

[Accueil](#) > [L'Institut](#) > [Actualités](#) > [Actus Equipe Carnicella](#)

Mécanismes physiopathologiques des comportements impulsifs associés à la maladie de Parkinson : approches expérimentales chez le rat

le 15 février 2019

10h

Soutenance de thèse de Robin Magnard

Le 15 février 2019, Robin Magnard soutiendra sa thèse intitulée "Mécanismes physiopathologiques des comportements impulsifs associés à la maladie de Parkinson : approches expérimentales chez le rat".

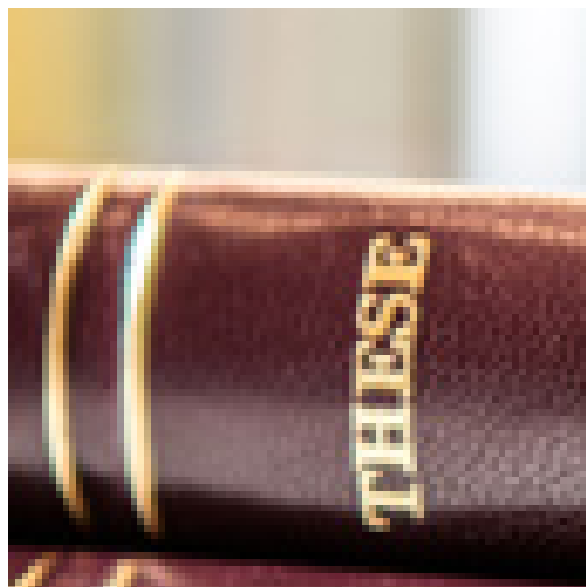
Cette thèse a été préparée au GIN sous la direction de Sébastien Carnicella.

Résumé :

Au-delà des symptômes moteurs, la maladie de Parkinson (MP) est également caractérisée par une myriade de symptômes neuropsychiatriques allant de l'apathie et la dépression aux troubles du contrôle des impulsions (TCI). Les TCI représentent un groupe d'addictions comportementales incluant le jeu pathologique, l'hypersexualité et les achats faits de manière compulsive. Observés chez 10 à 14 % des patients parkinsoniens sous traitement dopaminergique, ils affectent fortement leur qualité de vie. L'impulsivité cognitive reflétant notamment l'incapacité à tolérer les délais de renforcements, est au cœur des TCI. En effet, différentes études suggèrent que cette impulsivité serait exacerbée dans la MP et sous traitements dopaminergiques. Cependant, les mécanismes

sous-tendant les TCI dans la MP demeurent méconnus, et la contribution respective de la lésion, du traitement dopaminergique, et de certains facteurs de vulnérabilité reste à déterminer. De plus, l'impulsivité d'attente, une autre forme de déficit d'inhibition qui peut conduire au développement de comportements compulsifs, a été peu étudiée dans le cadre des TCI.

L'objectif de ce projet de thèse a été d'évaluer l'influence d'une dénervation dopaminergique de la voie nigrostriée, avec ou sans adjonction d'agoniste dopaminergique, sur le développement d'impulsivité. Pour cela, nous avons utilisé un modèle lésionnel des troubles non-moteurs de la MP. Ces rats ont reçu une injection bilatérale de neurotoxine 6-OHDA dans la SNc, afin d'induire une dénervation sélective, bilatérale et partielle du striatum dorsal. Ils ont ensuite été traités avec du pramipexole, un agoniste des récepteurs D2/3, connu pour favoriser le développement de TCI chez les patients parkinsoniens. Les tâches d'intolérance au délai et de réaction en série à 5 choix (5-CSRTT) ont été utilisées pour évaluer respectivement l'impulsivité cognitive et l'impulsivité d'attente. Dans le premier paradigme, les rats doivent appuyer sur un levier pour choisir entre une petite récompense immédiate, ou une plus grosse récompense, avec un délai. Dans le second paradigme, ils doivent inhiber l'émission d'une réponse motrice jusqu'à l'apparition d'un stimulus lumineux. Le traitement chronique au pramipexole augmente considérablement les choix impulsifs effectués dans la tâche d'intolérance au délai, mais seulement chez les rats non lésés. En effet, la lésion dopaminergique seule ou avec le traitement ne favorise pas les comportements impulsifs. Dans la tâche de 5-CSRTT, le pramipexole semble également promouvoir l'émission de réponses prématurées (effet pro-impulsif), lorsque l'intervalle inter-essais est constant. Cependant, lorsque cet intervalle augmente, le pramipexole provoque à l'inverse une diminution des réponses prématurées (effet anti-impulsif). Cette modulation d'impulsivité étant seulement observée chez les rats hautement impulsifs, ceci suggère qu'un endophénotype impulsif puisse être un facteur de vulnérabilité à l'effet iatrogène du pramipexole.



A l'échelle neuronale, ce traitement favorise la surexpression des ARNm codants pour les récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum et y modifie la connectivité glutamatergique telle qu'observée en microscopie électronique. De plus, nous avons observé une suractivation de la voie mTORC1 dans le noyau accumbens, comme déjà constaté dans les processus addictifs. Afin d'apporter un lien causal à cette étude, nous avons bloqué l'activité de la voie mTORC1 par un inhibiteur spécifique, la rapamycine, chez des rats traités au pramipexole. Étonnamment, cette combinaison accentue fortement l'intolérance au délai, alors que la rapamycine seule ne provoque aucun effet notable. Ceci pourrait s'expliquer par une cinétique d'activation et d'inhibition complexe de cette voie. L'ensemble de ces résultats suggère que l'impulsivité observée dans la MP serait causée par une action iatrogène du pramipexole via une activation anormale de la voie mTORC1 dans le noyau accumbens.

Mise à jour le 14 février 2019

Archives

[Actualités 2017](#)
[Actualités 2016](#)
[Actualités 2015](#)
[Actualités 2014](#)
[Actualités 2010-2013](#)