

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS | 10 |
| RÉSUMÉ | 15 |
| Chapitre 1 : INTRODUCTION | 17 |
| 1. Les Noyaux de la base | 18 |
| 1.1. Organisation anatomique des noyaux de la base | 19 |
| 1.2. Organisation fonctionnelle des noyaux de la base | 20 |
| 1.2.1. Organisation dorso/ventrale du <i>striatum</i> | 20 |
| 1.2.2. Voie directe/indirecte du <i>striatum</i> | 23 |
| 1.2.3. Organisation striosomale et matricielle du <i>striatum</i> | 24 |
| 1.3. Dysfonctionnement des noyaux de la base | 26 |
| 1.3.1. La maladie de Parkinson | 26 |
| 1.3.2. La chorée de Huntington | 27 |
| 1.3.3. L'assuétude aux drogues | 28 |
| 2. Organisation cytologique du <i>striatum</i> | 31 |
| 2.1. Les neurones de projection (« medium-sized spiny neurons » ou MSN) | 31 |
| 2.2. Les interneurones du <i>striatum</i> | 34 |
| 2.2.1. Les interneurones cholinergiques du <i>striatum</i> (« Tonicly Active Neuron » ou TAN) | 36 |
| 2.2.2. Les interneurones GABAergiques du <i>striatum</i> | 38 |
| 2.2.2.1. Les interneurones exprimant la parvalbumine (« Fast Spiking Interneurones » ou FSI) | 38 |
| 2.2.2.2. Les interneurones exprimant la calrétinine | 40 |
| 2.2.2.3. Les interneurones exprimant la somatostatine, le Neuropeptide Y et la n(NO) synthase (« Persistent and Low Threshold Spike » interneurons ou PLTS) | 41 |
| 2.2.2.3.1. Les neuropeptides et enzymes spécifiques des PLTS | 43 |
| 2.2.2.3.2. Connexions avec les MSN | 45 |
| 2.2.2.3.3. Les interneurones SST au sein de la circuiterie striatale | 48 |
| 2.2.2.4. Les autres types d'interneurones GABAergiques | 49 |

| | |
|--|----|
| 2.1.2.5. Implication des interneurons striataux dans les différentes pathologies des noyaux de la base | 50 |
|--|----|

| | |
|--|-----------|
| Chapitre 2 : OBJECTIFS DU TRAVAIL | 51 |
|--|-----------|

| | |
|--|-----------|
| Chapitre 3 : MATÉRIEL ET MÉTHODES | 54 |
|--|-----------|

| | |
|---|-----|
| 1. Composition des différentes solutions utilisées | 55 |
| 2. Lignées transgéniques | 61 |
| 1.1. Lignée SST-Cre | 61 |
| 2.1. Lignée iDTR | 62 |
| 2.3. Croisements | 63 |
| 3. Procédure générale | 63 |
| 3.1. Hébergement | 63 |
| 3.2. Anesthésie | 64 |
| 3.3. Suivi | 64 |
| 3.4. Aspects éthiques | 64 |
| 4. Génotypage | 64 |
| 5. Chirurgies | 66 |
| 5.1. Stéréotaxie | 66 |
| 5.2. Perfusion transcardiaque | 68 |
| 6. Immunofluorescence | 69 |
| 6.1. Coupes flottantes de cerveau | 69 |
| 6.2. Immunomarquages | 69 |
| 6.3. Acquisition et traitement des données | 71 |
| 7. Western blot | 71 |
| 7.1. Préparation des échantillons | 71 |
| 7.2. Dosage protéique | 72 |
| 7.3. Electrophorèse sur gel | 72 |
| 7.4. Transfert protéique et révélation des protéines | 72 |
| 7.5. Révélation | 72 |
| 8. Enregistrements électrophysiologiques | 73 |
| 8.1. Préparation des tranches de cerveau | 74 |
| 8.2. Enregistrements électrophysiologiques | 744 |

| | |
|--|-----------|
| 8.3. Analyse des propriétés passives de la membrane et de l'excitabilité intrinsèque | 75 |
| 9. Analyse de la morphologie neuronale | 77 |
| 9.1. Fixation et révélation des neurones enregistrés | 78 |
| 9.2. Acquisition au microscope confocal | 78 |
| 9.3. Déconvolution | 78 |
| 9.4. Analyse des paramètres morphologiques | 79 |
| 10. Etudes de comportements | 79 |
| 10.1. Comportements moteurs | 79 |
| 10.1.1. Test de champ ouvert | 79 |
| 10.1.2. Test de rotarod accélérant | 80 |
| 10.1.3. Single-pellet Reaching Task | 81 |
| 10.2. Comportements modélisant l'anxiété ou la dépression | 83 |
| 10.2.1. Test de préférence au saccharose | 83 |
| 10.2.2. Test de nage forcée | 84 |
| 10.2.3. Test de suspension par la queue | 85 |
| 10.2.4. Elevated Plus Maze | 85 |
| 10.3. Nociception | 86 |
| 10.3.1. Test des filaments de Von Frey | 86 |
| 10.3.2. Test d'hypersensibilité au froid | 87 |
| 10.4. Comportements induits pharmacologiquement | 88 |
| 10.4.1. Test de sensibilité à la cocaïne | 88 |
| 10.4.2. Test de préférence de place conditionnée | 88 |
| 10.4.3. Réponse au SKF-38393 | 90 |
| 10.4.4. Test de catalepsie induite par l'halopéridol | 90 |
| 11. Traitement des données | 90 |

Chapitre 4 : RÉSULTATS **92**

| | |
|---|-----------|
| 1. Validation du modèle d'ablation des interneurons somatostatine du <i>striatum</i> après injection striatale de toxine diphtérique | 93 |
| 2. Modifications des propriétés électrophysiologiques des neurones de projection du <i>striatum</i> | 95 |
| 3. Modifications de la morphologie des neurones de projection du <i>striatum</i> | 98 |

| | |
|---|------------|
| 4. Comportement moteur, comportement nociceptif et comportements modélisant l'anxiété ou la dépression | 102 |
| 5. Altérations des comportements induits par la cocaïne | 110 |
| 6. Expression protéique de marqueurs dopaminergiques après traitement chronique à la cocaïne | 115 |
| 7. Modifications des propriétés électrophysiologiques des neurones de projection du <i>striatum</i> après traitement chronique à la cocaïne | 118 |
| 8. Modifications de la morphologie des neurones de projection du <i>striatum</i> après traitement chronique à la cocaïne | 122 |
| Chapitre 5 : DISCUSSION | 125 |
| <hr/> | |
| 1. Validation du modèle d'ablation des interneurons somatostatine du <i>striatum</i> après injection striatale de toxine diphtérique | 126 |
| 2. Modification des propriétés électrophysiologiques et de la morphologie des neurones de projection du <i>striatum</i> | 126 |
| 3. Comportement moteur, comportement nociceptif et comportements modélisant l'anxiété ou la dépression | 129 |
| 4. Effets de la cocaïne chez des souris dépourvues d'interneurones somatostatine dans le <i>striatum</i> | 131 |
| Chapitre 6 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 138 |
| <hr/> | |
| Chapitre 7 : BIBLIOGRAPHIE | 142 |
| <hr/> | |