNRS, elle dirige l'équipe l'équipe BAGAMORE (Basal ganglia, Motivation and Reward) au sein de l'Institut de Neurosciences de la Timone à Marseille dont elle est directrice-adjointe.

Cette équipe développe une approche translationnelle allant du rat aux primates humains (patients parkinsoniens notamment) et non humains.

SYMPOSIUM 2

« Imagerie »

Modérateurs :

Philippe Remy
Marianne Amalric

Philippe REMY

Marianne AMALRIC, PhD



Directrice de recherche, 1ère Classe CNRS

Docteur ès Sciences de l'Université Pierre et Marie Curie, à Paris, Marianne Amalric a effectué son stage postdoctoral à San Diego chez George Koob, spécialiste des troubles de l'addiction. Entrée au CNRS en 1985, elle étudie les fonctions motrices du striatum par enregistrements unitaires chez l'animal éveillé, à l'Université d'Orsay. En 1990, elle développe une approche de neuropsychopharmacologie pour étudier les systèmes dopaminergiques au sein du laboratoire d'André Nieoullon, à Marseille. Elle était, jusqu'en 2018, responsable de l'équipe « Cognition et Pathophysiologie des ganglions de la base » dans le Laboratoire de Neurosciences Cognitives UMR 7291/ CNRS- Fédération 3C 3512-Aix Marseille Université.

Elle a présidé différents comités scientifiques et sociétés savantes (Association France Parkinson, Comité Parkinson de la Fondation de France, European Behavioural Pharmacology Society et assume régulièrement des fonctions d'expertise auprès d'organismes nationaux (ANR, ATIP/AVENIR, ARC) et internationaux (Human Frontier Science Program). Elle a participé à l'animation de la recherche européenne en tant que secrétaire générale de la FENS de 2014 à 2016. En 2013, elle a reçu le Prix Rachel Ajzen et Léon Jagolnitzer de la Fondation pour la Recherche Médicale pour l'ensemble de ses travaux sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

Marianne Amalric est une spécialiste des ganglions de la base, structures cérébrales impliquées dans le contrôle des mouvements volontaires. Dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson, elle a montré que la perte des neurones de la substance noire, qui secrètent la dopamine produit des déficits moteurs mais également des perturbations des fonctions exécutives, mnésiques et modifient les états émotionnels. Ses résultats ont permis de considérer les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson – dépression, anxiété –, aussi présents en clinique, comme marqueurs précoces de l'évolution de la pathologie. Avec son équipe, grâce à des approches comportementales associées à des manipulations pharmacologiques, optogénétiques et lésionnelles, elle a mis en évidence la réactivité des systèmes neuronaux sous-corticaux glutamatergiques et des interneurons cholinergiques suite à la perte des neurones à dopamine. Elle a également démontré comment les canaux potassium, dépendants du calcium de basse conductance, peuvent représenter des régulateurs clés de l'excitabilité membranaire au sein des ganglions de la base et ainsi constituer de nouvelles cibles thérapeutiques originales. Enfin, ses travaux ont permis d'identifier les micro-circuits dans les ganglions de la base qui sous-tendent la pathophysiologie de la maladie de Parkinson. Elle a publié plus de 79 articles originaux dans des revues internationales et 5 chapitres de livres. Elle a été invitée dans de nombreux Colloques internationaux et a su faire partager ses connaissances lors de conférences grand public et séminaires.

L'IMAGERIE METABOLIQUE PEUT-ELLE ETRE PREDICTIVE DU RESULTAT DE LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE ?

Marc VERIN

DEFINING THE HYPERSEXUALITY NETWORK IN IMPULSE CONTROL DISORDERS

Ignacio OBESO, MD, PhD



After completing a Psychology degree (clinical neuropsychology) at the University of Deusto, Dr. Obeso began a PhD scholarship under the supervision of Prof. Jahanshahi at University College London (UCL, London, UK). He carried out a series of experiments to study the role of the subthalamic nucleus in cognitive control (in selection of actions, inhibition and conflict resolution) by evaluating patients with Parkinson's disease under different medical treatments (DBS, lesions, pharmacology). In addition, he used transcranial magnetic stimulation (TMS), in collaboration with Prof. Rothwell's team, to evaluate cortical functions in cognitive control. The approach carried out in his thesis was highly novel due to the causal integration of both subcortical and cortical areas responsible for cognitive control.

Thanks to a postdoctoral stay in the laboratory of Prof. Strafella in Toronto (Canada), he conducted several neuroimaging studies combined with TMS to investigate cortico-subcortical communication during normal behaviour (response inhibition) and decision making (impulsive choice paradigms). Then he performed a post-doc in Dr. Dreher's laboratory in Lyon (France), in which he expanded the use of TMS and fMRI using decision-making paradigms (delay discounting, reward processing) and social psychology experiments in Parkinson disease and controls. Overall, the neuroimaging findings (published in journals such as *Human Brain Mapping*, *Brain Stimulation*, *Brain* or *Brain Topography*) show data of clinical relevance, given that precise paradigms have detected cortical areas that play essential roles in decision-making in human behaviour. Recently, Dr. Obeso has focused on non-motor side effects and impulsivity in Parkinson's disease in his current research position at CINAC in Madrid (Spain).

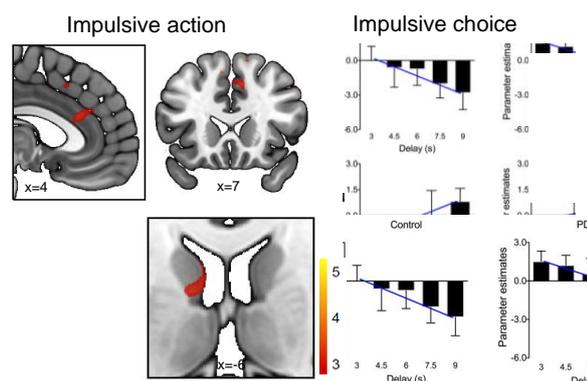
RESUME :

Background and Aims Patients with Parkinson's disease (PD) may develop impulse control disorders (ICDs) under dopaminergic treatments reflecting a wide spectrum of behaviors, such as hypersexuality, pathological gambling or compulsive shopping. Yet, the behavioural and neural systems engaged in specific ICDs remain poorly characterized. More precisely, is unclear whether ICD is a deficit of impulsive action or impulsive choices that drive excessive wanting of appetitive items. Using cognitive tasks and model-based fMRI, we aimed to determine the brain systems involved both during impulsive actions (erotic influence on inhibitory behaviour) and impulsive choices (delay-discounting of erotic rewards) in hypersexual PD patients (PD+HS), PD patients without hypersexuality (PD-HS) and controls.

Methods A stop signal task biased by erotic vs non-erotic images measured inhibitory changes in patients (to evaluate impulsive actions). Moreover, a delay-discounting task (to evaluate impulsive choices) was designed to ask patient decide between two options: wait for 1.5 s to briefly view an erotic image (default option) or wait for a longer period (up to 9 s) to view an erotic image for longer. PD patients were evaluated On and Off levodopa in a counterbalanced order.

Results Impulsive actions are not impaired in PD+HS compared to controls, but results to be improved compared to PD-HS. Meanwhile, medication in PD+HS (compared to off medication) showed slower action inhibition specifically in the erotic condition (against non-erotic). Neurally, successful inhibition in erotic vs non-erotic condition revealed activity over the caudate, ACC and pre-SMA in PD+HS (on vs off). In contrast, failed inhibition showed caudate activity in caudate head with no significant cortical activity in PD+HS (on vs off).

Impulsive choices in PD+HS patients reduced discounting of erotic delayed rewards, compared to both PD patients and controls, reflecting the fact that they could wait more to view erotic images for longer. At the brain system level, this effect was paralleled by the fact that PD+HS, as compared to controls and PD-HS, showed a negative correlation between subjective value of the delayed reward and activity of the medial prefrontal cortex and the ventral striatum. L-Dopa treatment in PD+HS boosted excessive "wanting" of rewards and heightened activity in the anterior medial prefrontal cortex and posterior cingulate cortex (higher correlation with subjective value of the option associated to the delayed reward on medication compared off medication PD+HS).



the
when
in

Conclusion The findings point to preserved action control and choice impulsivity under erotic influence in PD+HS. Action and choice impulsivity was controlled by cortical top-down regulation (pre-SMA, ACC, medial prefrontal cortex and striatum), absent when failed inhibition was observed. L-dopa seems to boost the excessive drive towards appetitive items in both action and choice impulsive contexts in caudate and medial prefrontal cortex respectively.

MARQUEURS IN VIVO DE L'INFLAMMATION DANS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES: DES MODELES ANIMAUX AUX MALADES

Sonia LAVISSE

Home address :

✉ 6 rue des Muses
92160 Antony- France



PHD IN BIOPHYSICS - MEDICAL IMAGING SPECIALIZATION
ENGINEER GRADUATE – ECOLE CENTRALE

Research Experience

▪ 2007-Present :

Commissariat à l'Énergie Atomique
(CEA, MIRCen)
Orsay, France

▪ **Researcher position** in PET Neuroimaging – Neurodegenerative Disease Laboratory - MIRCen (CEA - CNRS UMR9199)

- ✓ In charge of PET/MRI imaging in Parkinson Disease clinical protocols
- ✓ In charge of pre-clinical imaging protocols in Parkinson and Huntington animal models: evaluation of new therapies and characterization of new PET tracers

Education

▪ March 2018

▪ Dec 2006

Doctorate university school
of Biology- Medicine-
Health (Paris 11)

▪ **DIU Neuroanatomy and functional imaging in CNS** (UPMC, Pitié Salpêtrière)

▪ **PhD : Medical imaging for cancerology imaging application:** awarded with high distinction.

▪ **University Diploma at the Biomedical Training Institute (IFSBM) :** neuroscience field, Medical Imaging techniques (PET, MRI, ..), Immunology and anti-tumoral therapies fields, ...

▪ June 2003

▪ **Postgraduate degree following master in Molecular Biophysics** at the Pierre and Marie Curie University (Paris 6)

▪ Sept 2002

▪ **Engineering graduate of the Ecole Centrale de Marseille**

Publications

✎ Wimberley, C., S. Lavissey, V. Brulon, M. A. Peyronneau, C. Leroy, B. Bodini, P. Remy, B. Stankoff, I. Buvat and M. Bottlaender (2018). "Impact of Endothelial 18-kDa Translocator Protein on the Quantification of (18)F-DPA-714." *J Nucl Med* 59(2): 307-314.

✎ S. Lavissey, Garcia-Lorenzo, D., C. Leroy, C. Wimberley, B. Bodini, P. Remy, M. Veronese, F. Turkheimer, B. Stankoff and M. Bottlaender (2018). "Validation of an automatic reference region extraction for the quantification of [(18)F]DPA-714 in dynamic brain PET studies." *J Cereb Blood Flow Metab* 38(2): 333-346.

✎ Gaura, V., S. Lavissey, P. Payoux, S. Goldman, C. Verny, P. Krystkowiak, P. Damier, F. Supiot, A. C. Bachoud-Levi and P. Remy (2017). "Association Between Motor Symptoms and Brain Metabolism in Early Huntington Disease." *JAMA Neurol* 74(9): 1088-1096.

✎ Lavissey, S., D. Garcia-Lorenzo, M. A. Peyronneau, B. Bodini, C. Thiriez, B. Kuhnast, C. Comtat, P. Remy, B. Stankoff and M. Bottlaender (2015). "Optimized Quantification of Translocator Protein Radioligand (18)F-DPA-714 Uptake in the Brain of Genotyped Healthy Volunteers." *J Nucl Med* 56(7): 1048-1054.

✎ Lavissey, S., K. Inoue, C. Jan, M. A. Peyronneau, F. Petit, S. Goutal, J. Dauguet, M. Guillemier, F. Dolle, L. Rbah-Vidal, N. Van Camp, R. Aron-Badin, P. Remy and P. Hantraye (2015). "[18F]DPA-714 PET imaging of translocator protein TSPO (18 kDa) in the normal and excitotoxically-lesioned nonhuman primate brain." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42(3): 478-494.

✎ Sahin G, Thompson LH, Lavissey S, Ozgur M, Rbah-Vidal L, Dollé F, Hantraye P, Kirik D. Differential dopamine receptor occupancy underlies L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease.. *PLoS One*. 2014 Mar 10;9(3)

✎ Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, Lepetit H, Lavissey S, Buttery PC, Watts C, Miskin J, Kelleher M, Deeley S, Iwamuro H, Lefaucheur JP, Thiriez C, Fenelon G, Lucas C, Brugières P, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2014 Mar 29;383(9923):1138-46.

✎ Lavissey S, Guillemier M, Hérard AS, Petit F, Delahaye M, Van Camp N, Ben Haim L, Lebon V, Remy P, Dollé F, Delzescaux T, Bonvento G, Hantraye P, Escartin C. Reactive astrocytes overexpress TSPO and are detected by TSPO positron emission tomography imaging. *J Neurosci*. 2012 Aug 8;32(32):10809-18

RESUME :

La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striataux qui implique différents processus. L'un d'entre eux serait la neuroinflammation définie par l'activation microgliale, astrocytaire et l'infiltration de cellules immunitaires périphériques dans le système nerveux central. Jusqu'à présent, l'analyse du cerveau humain ne permet pas de déterminer si l'inflammation est responsable de la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson ou si c'est une réaction secondaire à la mort des neurones. Les premiers résultats rapportés en 1988 concernant le rôle de l'inflammation dans cette maladie ont été obtenus lors d'études post-mortem de cerveaux de patients, au cours desquelles il a été rapporté la présence de microglie activée dans la substance noire. Ce résultat a été confirmé par d'autres études immunohistologiques même s'il existe une discordance entre les études, certaines observant également une activation dans le putamen et d'autres non. Le rôle des astrocytes n'est pas encore élucidé mais une astrogliose réactive (illustrée par une augmentation du marqueur GFAP) a également été rapportée dans différentes études post-mortem de parkinsoniens. Mieux comprendre et caractériser la neuroinflammation dans la maladie de Parkinson permettrait de définir des nouveaux biomarqueurs pour 1) déterminer plus précisément le stade de la maladie si le biomarqueur est évolutif au cours de la pathologie, et établir un diagnostic plus précoce, 2) développer des stratégies neuroprotectrices anti-inflammatoires, et 3) évaluer objectivement l'efficacité de ces nouvelles thérapies plus rapidement que par l'analyse de la progression clinique de la maladie. Le rôle de la neuroinflammation a été abordé dans des modèles animaux de la pathologie. Une activation microgliale et astrocytaire a été décrite dans des modèles murins (6-OHDA) et primates non-humains (MPTP) de la maladie. Le rôle direct de l'inflammation a pu être démontré dans ces modèles par une activation microgliale précédant la dégénérescence neuronale, l'inhibition de l'inflammation empêchant cette dégénérescence. Pour détecter in vivo les différents stades de la microglie activée, il est nécessaire d'avoir accès à des techniques sensibles telles que la tomographie à émission de positons (TEP) qui permet d'accéder directement à des cibles biologiques à l'aide de molécules radioactives spécifiques pour cette cible. La cible principalement étudiée jusqu'à présent a été le TSPO (translocator protein 18 kDa), surexprimée dans les mitochondries des cellules microgliales et astrocytaires activées. Le ligand étudié pendant des années a été le 11C-PK11195 mais son mauvais rapport signal sur bruit et sa trop grande fixation non-spécifique ont conduit au développement de traceurs dits de seconde génération incluant notamment le 18F-DPA714, le 11C-PBR28 et le 18F-FEPPA. Ces nouveaux traceurs rencontrent certaines limites dont une sensibilité au polymorphisme génétique d'expression du TSPO qui entraîne une différence notable d'affinité pour ces traceurs d'un sujet à un autre. Ces traceurs ont tout d'abord été caractérisés dans des modèles animaux de neuroinflammation puis utilisés dans des protocoles cliniques de la maladie de Parkinson ou d'autres pathologies neurodégénératives pour lesquelles la neuroinflammation est maintenant reconnue pour son rôle majeur dans la pathogénie.

EXPLORATION DU METABOLISME GLUTAMATERGIQUE EN SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE : DES MODELES ANIMAUX DE LA MALADIE DE PARKINSON AUX MALADES

Carine CHASSAIN



Ingénieur de Recherche – CHU Clermont-Ferrand

IRM 3T Recherche –

e-mail : carine.chassain@inra.fr

Laboratoire de rattachement : NPsy-Sydo Neuro-Psycho-pharmacologie des Systèmes Dopaminergiques sous-corticaux – EA 7280

A. Articles dans des revues internationales avec comité de lecture

1. Miladi, Vivier, Dauplat, Chatard, Besse, Vidal, **Chassain** et al. (2017). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 80(3):517-526. doi: 10.1007/s00280-017-3377-7.
2. Dardou, **Chassain**, Durif. (2017). *Behav Brain Res*. 8:437. doi.org/10.1016/j.bbr.2017.06.016.
3. Ouachikh, **Chassain** et al. (2017). *Behav Brain Res*. 317: 301-310. doi: 10.1016/j.bbr.2016.09.030.
4. Mazuel, Schulte, Cladière, Spéziiale, Lagrée, Lereboure, Jean, Durif, **Chassain**. (2016). *Magn Reson Med*. doi: 10.1002/mrm.26522.
5. **Chassain** et al. (2016). *J Neurochem*. 136(5):1004-16. doi: 10.1111/jnc.13438.
6. Mazuel, **Chassain** et al. (2016). *Radiology*. 278(2):505-13. doi: 10.1148/radiol.2015142764.
7. Durand, Petit, Tremblay, Zimmer, Sgambato-Faure, **Chassain** et al. (2015). *Front Behav Neurosci*. 26; 9:42. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00042.
8. Dardou, **Chassain**, Durif. (2015). *Front Neurosci*. 8: 437. doi: 10.3389/fnins.2014.00437.
9. Melon, **Chassain** et al. (2015). *J Neurochem*. 132 (6): 703-12. doi: 10.1111/jnc.13015.
10. Zengin-Toktas, Authier, Denizot, **Chassain** et al. (2013). *Neuropharmacology*. 70: 74-82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.12.011.
11. **Chassain** et al. (2013). *NMR Biomed*. 26 (3): 336-47. doi: 10.1002/nbm.2853.
12. **Chassain** et al. (2010). *NMR Biomed*. 23 (6): 547-53. doi: 10.1002/nbm.1504.
13. Kickler, Lacombe, **Chassain** et al. (2009). *NMR Biomed*. 22 (2): 207-12. doi: 10.1002/nbm.1305.
14. **Chassain** et al. (2008). *J Neurochem*. 105 (3): 874-82.
15. Bielicki, **Chassain** et al. (2004). *NMR Biomed*. 17 (2): 60-8.
16. **Chassain** et al. (2003). *Exp Neurol*. 182 (2): 490-6.
17. **Chassain C** et al. (2001). *J Neurosci Methods*. 111 (1): 9-16.

B. Articles dans des revues nationales avec comité de lecture

1. Beal C, Sescousse G, Ulla M, **Chassain C**, Fantini ML. (2017). Exploration du système de récompense en IRM fonctionnelle chez des patients parkinsoniens avec ou sans trouble comportemental en sommeil paradoxal. *Revue Neurologique* 03/2017; 173:S146-S147. · doi: 10.1016/j.neurol.2017.01.267.

C. Chapitres d'ouvrage

1. **Chassain C**, Bielicki G, Renou JP, Durif F. (2017). Glutamate/Glutamine Cycle: Biochemistry, Physiology, and Clinical Applications. Chapter 9, pp.119-134. *Glutamine Biochemistry, Physiology, and Clinical Applications*, Edited by Dominique Meynial-Denis, CRC Press Taylor & Francis Group 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300 Boca Raton, FL 33487-2742 CRC Press 2017. doi: 10.1201/9781315373164-10.

RESUME :

Contexte : Le diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) repose sur l'évaluation des symptômes cliniques, marqueurs d'une dégénération avancée. Cependant, la similarité des symptômes avec d'autres atteintes motrices peut conduire à des erreurs de diagnostic. **Ainsi identifier des marqueurs précoces, spécifiques et sensibles de la MPI reste un challenge.**

La spectroscopie de résonance magnétique (SRM) du proton (^1H) est un outil particulièrement intéressant pour étudier les variations métaboliques tant sur l'animal modèle que chez l'homme. Nos précédents travaux confirment chez l'animal l'hypothèse d'une hyperactivité de la voie glutamatergique cortico-striatale après dénervation dopaminergique ainsi qu'une augmentation des concentrations striatales de glutamine et de GABA (Figure). Ces variations sont modifiées suite à une stratégie thérapeutique pharmacologique ou chirurgicale (Chassain et al, 2013 ; 2016 ; Melon et al, 2015). La limitation principale de ces résultats réside dans la mesure d'une concentration moyenne des métabolites dans un état d'équilibre, sans notion de dynamique enzymatique. Pour obtenir une information dynamique et spécifique **la SRM du carbone ^{13}C** est idéale. Cependant, la faible abondance naturelle de cet isotope ainsi que son rapport gyromagnétique bas entraînent une sensibilité trop faible pour des études dynamiques. L'hyperpolarisation permet de pallier à ce manque de sensibilité en augmentant d'un facteur supérieur à 10 000 le signal du ^{13}C et permet ainsi d'enregistrer le spectre RMN en une fraction de seconde.

Appliquée chez l'homme, la SRM ^1H révèle des changements métaboliques au sein du putamen, notamment une baisse significative des concentrations en Myo-Ins, NAA et tCr chez les patients parkinsoniens en comparaison aux concentrations mesurées au niveau du putamen des individus contrôles (Mazuel et al 2016). Si le traitement dopaminergique n'a pas d'effet sur la concentration en Myo-Ins, on assiste à une normalisation des concentrations en tNAA et tCr suite à la prise de lévodopa.

Ces résultats suggèrent des modifications du statut énergétique des cellules avec une restauration du phénotype suite à la prise de lévodopa. Le Myo-Ins étant lié au fonctionnement glial, un changement dans sa concentration tissulaire pourrait refléter chez les patients parkinsoniens des modifications du microenvironnement glial impliqué dans le recyclage du glutamate, toxique pour les cellules lorsqu'il est présent en grande quantité. Cependant, contrairement aux résultats obtenus chez l'animal nous n'observons pas de modifications des taux de glutamate et glutamine dans le cerveau des patients parkinsoniens comparé aux volontaires sains. Chez l'animal, les modifications observées sont associées à une lésion aiguë et massive de la voie nigro-striée. Chez les patients parkinsoniens, la dénervation dopaminergique est progressive et pourrait ainsi induire des mécanismes masquant les changements dans les taux de glutamate, glutamine. En outre, le traitement dopaminergique de fond pourrait avoir à long terme émoussé le changement des niveaux de glutamate, glutamine.

La poursuite des approches originales basées sur la SRM du ^1H et du ^{13}C hyperpolarisé pour caractériser le métabolisme fonctionnel dans des modèles animaux de la MPI et chez l'homme permettra de mieux comprendre la physiopathologie de la MPI et d'identifier **des marqueurs précoces de la pathologie.**

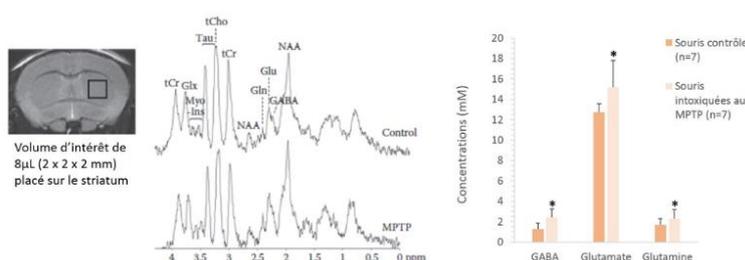


Figure. Spectres RMN ^1H localisés au niveau du striatum acquis in vivo à 9,4 T chez une souris contrôle et une souris intoxiquée au MPTP et taux de GABA, glutamate, glutamine mesurés.

SYMPOSIUM 3 :
Troubles
psychocomportementaux

Modérateurs :
Véronique Sgambato
Kathy Dujardin

Véronique SGAMBATO, PhD



Véronique Sgambato, CR1 INSERM, est neurobiologiste et travaille sur la maladie de Parkinson et les pathologies associées au dysfonctionnement des ganglions de la base. Elle a obtenu en 1998 un doctorat de l'université Pierre et Marie Curie en Neurosciences, sous la direction du Professeur Jean-Michel Deniau dans le laboratoire Neurochimie-Anatomie dirigé par le Professeur Marie-Jo Besson à Paris. Au cours de sa thèse, elle a étudié l'influence de la stimulation électrique du cortex cérébral sur l'expression génique neuronale dans les ganglions de la base chez le rat anesthésié. Elle est ensuite partie quatre ans aux Etats-Unis dans les laboratoires des Professeurs Steven E. Hyman (National Institutes of Health ; Bethesda) et Paul Greengard (Rockefeller University ; New-York) pour élargir ses connaissances scientifiques (notamment au domaine de l'addiction) et ses compétences techniques (travaux sur différents types cellulaires en biologie moléculaire et cellulaire et travaux chez la souris *in vivo*). Véronique Sgambato a obtenu un poste de Chargée de Recherche en 2002 à l'INSERM et pris ses fonctions début 2003 dans le laboratoire Neurosciences Précliniques du Professeur Alim-Louis Benabid à Grenoble. Elle a ensuite rejoint le laboratoire du Docteur Marc Savasta pour finalement intégrer l'Institut des Neurosciences de Grenoble. Au cours de ces années grenobloises (2003-2008), Véronique Sgambato a étudié l'impact de la lévodopa et de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique, les deux principaux traitements symptomatiques de la maladie de Parkinson, sur la plasticité des neurones des ganglions de la base chez le rat déplété en dopamine, en combinant des approches comportementales, biochimiques et immunohistochimiques. En 2009, elle a choisi de travailler sur le modèle primate de la maladie de Parkinson et a donc rejoint à Lyon l'équipe Physiopathologie des Ganglions de la Base, dirigée par le Docteur Léon Tremblay, au sein de l'UMR 5229 de l'Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, actuellement dirigée par le Docteur Angela Sirigu. Les travaux de recherche de Véronique Sgambato visent notamment à mieux comprendre le rôle de la dopamine et de la sérotonine dans les ganglions de la base sur la physiopathologie des symptômes moteurs et psychocomportementaux de la maladie de Parkinson (Researcher ID : G-9062-2017. <http://scholar.google.com/citations?user=JG9fLdEAAAA>).

Kathy DUJARDIN, PhD



kathy.dujardin@univ-lille.fr

Neurologie et Pathologies du Mouvement, CHRU de Lille, Hôpital Salengro

Rue Emile Lainé
59037 Lille Cedex
France

Mes travaux se concentrent sur le rôle des ganglions de la base dans la cognition et le comportement. Mon expérience clinique et mes travaux de recherche concernent les dysfonctionnements de la cognition (attention et fonctions exécutives) et du comportement (apathie, anxiété, troubles du contrôle des impulsions) liés à la maladie de Parkinson et aux autres pathologies du mouvement.

Positions

- Professeur de Neurosciences Cliniques, Université de Lille, Faculté de médecine, département de neurologie, depuis 2006
- Psychologue, spécialisée en neuropsychologie, CHRU de Lille, service de neurologie et pathologies du mouvement (Prof. Luc Defebvre), depuis 1997
- Responsable du master Biologie Santé de Lille, depuis 2012
<http://master-biologie-sante.univ-lille.fr/>
- Directrice adjointe de la fédération hospitalo-universitaire, VasCog, depuis 2015 en charge du volet enseignement
- Membre du comité directeur du Lille Center of Excellence in Neurodegenerative Diseases, LiCEND (réseau CoEN), depuis 2015 en charge du volet enseignement
- Membre senior de l'unité Inserm U1171 « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires » (direction Prof. Régis Bordet), université de Lille

Études

Université de Lille, thèse de neurosciences, 1992

Références et principales publications

<https://sites.google.com/site/kathydujardinlille2/>

LE NOYAU SUBTHALAMIQUE ET LES CRITERES DE L'ADDICTION CHEZ LE RAT

Mickael DEGOULET, PhD



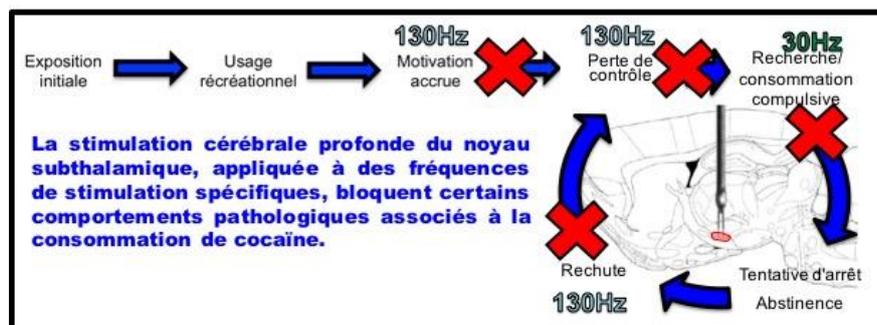
Mes recherches s'inscrivent dans le domaine de l'addiction ; une maladie psychiatrique qui évolue en plusieurs étapes suivant une exposition initiale à une substance addictive, telle que les amphétamines, la cocaïne ou l'alcool. En utilisant différents modèles d'addiction chez le rongeur permettant de modéliser certains comportements addictifs observés chez l'homme, mes travaux cherchent à caractériser le rôle de la neurotransmission glutamatergique dans ces phénomènes afin d'identifier de nouveaux mécanismes et traitements potentiels pour cette pathologie.

Durant ma thèse réalisée à l'Université d'Aix-Marseille, et mon 1^{er} stage postdoctoral à l'Université du Texas à Austin (USA), j'ai montré que certains médicaments actuellement utilisés chez l'homme (la mémantine dans la maladie de d'Alzheimer et l'isradipine pour lutter contre l'hypertension) sont efficaces pour contrer le développement et l'expression de certaines neuroadaptations du système glutamatergique responsables de comportements pathologiques associés à la consommation d'amphétamines, de cocaïne ou d'alcool.

Je travaille désormais au sein de l'Institut de Neurosciences de la Timone à Marseille. Je m'intéresse actuellement au potentiel thérapeutique de la stimulation cérébrale du noyau subthalamique, l'unique structure glutamatergique des ganglions de la base. Cette approche chirurgicale, permettant de moduler l'activité neuronale des structures profondes, est utilisée avec succès chez les patients atteints par la maladie de Parkinson. Nos travaux les plus récents ont mis en évidence une activité pathologique du noyau subthalamique dans les processus de perte de contrôle de la consommation et de recherche compulsive de cocaïne, deux critères importants de l'addiction observés chez les toxicomanes. La stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique, appliquée à des fréquences spécifiques, permet de normaliser ces comportements, positionnant donc cette approche comme une stratégie thérapeutique très attractive pour le traitement de l'addiction.

RESUME :

L'addiction est un problème de santé majeure puisqu'il n'existe à ce jour aucun traitement pharmacologique efficace pour contrer les effets comportementaux et centraux liés à la consommation de drogues, notamment la cocaïne. La transition vers l'addiction ne résulte pas simplement de la consommation de substance d'abus mais résulte plutôt de la mise en place de certains comportements pathologiques, tels que la diminution du contrôle de la consommation de cette substance et de la poursuite de ce comportement malgré les conséquences négatives qui lui sont associées. Au-delà de son rôle critique dans la motricité, le noyau subthalamique (NST) est également impliqué dans les processus émotionnels et motivationnels. En effet, sa stimulation cérébrale profonde (SCP) à 130Hz, une approche chirurgicale permettant de moduler l'activité pathologique de structures profondes en y injectant des impulsions électriques, réduit la motivation des animaux à travailler pour obtenir la cocaïne. Afin de mieux caractériser son rôle dans l'addiction à la cocaïne, nous avons testé l'effet de la SCP du NST sur le développement et l'expression de l'escalade de la consommation et de la recherche compulsive de cocaïne, deux critères importants observés chez les toxicomanes. Nous montrons que la SCP à haute fréquence (130Hz) du NST bloque l'escalade de la consommation de cocaïne et permet de réduire la ré-escalade de la consommation, normalement observée après une période de sevrage. De façon intéressante, l'escalade de la consommation de cocaïne est associée à une augmentation progressive de la puissance des oscillations à basse fréquence (~6-12Hz) que l'on observe uniquement chez les animaux compulsifs, *i.e.* qui continuent de rechercher la cocaïne malgré la punition (un choc électrique douloureux) associée à comportement. Ainsi, la stimulation à 8Hz du NST pendant l'escalade de la consommation change le statut de compulsivité des rats sensibles à la punition, qui recherchent désormais la cocaïne de façon compulsive. Finalement, la SCP à basse (30Hz), mais pas à haute, fréquence du NST diminue progressivement la recherche pathologique de cocaïne des animaux compulsifs. Ces résultats mettent en évidence le rôle critique du NST dans les processus responsables de la transition vers l'addiction à la cocaïne. Ils indiquent de surcroît que la SCP du NST, appliquée à des fréquences spécifiques de stimulation, représente une stratégie thérapeutique prometteuse pour le traitement de l'addiction.



SEROTONINE ET TROUBLES COMPORTEMENTAUX CHEZ LE SINGE

Mathilde MILLOT



J'ai réalisé ma licence de biologie et mon master de Neurosciences à l'université de Lyon 1. Durant mon stage de première année de master, que j'ai effectué dans l'équipe du Pr. Philippe Boulinguez, je me suis intéressée à l'étude du contrôle inhibiteur chez des sujets sains et des patients parkinsoniens.

Actuellement en fin de thèse, sous la direction du Dr. V. Sgambato, j'étudie plus particulièrement le rôle causal putatif du système sérotoninergique dans la symptomatologie Parkinsonienne, sur le primate non-humain, présentant un déficit sérotoninergique associé ou non à une déplétion dopaminergique. L'étude de l'implication du système sérotoninergique sur l'expression des symptômes moteurs classiques mais également psychocomportementaux met en jeu une recherche multidisciplinaire incluant des évaluations comportementales, des traitements pharmacologiques, des études d'imagerie et de neuroanatomie.

RESUME :

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative affectant notamment les systèmes dopaminergique (DA) et sérotoninergique (5-HT). Elle est caractérisée par des symptômes moteurs (akinésie, tremblement de repos, rigidité et altération posturale) et non-moteurs (désordres cognitifs et psychiatriques, perturbations du sommeil, troubles dysautonomiques, etc.). Récemment, mon équipe a mis en évidence que des lésions cérébrales du système 5-HT corrèlent spécifiquement à l'expression de l'apathie, de la dépression et de l'anxiété chez des patients Parkinsoniens en début de maladie sans traitement médicamenteux. Pour mieux dissocier le rôle respectif des lésions DA et 5-HT, nous avons choisi d'étudier l'impact d'une lésion 5-HT précoce, en amont d'une lésion DA, sur l'expression potentielle de symptômes psychocomportementaux chez le primate non-humain (PNH). Mais également d'évaluer l'impact, sur ces symptômes, d'un traitement avec la fluoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de 5-HT ; ISRS), une molécule assez souvent prescrite en clinique.

La lésion des fibres 5-HT (et non des somas) est induite par des injections de 3,4-methylenedioxy-N-methamphetamine (MDMA ou ecstasy) et évaluée par imagerie TEP (tomographie par émission de positons) en utilisant le ligand [¹¹C]DASB. Ce dernier se fixe sur le transporteur de la 5-HT (SERT) et nous renseigne sur l'intégrité des terminaisons 5-HT. Chaque animal est traité avec de la Fluoxétine (FLX) de façon chronique ou aigue, avant et après lésion MDMA. De nouveau, la TEP et le ligand [¹¹C]DASB sont utilisés pour localiser les sites de fixation de cet agent 5-HT. En parallèle, les PNH sont entraînés à réaliser une tâche comportementale durant laquelle des stimuli sont associés à un résultat soit positif (appétitif : jus) soit négatif (aversive : jet d'air). Ce dernier permet l'évaluation de comportement dans un contexte anxiogène.

Après lésion MDMA, nous avons constaté une diminution de l'ordre de 50% du marquage [¹¹C]DASB cortical et sous cortical, associée à une augmentation du comportement anxieux. En effet, durant la tâche les animaux ont présenté un plus grand nombre de réponses prématurées ou non initiées, qui sont des marqueurs de sensibilité aversive traduisant un état anxieux. De plus, l'administration de FLX avant lésion a permis une amélioration des performances lors de la tâche. Cependant, après lésion MDMA, le traitement à la FLX n'a plus eu d'effet bénéfique anxiolytique.

Dans leur ensemble, ces données montrent que la lésion des fibres 5-HT à la MDMA exacerbe les manifestations anxieuses chez l'animal et que l'effet bénéfique de la FLX pour contrecarrer ce comportement repose sur l'intégrité des fibres 5-HT. Cela pose donc la question de l'efficacité de traitement de ce type chez des patients parkinsoniens présentant une atteinte cérébrale 5-HT.

APPROCHE TRANSLATIONNELLE POUR ETUDIER LA NEUROPHYSIOLOGIE DES COMPORTEMENTS REPETITIFS

Eric BURGIERE, PhD



Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière, Paris
Chargé de recherche au CNRS

Eric Burguière, est un neurophysiologiste, spécialiste en études comportementale, électrophysiologique et optogénétique chez le modèle murin. Ses recherches s'intéressent aux structures cérébrales participant à la régulation de l'action dans un contexte normal et pathologique, et notamment aux ganglions de la base. Ses études ont notamment montré l'importance de voies cortico-striatale dans l'inhibition de comportements compulsifs. Plus récemment, Eric Burguière a mis en place à l'institut du cerveau et de la moëlle épinière, avec le Pr Luc Mallet, des approches translationnelles en parallèle chez l'Homme et l'animal pour étudier les bases neurophysiologiques des comportements répétitifs.

Principales publications:

- E. Burguière, P. Monteiro, G. Feng, A.M. Graybiel. Optogenetic Stimulation of Lateral Orbitofronto-Striatal Pathway Suppresses Compulsive Behaviors. **Science** (2013) Jun 7;340(6137):1243-6.
- E. Burguière, P. Monteiro, L. Mallet, G. Feng, A.M. Graybiel. Striatal circuits, habits, and implications for obsessive-compulsive disorder. **Curr Opin Neurobiol.** (2015) Sep 18;30C:59-65.
- E. Burguière, A. Arabo, F. Jarlier, C. I. De Zeeuw, L. Rondi-Reig. Role of the cerebellar cortex in conditioned goal-directed behavior. **J Neurosci.** (2010) Oct;30(40):13265-13271
- E. Burguière, A. Arleo, C.I. De Zeeuw, A. Berthoz, L. Rondi-Reig. Spatial navigation impairment in mice lacking LTD: a motor adaptation deficit? **Nat Neurosci.** (2005) Oct;8(10):1292-4

Education

2003-2006 Doctorat en neurosciences cognitives. Univ. Paris 6 (UPMC), France.

2002 Master de sciences cognitives. Univ. Paris 6 (UPMC), France.

1996-2001 Licence de Neurophysiologie. Univ. Paris 6 (UPMC), France.

Expériences professionnelles

Depuis 2013 Chercheur CNRS (CR1). ICM, Paris.

2007-2012 Post-doctorat. Graybiel laboratory, MIT, Cambridge, USA.

2002-2006 Doctorant. LPPA, CNRS-Collège de France, Paris.

Prix

2013 Prix de la meilleure publication de l'année par la société française de psychiatrie.

2007 Prix de thèse délivré par la société des neurosciences française.

2005 Prix Lilly délivré par l'institut Lilly pour le travail de thèse accompli.

Bourses et récompenses

2013 Bourse de la **fondation FRM** pour chercheur CDD.

2010 Bourse de la **Simons Foundation** pour le financement de postdoctorat.

2007 Bourse de la **fondation EMBO** pour le financement de postdoctorat.

2002 Bourse **MENSRT du ministère** de la recherche pour le financement d'un doctorat.

RESUME :

De nombreuses études ont montrées l'importance des réseaux corticaux - ganglions de la base dans la pathophysiologie de maladies caractérisées par des comportements répétitifs, telles que les troubles obsessionnels compulsifs ou le syndrome de Gilles de la Tourette. Nous nous intéressons aux origines fonctionnelles altérées dans ces comportements anormaux. Celles-ci peuvent être diverses, notamment les processus d'inhibition comportementale ou de flexibilité, mais également les problèmes de gestion de l'incertitude lors de prises de décisions. Nos études consistent à étudier en parallèle chez les patients et les modèles animaux ces différentes fonctions cognitives, et tenter de déterminer leurs corrélats neurophysiologiques.

TROUBLES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX DANS LA MALADIE DE PARKINSON : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET MECANISMES

Kathy DUJARDIN,PhD



RESUME :

La maladie de Parkinson se caractérise par des troubles moteurs et non-moteurs. Parmi ceux-ci, les troubles du comportement sont fréquents et retentissent largement sur les autres symptômes de la maladie.

Au cours de cette présentation, nous allons décrire la phénoménologie des principaux troubles psycho-comportementaux associés à la maladie de Parkinson (dépression, anxiété, apathie, troubles psychotiques et troubles du contrôle des impulsions). Pour chacun de ces troubles, nous ferons la synthèse des éléments de physiopathologie apportés par les études chez l'Humain.

