



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

73660124

UNIVERSITE DE METZ

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE ENVIRONNEMENT

THESE

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'université de Metz

Mention : Pharmacologie

Soutenue publiquement

Le 25 Novembre 20002

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	2002 0375
Cote	S/MZ 02/12
Loc	

Par

Salah JARMOUNI IDRISSE

**EFFETS DU STRESS EXPERIMENTAL SUR LE COMPORTEMENT
MOTEUR ET LA MEMOIRE CHEZ LA SOURIS : IMPLICATIONS ET
INTERACTIONS DES SYSTEMES DOPAMINERGIQUES ET
OPIOÏDERGIQUES**

Membres du jury

Monsieur le Professeur J. CASTON
Monsieur le Professeur G. SANDNER
Monsieur le Professeur D. DESOR
Madame le Professeur A. REBER
Monsieur le Professeur C. YOUNOS
Monsieur le Docteur R. SOULIMANI

Rapporteur (Rouen)
Rapporteur (Strasbourg)
Examineur (Nancy)
Examineur (Rouen)
Directeur de thèse (Metz)
Co-encadrant de thèse (Metz)

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE DE METZ



031 465879 5

UNIVERSITE DE METZ

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE ENVIRONNEMENT

THESE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Metz

Mention : Pharmacologie

Soutenue publiquement

Le 25 Novembre 20002

Par

Salah JARMOUNI IDRISSE

**EFFETS DU STRESS EXPERIMENTAL SUR LE COMPORTEMENT
MOTEUR ET LA MEMOIRE CHEZ LA SOURIS : IMPLICATIONS ET
INTERACTIONS DES SYSTEMES DOPAMINERGIQUES ET
OPIOÏDERGIQUES**

Membres du jury

Monsieur le Professeur J. CASTON

Monsieur le Professeur G. SANDNER

Monsieur le Professeur D. DESOR

Madame le Professeur A. REBER

Monsieur le Professeur C. YOUNOS

Monsieur le Docteur R. SOULIMANI

Rapporteur (Rouen)

Rapporteur (Strasbourg)

Examineur (Nancy)

Examineur (Rouen)

Directeur de thèse (Metz)

Co-encadrant de thèse (Metz)

Je dédie ce travail

A mes parents

Pour leur soutien et leur affection

A mes frères et mes sœurs et particulièrement, Mostafa.

Pour leur aide et leur soutien

A mon épouse, Atika

Pour sa patience, sa compréhension et son soutien permanent

A ma fille, Itri

Ses sourires remplissent mon cœur de bonheur

A tous mes amis

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le professeur C. Younos, directeur de l'équipe d'Ethnobotanique et de Pharmacologie du Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et de Biochimie Pharmacologique (LIMBP) pour la confiance qu'il m'a accordé en m'accueillant dans son laboratoire et en m'offrant l'opportunité de réaliser ce travail, et également le Docteur R. Soulimani pour l'encadrement de ce travail ainsi que pour ses judicieux conseils.

Je suis très honoré que Monsieur le Professeur J. Caston participe à ce jury. Je tiens aussi à le remercier pour ses judicieux conseils. Qu'il veuille croire à mon profond respect et trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

Je remercie Monsieur le Professeur G. Sandner d'avoir accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma plus vive gratitude.

Je remercie également Madame le Professeur A. Reber et Monsieur le Professeur D. Desor d'avoir accepté d'apporter leurs concours à ce travail. Je suis très honoré de leur présence.

Je tiens également à remercier Monsieur le docteur K. Taous, statisticien de l'université de Metz, de son aide très précieuse dans ce domaine.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
I- DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....	5
I-1) Définitions.....	5
I-2) Implications et interactions des systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans le comportement moteur, l'anxiété et la mémoire.....	8
I-2-1) Implications des systèmes dopaminergiques.....	8
I-2-2) Implications des systèmes opioïdiques.....	14
I-2-3) Interactions entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques.....	18
I-3) Effets du stress.....	21
II- BUT DU TRAVAIL.....	25
III- MATERIEL ET METHODES.....	28
Animaux et conditions d'hébergement.....	28
Evaluation du comportement moteur.....	28
Test de l'exploration libre.....	28
Dispositif expérimental (photo 1).....	28
Procédure expérimentale.....	28
Procédure expérimentale pour la détermination d'un indice d'exploration.....	29
Evaluation de l'anxiété.....	30
Test de la chambre claire-obscur.....	30
Dispositif expérimental (photo 2).....	30
Procédure expérimentale.....	30
Evaluation de la mémoire.....	32
Test du labyrinthe en Y.....	32
Dispositif expérimental (photo 3).....	32
Procédure expérimentale.....	32
Stress expérimental.....	33
Dispositif expérimental (photo 4).....	33
Procédure expérimentale.....	33
Dosage de la corticostérone dans le sérum.....	35
Substances et traitements.....	35

Protocole de l'administration des différentes substances.....	35
Protocole de l'application du stress et de l'administration des différentes substances	36
Analyse statistique.....	36
IV- RESULTATS.....	37
Détermination d'un indice de d'exploration.....	37
IV-1) Implications et interactions des systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans le comportement moteur, l'anxiété et la mémoire chez la souris non stressée.....	41
IV-1-1) Implications des systèmes dopaminergiques.....	41
1) Effets de l'apomorphine.....	41
1-1) Test de l'exploration libre.....	41
1-2) Test de la chambre claire-obscur.....	42
1-3) Test du labyrinthe en Y.....	45
2) Effets du sulpiride.....	46
2-1) Test de l'exploration libre.....	46
2-2) Test de la chambre claire-obscur.....	47
2-3) Test du labyrinthe en Y.....	49
3) Effets de l'association du sulpiride et de l'apomorphine.....	50
3-1) Test de l'exploration libre.....	50
3-2) Test de la chambre claire-obscur.....	53
3-3) Test du labyrinthe en Y.....	54
4) Discussion et conclusion.....	56
IV-1-2) Implications des systèmes opioïdiques.....	61
1) Effets de la morphine.....	61
1-1) Test de l'exploration libre.....	61
1-2) Test de la chambre claire-obscur.....	62
1-3) Test du labyrinthe en Y.....	64

2) Effets de la naloxone.....	65
2-1) Test de l'exploration libre.....	65
2-2) Test de la chambre claire-obscur.....	66
2-3) Test du labyrinthe en Y.....	67
3) Effets de l'association de la naloxone et de la morphine.....	69
3-1) Test de l'exploration libre.....	69
3-2) Test de la chambre claire-obscur.....	71
3-3) Test du labyrinthe en Y.....	73
4) Discussion et conclusion.....	74
IV-1-3) Interactions entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques.....	77
1) Effets de l'association de la naloxone et de l'apomorphine.....	77
1-1) Test de l'exploration libre.....	77
1-2) Test de la chambre claire-obscur.....	80
1-3) Test du labyrinthe en Y.....	81
2) Effets de l'association du sulpiride et de la morphine.....	83
2-1) Test de l'exploration libre.....	83
2-2) Test de la chambre claire-obscur.....	85
2-3) Test du labyrinthe en Y.....	87
3) Discussion et conclusion.....	89
Analyse comparative des effets des différentes substances sur les activités locomotrice et exploratoire dans les différents tests comportementaux utilisés.....	94
IV-2) Effets du stress expérimental.....	98
1) Concentration de la corticostérone dans le sérum.....	98
2) Test de l'exploration libre.....	99
3) Test de la chambre claire-obscur.....	100
4) Test du labyrinthe en Y.....	102
5) Discussion et conclusion.....	103

IV-3) Implications et interactions des systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans le comportement moteur et la mémoire chez la souris stressée.....	105
IV-3-1) Implication des systèmes dopaminergiques.....	105
1) Effets de l'apomorphine.....	105
1-1) Test de l'exploration libre.....	105
1-2) Test du labyrinthe en Y.....	108
2) Effets du sulpiride.....	110
2-1) Test de l'exploration libre.....	110
2-2) Test du labyrinthe en Y.....	113
3) Effets de l'association du sulpiride et de l'apomorphine.....	115
3-1) Test de l'exploration libre.....	115
3-2) Test du labyrinthe en Y.....	118
4) Discussion et conclusion.....	120
IV-3-2) Implication des systèmes opioïdiques.....	125
1) Effets de la morphine.....	125
1-1) Test de l'exploration libre.....	125
1-2) Test du labyrinthe en Y.....	128
2) Effets de la naloxone.....	130
2-1) Test de l'exploration libre.....	130
2-2) Test du labyrinthe en Y.....	132
3) Effets de l'association de la naloxone et de la morphine.....	134
3-1) Test de l'exploration libre.....	134
3-2) Test du labyrinthe en Y.....	137
4) Discussion et conclusion.....	139

IV-3-3) Interactions entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques.....	143
1) Effets de l'association de la naloxone et de l'apomorphine.....	143
1-1) Test de l'exploration libre.....	143
1-2) Test du labyrinthe en Y.....	146
2) Effets de l'association du sulpiride et de la morphine.....	147
2-1) Test de l'exploration libre.....	147
2-2) Test du labyrinthe en Y.....	150
3) Discussion et conclusion.....	152
CONCLUSION GENERALE.....	155
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	160

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Le terme « stress » est utilisé actuellement de façon courante pour désigner tout souci ou traumatisme physique ou psychique susceptible de retentir sur la santé ou le moral d'un individu. Il désigne à la fois l'agent responsable, la réaction à cet agent et l'état dans lequel se trouve celui qui réagit.

En tant que concept scientifique, ce terme a été introduit à la fin des années 1936 par Hans Selye pour décrire un ensemble de manifestations apparaissant comme une réponse de l'organisme vivant aux agressions, que celles-ci soient d'ordre chimique, physique ou même émotionnel. Ces manifestations impliquent des réponses neuronales, neuroendocrines, métaboliques et comportementales. Ces réponses se rassemblent dans le syndrome général d'adaptation au stress qui permet à l'individu de faire face au stress de manière plus ou moins adaptée. Il s'agit d'un processus correctif visant à rétablir l'homéostasie perturbée par l'agent agresseur. Pour Selye, ce n'est pas l'agent agresseur qui est pathogène, mais la réaction de l'organisme à cet agent car elle peut être totalement inadaptée parce qu'excessive ou insuffisante.

Selon Steptoe *et al.* (2000), les effets du stress se manifestent au niveau physiologique, comportemental, cognitif et au niveau de l'expérience subjective de l'individu. Les effets physiologiques du stress comprennent des altérations au niveau du système neuroendocrinien, du système nerveux autonome et du système immunitaire. Ces effets reçoivent un grand intérêt dans la recherche biomédicale à cause de leurs implications dans différentes pathologies. Les manifestations comportementales du stress comprennent des réponses d'agression, d'inhibition comportementale "freezing" et des activités de remplacement ou de substitution telles que la consommation de tabac et d'alcool. Les expériences subjectives pendant le stress comprennent l'angoisse, la colère, des sentiments d'insatisfaction ou de mécontentement et des comportements d'anxiété et de dépression. Ces expériences subjectives peuvent contribuer à des maladies psychiatriques. Les manifestations cognitives du stress comprennent des altérations au niveau du traitement de l'information, de l'attention et de la mémoire qui, en retour, influencent les performances et la capacité de prise de décision.

La littérature abonde de travaux concernant l'implication du stress dans la contribution ou l'induction de plusieurs pathologies. Ainsi, le stress provoque l'immunosuppression (Wu *et al.*, 2000) et facilite l'expansion de cellules tumorales mammaires en métastase chez la rate (Stefanski & Ben-Eliyahu, 1996). Il provoque aussi la réactivation et la réplication de virus latents / virus de l'herpes (Bonneau *et al.*, 1991; Padgett *et al.*, 1998). Le stress joue aussi un rôle déterminant dans l'apparition et la sévérité des maladies de la peau / le psoriasis et autres dermatites (Fava *et al.*, 1980; Alabadie *et al.*, 1994). Le stress est également connu cliniquement et expérimentalement pour sa contribution au développement et à l'exacerbation de maladies cardio-vasculaires. Il est considéré comme un facteur de risque dans l'hypertension, les arythmies cardiaques (Galosy *et al.*, 1981; Eliot *et al.*, 1987) et peut être parfois fatal (Trichopoulos *et al.*, 1983; Matsuoka *et al.*, 1998; Witte *et al.*, 2000). L'implication du stress dans l'apparition des ulcères n'est plus à démontrer: certains types de stress sont même utilisés comme des modèles d'ulcères permettant non seulement la recherche des mécanismes responsables de l'apparition des ulcères (Paré & Glavin, 1986) mais également la recherche de substances anti-ulcère notamment dans le domaine des plantes médicinales (Singh *et al.*, 1997; Kumar *et al.*, 2001).

D'autres travaux mettent également en évidence la contribution du stress dans l'induction ou l'exacerbation de différents désordres comportementaux tels que l'anxiété (van Dijken *et al.*, 1992; Adamec *et al.*, 1997, 1998; Haller & Bakos, 2002), la dépression (Anisman & Zacharko, 1990; Cabib & Puglisi-Allegra, 1996) et dans les comportements compulsifs de prise et de reprise, après une période d'abstinence, de la consommation de substances toxicomanogènes telles que la cocaïne (Ahmed & Koob, 1997; Sinha *et al.*, 1999; Shaham *et al.*, 2000), l'héroïne (Shaham *et al.*, 2000), la nicotine (Buezek *et al.*, 1999) ou l'alcool (Lê *et al.*, 1998).

Cette constellation, sans doute non exhaustive, d'effets du stress rend d'une extrême importance la compréhension des mécanismes par lesquels le stress peut agir dans l'induction ou l'exacerbation de ces différentes pathologies afin de développer des approches thérapeutiques efficaces.

Outre la mise en jeu des systèmes neuroendocrinien et autonome, le stress provoque également une activation des systèmes de neurotransmission, entre autres, dopaminergiques (Herman *et al.*, 1982; Deutch *et al.*, 1985; Fadda *et al.*, 1987; Abercrombie *et al.*, 1989; Imperato *et al.*, 1989, 1991) et opioïdiques (Maddan *et al.*, 1977; Miczek *et al.*, 1985;

Raab *et al.*, 1985; Kalivas & Abhold, 1987). D'autre part, ces systèmes dopaminergiques et opioïdiques sont impliqués dans diverses pathologies auxquelles sont associées des perturbations comportementales et mnésiques. On peut citer, par exemple, la maladie de Parkinson (maladie neurodégénérative) qui est caractérisée par des troubles moteurs (akinésie: retard dans l'initiation du mouvement et bradykinésie: lenteur dans l'exécution du mouvement) résultant d'une dégénérescence progressive des neurones du système dopaminergique nigrostriatal aboutissant à une perte en dopamine et ses métabolites (acide homovanillique, acide 3,4-dihydrophenylacétique), son enzyme de synthèse (tyrosine hydroxylase) et son transporteur (Dunnett & Bjorklund, 1999; Jenner & Olanow, 1998). Des déficits mnésiques sont également associés à cette maladie. En effet, plusieurs travaux ont montré que les patients atteints de cette maladie présentent des perturbations mnésiques essentiellement au niveau de la mémoire de travail spatiale et verbale (Hodgson *et al.*, 1999; Fournet *et al.*, 1996; Pillon *et al.*, 1996; Marié *et al.*, 1995; Wilson *et al.*, 1980).

Au-delà de l'implication du système opioïdique dans les processus de la douleur et de la dépendance (Narita *et al.*, 2001; Mather *et al.*, 2001), il existe également des données qui laissent supposer une implication des systèmes opioïdiques dans les troubles mnésiques et comportementaux associés à la maladie d'Alzheimer. Autre maladie neurodégénérative qui se caractérise par une dégénérescence des neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert qui se projettent dans le cortex cérébral. En effet, Hiller *et al.* (1987) ont montré une diminution du nombre des récepteurs μ -opioïdiques dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ceci a été confirmé par des études expérimentales effectuées chez le rat montrant que la lésion de ce noyau aboutit également à une diminution du nombre des récepteurs μ -opioïdes au niveau du cortex cérébral (Ofri *et al.*, 1992) et provoque une amnésie (Ukai *et al.*, 1993). En plus, plusieurs études ont permis de mettre en évidence des interactions anatomiques, neurochimiques et fonctionnelles entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques.

Toutes ces données suggèrent la possibilité d'une contribution du stress aux troubles comportementaux et mnésiques associés aux pathologies impliquant les systèmes dopaminergiques et opioïdiques.

L'évaluation des rôles et des interactions de ces systèmes dans les effets du stress sur le comportement moteur et la mémoire, ainsi que des mécanismes qui régissent ces interactions seraient d'un apport fondamental à même de permettre la compréhension de la mise en jeu des

dit système lors d'un stress. Nous avons, ainsi, tenté d'évaluer l'implication des systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans les effets du stress expérimental sur le comportement moteur et la mémoire chez la souris. L'importance de certains facteurs tels que la durée du stress ou les interactions entre ces systèmes dans les effets comportementaux et mnésiques induits par le stress ont été également évaluées.

DONNEES

BIBLIOGRAPHIQUES

I- DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I-1) Définitions

Le comportement est défini comme étant une activité motrice observable de l'animal considéré comme un tout. Différents types de comportements peuvent être cités: alimentaire, reproducteur, d'agressivité etc. Tous ces comportements exigent une activité motrice dont la locomotion, les redressements et l'exploration représentent quelques variables auxquels nous nous sommes intéressés lors de cette étude. Or, s'il paraît évident et aisé de repérer et quantifier l'activité locomotrice et les redressements de l'animal, ceci l'est moins pour l'exploration. Selon Misslin *et al.* (1983), trois grandes catégories de réponses exploratrices peuvent être distinguées i) selon qu'elles entraînent des modifications dans la posture, dans l'orientation et dans l'état des organes sensoriels (réponses d'orientation), ii) selon qu'elles s'accompagnent de déplacement vers la source stimulante (exploration locomotrice) ou encore iii) selon qu'elles donnent lieu à une exploration active d'un objet, d'une situation ou d'un congénère (réponses d'investigation). Il est clair que c'est la présence de toutes ces réponses qui définit, à vrai dire, un comportement exploratoire, bien que ce dernier puisse se limiter dans certains cas à l'une ou l'autre de ces composantes. La nouveauté serait la propriété principale, sinon la seule, d'un lieu ou d'un objet susceptible de déclencher ces réponses. En effet, le comportement exploratoire augmente quand l'environnement est nouveau et décline quand cet environnement devient familier (Cerbone & Sadile, 1994; Thiel *et al.*, 1998). Cette diminution de la réponse exploratrice suite à la présentation répétée ou continue de stimuli indifférents est connue sous le nom de "habituation comportementale". La diminution du comportement exploratoire dépend de plusieurs processus comportementaux qui sont, d'une part, les réponses à la nouveauté qui incluent l'attention, l'émotion et des facteurs liés au stress et d'autre part, le déclin de la réponse due à la familiarité et qui exige des processus liés à l'apprentissage et à la mémoire (Platel & Porsolt, 1982 ; Tomaz *et al.*, 1990).

Nous nous sommes basés, dans une expérience préliminaire "détermination d'un indice d'exploration, pages 29 et 37", sur cette notion de l'habituation comportementale afin de trouver un indice qui nous permettra d'évaluer le comportement exploratoire chez la souris.

L'anxiété est définie comme un état émotionnel aversif associé à l'anticipation appréhensive à un futur danger plus ou moins probable. Ce danger est souvent imaginé dans l'anxiété (Öhman *et al.*, 2000). Cette réponse implique des paramètres physiologiques (augmentation du rythme cardiaque et de la pression sanguine, hyperthermie, miction, défécation, etc.) et comportementaux (inhibition des comportements en cours, fuite, évitement de la source du danger, etc.).

Selon Lister *et al.* (1990), il existe deux types d'anxiété. L'anxiété "d'état" (ou anxiété "normale") qui est une anxiété que le sujet ressent à un moment particulier et qui augmente en présence de stimuli anxiogènes. Par contre, l'anxiété de "trait" (ou anxiété "pathologique") ne varie pas d'un moment à l'autre et est considérée comme une caractéristique (trait) permanente d'un individu. L'anxiété généralisée, les phobies, la panique et les troubles obsessionnels compulsifs représentent quelques-unes des formes de l'anxiété pathologique.

L'étude de l'anxiété d'état est basée sur le développement de modèles d'anxiété chez les animaux. Plusieurs articles font un compte rendu de ces modèles (Belzung & Griebel, 2001a; Lister *et al.*, 1990; Rodgers *et al.*, 1997; Sanger *et al.*, 1991; Treit *et al.*, 1985). Globalement, ces modèles peuvent être subdivisés en deux catégories. L'une emploie des procédures basées sur une réponse conditionnée à un stimulus (/ tests de conflit) et l'autre emploie des procédures basées sur des réactions naturelles ou spontanées (réponses non conditionnées) à différents stimuli (/ tests d'exploration).

Il existe également des modèles d'anxiété de trait. Ces modèles sont basés sur des manipulations génétiques (knock-out ou sur-expression de gènes) qui aboutissent à une augmentation du niveau d'anxiété chez l'animal (Armario *et al.*, 1998; Dulawa *et al.*, 1999; Heinrichs *et al.*, 1997; Parks *et al.*, 1998; Ramboz *et al.*, 1998). Belzung & Griebel (2001a) ont recensé une trentaine de modèles génétiques dans la littérature consacrée à ce sujet. Ces auteurs critiquent ces modèles du fait qu'ils proviennent de la manipulation d'un seul gène et qu'il est excessif de les considérer comme modèles d'anxiété pathologique puisque que la modulation des processus de l'anxiété impliquent plusieurs gènes. Cependant, il existe des lignées d'animaux (rats Wistar-Kyoto et souris BALB/c) qui montrent un niveau spontanément élevé d'anxiété et sont considérées comme des modèles animaux d'anxiété pathologique (Goto *et al.*, 1993; Makino *et al.*, 1991).

L'apprentissage (ou acquisition) est constitué par la possibilité d'obtenir une réponse particulière à un stimulus suite de l'expérience. La mémoire est la fonction qui permet de capter, coder, conserver et restituer les stimulations et les informations que nous percevons. Elle constitue la forme relativement permanente de la mise en réserve de l'information apprise. D'une manière générale, les récompenses et les punitions sont des ingrédients fondamentaux de l'apprentissage, comme le sont aussi le contact avec l'environnement et sa manipulation.

On peut distinguer deux formes de mémoire en fonction du temps:

- la mémoire à court terme qui correspond à une phase durant laquelle les informations sont progressivement réorganisées en fonction à la fois de l'arrivée de nouvelles informations et du résultat de la comparaison avec les informations déjà stockées.
- la mémoire à long terme qui correspond à une forme de stockage non labile de la trace mnésique.

Le passage d'une mémoire à court terme à un stockage à long terme constitue le processus de consolidation.

La mémoire est également subdivisée à partir de critères fonctionnels différents. Lors de l'exécution d'un geste appris depuis longtemps et devenu automatique, tel que l'écriture, le rappel des informations est devenu inconscient. On parle alors de mémoire procédurale. A l'opposé, les informations accessibles de manière consciente constituent la mémoire déclarative. Cette dernière peut être subdivisée en une mémoire épisodique et une mémoire sémantique. La première correspond aux événements importants, repérés en fonction du temps (une joie, un événement douloureux, un événement politique...). La seconde est plus "intemporelle" et correspond au sens attribué à certaines informations (le sens d'un mot, d'une image, d'un symbole...). Lors d'une phase d'apprentissage, un sujet confronte les informations provenant de diverses sources, actuelles ou mémorisées; c'est la mémoire de travail.

Les troubles de la mémoire (amnésies) qui sont des pertes partielles ou totales de la mémoire, peuvent être liés à l'incapacité pour un individu de consolider une information (troubles de la consolidation). Ces troubles peuvent également être interprétés comme un déficit de la restitution (troubles du rappel). Les principaux cas d'amnésie se caractérisent par une incapacité à former de nouveaux souvenirs (amnésie antérograde), alors que les souvenirs anciens sont peu ou pas atteints. A l'opposé, les amnésies rétrogrades correspondent à une perte du rappel des souvenirs anciens.

I-2) Implications et interactions des systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans le comportement moteur, l'anxiété et la mémoire

I-2-1) Implications des systèmes dopaminergiques

Les principaux systèmes dopaminergiques sont:

- Le système mésostrié (ou nigrostriatal) qui prend naissance dans la substance noire et se projette dans le striatum dorsal (noyau caudé et putamen), c'est un système qui a un rôle dans la régulation de la motricité. La dégénérescence de ces neurones de la substance noire est associée à la maladie de Parkinson.
- Le système mésolimbique (ou mésocorticolimbique) qui prend origine dans l'aire tegmentale ventrale et se projette dans le striatum ventral (noyau accumbens), les tubercules olfactifs et dans le cortex préfrontal. Ce système serait impliqué dans la coordination des processus émotionnels et cognitifs. Le dysfonctionnement de ce système est impliqué dans la dépression et la schizophrénie.

Il existe en plus de ces deux systèmes, des neurones dopaminergiques à axones courts dans l'hypothalamus, ces neurones se projettent dans l'hypophyse (système hypothalamique).

Actuellement, les récepteurs dopaminergiques sont subdivisés en deux familles. La famille des récepteurs dopaminergiques D1-like couplés positivement à l'adénylate cyclase. Cette famille comprend les sous-types de récepteurs D1 et D5 et la famille des récepteurs dopaminergiques D2-like couplés négativement à l'adénylate cyclase et comprend les récepteurs D2, D3 et D4 (Stoof & Keabian, 1984; Civelli *et al.*, 1993).

Les récepteurs dopaminergiques sont impliqués dans l'activité locomotrice. Alhenius *et al.*, (1977) ont montré que l'apomorphine (agoniste dopaminergique), à faibles doses (0.2 mg/kg) inhibe fortement l'activité locomotrice chez la souris alors qu'à fortes doses (> 0.2 mg/kg) elle l'augmente. Dans une étude comparative des effets d'agonistes dopaminergiques sur différents comportements chez le rat, Fray *et al.* (1980) ont montré que l'amphétamine (agoniste dopaminergique indirect) augmente l'activité locomotrice et les redressements alors que l'apomorphine augmente l'activité locomotrice mais n'a pas d'effet sur les redressements. Puech *et al.* (1978) ont montré que l'apomorphine stimule l'activité locomotrice alors que le sulpiride (antagoniste dopaminergique D2) inhibe cette activité. D'autre part le sulpiride antagonise l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice, montrant ainsi que les

récepteurs D2 dopaminergiques sont impliqués dans l'activité locomotrice. Ceci est en accord avec les résultats obtenus par Offermeier & Van Rooyen (1986) qui, après avoir montré que l'apomorphine provoque une augmentation de l'activité locomotrice chez le rat (5 mg/kg) et induit des stéréotypies à hautes doses (10 mg/kg), ont montré que le sulpiride (125 mg/kg) antagonise l'effet de l'apomorphine (5 mg/kg) sur l'activité locomotrice et que cet antagonisme est compétitif puisque l'association du sulpiride 125 mg/kg et de l'apomorphine 20 mg/kg permet de restaurer l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice.

Les récepteurs dopaminergiques D1 sont aussi impliqués dans l'activité locomotrice chez l'animal (Beninger *et al.*, 1984; Chandler *et al.*, 1990). En effet, ces auteurs ont montré que l'agoniste dopaminergique D1 (SKF38393) provoque une augmentation de l'activité locomotrice alors que l'antagoniste dopaminergique D1 (SCH23390) provoque une inhibition progressive de l'activité locomotrice et du nombre de redressements.

Plusieurs auteurs ont mis en évidence l'existence d'une interaction entre les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 dans le contrôle de la fonction motrice. Ross *et al.* (1989) ont montré que la stimulation de l'activité locomotrice produite par l'amphétamine, chez des souris naïves et chez des souris dont les réserves en dopamine ont été épuisées, passe par les récepteurs D1 et D2 puisque cet effet est antagonisé par les antagonistes dopaminergiques D1 (SCH23390) et D2 (spiperone) alors qu'il est potentialisé par les agonistes D1 (SKF38393) et D2 (quinpirole). Ces résultats confirment ceux obtenus par Beninger *et al.* (1984) qui ont montré que l'augmentation de l'activité locomotrice induite par un agoniste D1 (SKF38393) est antagonisé par un antagoniste D2 (sulpiride) et ceux obtenus par Meller *et al.* (1985) qui ont montré que le traitement par le quinpirole, l'apomorphine ou le pergolide (agonistes D2) antagonise la catalepsie induite par le SCH23390 (antagoniste D1).

D'autres études (Gershanik *et al.*, 1983; Jakson & Hashizume, 1986; Walters *et al.*, 1987) ont montré que le traitement des souris par la réserpine (agent qui épuise les réserves en dopamine) et l' α -methyl-para-tyrosine (inhibiteur de la tyrosine hydroxylase, enzyme de synthèse de la dopamine) réduit l'effet stimulant des agonistes D2 (quinpirole, bromocriptine) sur l'activité locomotrice. Cet effet D2-stimulant peut être restauré par l'administration d'un agoniste D1 (SKF38393). Selon ces auteurs les deux sous-types de récepteurs doivent être stimulés à la fois pour avoir une activité locomotrice optimale. Chandler *et al.* (1990) ont confirmé ces résultats en montrant que le blocage des récepteurs D1 et certaines populations des récepteurs D2 interagissent pour contrôler les mouvements. Les récepteurs dopaminergiques D1 jouent un rôle crucial dans la régulation de la motilité induite par les récepteurs D2, c.-à-d. qu'il existe un phénomène de facilitation des réponses

comportementales (augmentation de l'activité motrice) liées aux agonistes D2 par des agonistes D1 (Clark & White, 1987; Waddington & O'Boyle, 1987). D'autres études ont montré, aussi, que les agonistes dopaminergiques D1 et D2 interagissent positivement pour stimuler l'activité motrice spontanée (Braun & Chase, 1986; Walters *et al.*, 1987). Des interactions D1/D2 antagonistiques ont également été décrites (Hull *et al.*, 1992 ; Ray *et al.*, 1992).

Des études comportementales (Clark & White, 1987; Waddington *et al.*, 1986; Waddington & O'Boyle, 1987) et électrophysiologiques (Hu *et al.*, 1988; White *et al.*, 1987) proposent que les interactions D1/D2 impliquent des récepteurs D1 et D2 sur des systèmes neuronaux séparés, qui interagissent via des voies convergentes (Harrera-Marschitz *et al.*, 1984; Robertson & Robertson, 1987; Hu & Wang, 1988). La même conclusion est donnée suite à des études utilisant des antagonistes D1 et D2 montrant qu'ils agissent au niveau de sites différents pour inhiber les réponses locomotrices (Robertson *et al.*, 1985; Ogren & Fuxe, 1988). La voie nigrostriatale a été proposée comme voie possible empruntée par les informations motrices générées au niveau des D1 (Harrera-Marschitz & Ungerstadt, 1984; Robertson & Robertson, 1987; Ogren *et al.*, 1988) et la striatopallidale pour les D2 (Herrera-Marschitz *et al.*, 1984; Ogren & Fuxe, 1988). Ainsi, il a été suggéré que les interactions comportementales D1/D2 observées dans toutes ces études reflètent la convergence et l'intégration des informations motrices transmises séparément par la voie nigrostriatale (D1-dépendente) et striatopallidale (D2-dépendente) vers un site distant dans le cerveau / thalamus ou le cortex moteur (Ogren & Fuxe, 1988).

Ce qui émerge de ces études comportementales utilisant des combinaisons d'agonistes D1 et D2 ou d'antagonistes D1 et D2, est le manque de corrélation entre les réponses comportementales et les données biochimiques. Ainsi, alors que les agonistes D1 et D2 interagissent positivement pour stimuler l'activité motrice (Stoof & Keabian, 1984; Clark & White, 1987; Waddington & O'Boyle, 1987), Saller & Salama (1985) ont montré que les mêmes substances opposent leurs effets sur le turnover de la dopamine dans le striatum. En effet, ces auteurs ont montré que l'agoniste dopaminergiques D1 (SKF 38393) renforce l'augmentation de la concentration dans le striatum des métabolites de la dopamine induite par l'antagoniste dopaminergiques D2 (spiperone) alors qu'il réduit la réduction de ces métabolites induite par des agonistes D2 (pergolide et quinpirole). Une autre étude (Ray *et al.*, 1992) prouve la complexité de ces interactions D1/D2 en montrant que ces interactions peuvent également varier selon les régions neuroanatomiques du cerveau.

Les récepteurs dopaminergiques D3 sont aussi impliqués dans la modulation de l'activité locomotrice. Ainsi, il a été démontré que la stimulation de ces récepteurs par des agonistes dopaminergiques inhibe l'activité locomotrice (Svensson *et al.*, 1994b; Fink-Jensen *et al.*, 1998) alors que le blocage de ces récepteurs par un antagoniste D3 augmente l'activité locomotrice (Waters *et al.*, 1993; Sautel *et al.*, 1995). Cependant, il a été démontré que certains agonistes dopaminergiques tels que l'apomorphine possèdent des effets opposés dose-dépendant: les faibles doses produisent une inhibition de l'activité locomotrice spontanée alors que les fortes doses produisent une stimulation de cette activité. Costal *et al.* (1981) ont proposé que l'inhibition de l'activité locomotrice par des agonistes dopaminergiques soit due à la stimulation des récepteurs dopaminergiques présynaptiques et que la stimulation de l'activité locomotrice par des agonistes dopaminergiques soit liée à l'interaction avec les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. Cependant, ce mécanisme présynaptique de l'inhibition de l'activité locomotrice est remis en question puisque la relation entre la cinétique/durée de l'inhibition de l'activité comportementale induite par des agonistes des récepteurs dopaminergiques n'est souvent pas corrélée avec la libération de la dopamine mesurée par microdialyse (Ståhle *et al.*, 1992). En plus, d'autres travaux (Svensson *et al.*, 1994b; Fink-Jensen *et al.*, 1998) ont montré que des agonistes des récepteurs dopaminergiques D3 à des doses qui inhibent l'activité locomotrice ne réduisent pas le taux de synthèse (accumulation de la DOPA) ou de libération de la dopamine dans le striatum ou le noyau accumbens. Ces auteurs suggèrent ainsi que l'inhibition de l'activité locomotrice passe par des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques, probablement les récepteurs dopaminergiques D3.

Des interactions entre les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 ont été aussi décrites. En effet, des travaux (Piercy *et al.* 1995) portant sur des études électrophysiologiques, de métabolisme énergétique et des expériences de liaisons des récepteurs ont montré que les agonistes D2 et D3 peuvent interagir antagonistiquement et synergiquement. Ces auteurs confirment aussi l'hypothèse émise par Waters *et al.* (1993) et selon laquelle la stimulation comportementale serait liée aux récepteurs D2 alors que l'inhibition comportementale serait liée aux récepteurs D3.

Le rôle du système dopaminergique mésolimbique et du noyau accumbens dans la modulation de l'activité locomotrice est clairement démontré: l'injection de la dopamine ou d'agonistes dopaminergiques dans le noyau accumbens provoque une augmentation de l'activité locomotrice (Pijnenberg & Van Rossum, 1973; Staton & Solomon, 1984) alors que l'injection d'antagonistes dopaminergiques dans le noyau accumbens réduit l'activité locomotrice

(Jackson *et al.*, 1975; Pijnenberg *et al.*, 1976). Des lésions neurotoxiques spécifiques du noyau accumbens (détruisant les terminaisons dopaminergiques) bloquent l'hyperlocomotion induite par l'injection systémique de l'amphétamine et de la cocaïne (agonistes dopaminergiques indirects) (Kelly *et al.*, 1975; Kelly & Iverson, 1976; Joyce, Koob, 1981). Des lésions qui détruisent les corps cellulaires dans le noyau accumbens augmentent l'activité locomotrice spontanée (Kelly & Roberts, 1983; Kafetzopoulos *et al.*, 1986), ce qui montre, en plus de l'implication du noyau accumbens dans l'activité locomotrice, que les projections provenant du noyau accumbens ont une influence inhibitrice sur l'activité locomotrice. La voie dopaminergique mésolimbique est, aussi, conçue comme inhibitrice: l'augmentation de la transmission dopaminergique dans ce système, augmente l'inhibition sur le système efférent inhibiteur avec comme résultat l'augmentation de l'activité locomotrice. Ainsi, la réduction ou le blocage de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens avec des antagonistes dopaminergique ou la déplétion de la dopamine par des lésions avec la 6-hydroxydopamine diminue l'inhibition du système efférent inhibiteur aboutissant à une réduction de l'activité locomotrice.

Les systèmes dopaminergiques sont aussi impliqués dans l'anxiété. Ainsi, il a été montré que le sulpiride et l'halopéridol (antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2), à de faibles doses, ont montré un profil anxiolytique chez des rats dans le test de la chambre claire-obscur, alors qu'à fortes doses ces antagonistes n'ont aucun effet ou rompent les performances de l'animal en réduisant son activité locomotrice (Pich & Samanin, 1986). Ceci est en accord avec les résultats obtenus par Costall *et al.* (1989) montrant que le sulpiride à faibles doses antagonisait la suppression de l'activité exploratrice des souris causée par la lumière dans le test de la chambre claire-obscur. Il a été aussi montré que l'administration intracérébroventriculaire de l'apomorphine (agoniste dopaminergique) induit l'anxiété et l'ulcère gastrique chez des rats et que ces effets sont antagonisés par l'halopéridol impliquant ainsi les récepteurs D2 dopaminergiques dans l'anxiété (Ray *et al.*, 1988). Une autre étude, qui va dans le même sens, a montré qu'un autre agoniste dopaminergique (BHT920) diminuait l'activité locomotrice et provoquait une néophobie chez des rats dans le test du labyrinthe en croix surélevé (Ferrari *et al.*, 1989). Tous ces résultats montrent que le système dopaminergique doit être impliqué dans l'anxiété.

Les systèmes dopaminergiques sont également impliqués dans la modulation des processus de l'apprentissage et de la mémoire. En effet, il a été démontré que l'administration de l'amphétamine (agoniste dopaminergique indirect) et du quinpirole (agoniste

dopaminergique D2) améliorent la mémoire chez le rat et la souris à la fois dans des tests d'apprentissage motivés positivement (Oscos *et al.*, 1988; Packard & White, 1989 et 1991; Strupp *et al.*, 1991) ou négativement (Castellano *et al.*, 1991; Gasbarri *et al.*, 1993). D'autres expériences ont montré que l'haloperidol (antagoniste dopaminergique D2) dégrade l'apprentissage dans la piscine de Morris (Ploeger *et al.*, 1992). Packard & McGaugh (1994) ont montré que l'administration de la *d*-amphétamine et du quinpirole améliore la mémoire chez les rats dans la piscine de Morris. Cependant, une étude récente (Setlow & McGaugh, 2000) a montré que le sulpiride (antagoniste D2) augmentait, comme les agonistes dopaminergiques, la consolidation de la mémoire chez les rats dans le test de la piscine de Morris.

Les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 semblent jouer des rôles similaires dans la consolidation de la mémoire. En effet, Castellano *et al.*, (1991) ont démontré que l'administration périphérique d'agonistes D1 (SKF38390) et D2 (LY171555) facilitaient la consolidation de la mémoire chez la souris dans un test d'évitement passif alors que les antagonistes D1 (SCH23390) et D2 ((-)-sulpiride) la dégradaient. Les effets de ces agonistes et antagonistes sont temps-dépendants indiquant ainsi une implication de ces récepteurs dans la consolidation de la mémoire. Ces mêmes agonistes et antagonistes ont montré des effets opposés chez une autre lignée de souris (DBA/2). En effet, à la différence de la lignée de souris C57BL/6 utilisée par Castellano *et al.* (1991), Cestari *et al.* (1992) ont montré que les agonistes D1 et D2 dégradaient la consolidation de la mémoire d'une manière dose-dépendante chez les souris DBA/2 alors que les antagonistes D1 et D2 amélioraient la consolidation de la mémoire, pointant ainsi du doigt le caractère génotype-dépendant de l'implication des systèmes dopaminergiques dans les processus de la mémoire. Plusieurs autres études ont confirmé ces résultats (Castellano *et al.*, 1996; Gasbarri *et al.*, 1997).

Des lésions du système dopaminergique nigrostriatal par la 6-hydroxydopamine (Williams *et al.*, 1994) ou l'administration de l'haloperidol, antagoniste dopaminergique, (White *et al.*, 1988) bloquent l'augmentation de la mémoire induite par l'amphétamine impliquant bien le système dopaminergique nigrostriatal dans la modulation de la mémoire.

Le système dopaminergique mésolimbique est aussi impliqué dans la mémoire de travail spatiale. En effet, des expériences de lésions des neurones dopaminergiques mésolimbiques (neurones mésohippocampiques) provoquent une dégradation de la mémoire chez le rat dans la version spatiale du labyrinthe de Morris et non dans la version non spatiale du même test ni dans un test d'évitement passif (Gasbarri *et al.*, 1996). Cependant, seulement les récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de l'hippocampe semblent jouer un rôle dans la mémoire de

travail spatiale. En effet, Wilkerson & Levin (1999) ont montré d'une part, que l'agoniste D2 (quinpirole) améliorait le nombre de choix corrects dans le labyrinthe radial alors que l'antagoniste D2 (raclopride) provoque un déficit de ce paramètre comportemental. D'autre part, ni l'agoniste D1 (dihydroxidine) ni l'antagoniste D1 (SCH23390) ne perturbaient le nombre de choix corrects dans ce test.

I-2-2) Implications des systèmes opioïdiques

Les peptides opioïdes endogènes regroupent les enképhalines, les endorphines et les dynorphines (Imura *et al.*, 1985; Holtt *et al.*, 1986). Ces peptides appartiennent à trois grandes familles : la famille de la pro-enképhaline, la famille de la pro-opio-mélano-cortine (POMC), et la famille de la pro-dynorphine.

Des études pharmacologiques et de liaison avec des ligands radioactifs ont montré que les opioïdes interagissent avec trois classes majeures de récepteurs opioïdiques: mu (μ), delta (δ) et kappa (κ) (Akil *et al.*, 1998; Blake *et al.*, 1997). Ces récepteurs sont subdivisés en sous-types de récepteurs: μ_1 et μ_2 , δ_1 et δ_2 , κ_1 , κ_2 et κ_3 . Le clonage moléculaire de multiples récepteurs opioïdiques montre qu'ils appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés à une protéine G inhibitrice. La distribution des peptides opioïdiques et leurs récepteurs correspond aux régions cérébrales impliquées dans les régulations émotionnelles (structures limbiques) et dans le contrôle de la douleur (corne dorsale médullaire).

Les opioïdes endogènes sont impliqués dans plusieurs processus physiologiques parmi lesquels les processus de la douleur, l'humeur, la thermorégulation et le comportement alimentaire. Ces peptides modulent également les réponses neuroendocrinienne, gastro-intestinale, cardiovasculaire, respiratoire et immune (Olson *et al.*, 1998).

Les récepteurs opioïdiques ont été aussi impliqués dans la modulation des activités motrices chez l'animal. La morphine (agoniste opioïdique) provoque un effet opposé dose-dépendant (diminution de l'activité locomotrice à faibles doses et augmentation à fortes doses) et un effet biphasique temps-dépendant (inhibition initiale suivie d'une stimulation) sur l'activité locomotrice chez les rats (Babbini & Davis, 1972; Buxbaum *et al.*, 1973; Domino *et al.*, 1976) et chez les hamsters (Schnur *et al.*, 1983). Par contre chez la souris, ces effets opposés ou biphasiques de la morphine sur l'activité locomotrice sont rarement détectés. En effet, Hecht & Shiorring (1979) ont démontré que l'administration sous-cutanée de la

morphine (5 et 10 mg/kg) provoquait une phase initiale, d'environ 60 min, d'inhibition de l'activité locomotrice et du nombre de redressements de la souris suivie d'une augmentation de l'activité locomotrice durant les 60 min suivants. Ces résultats ont été confirmés par Székely *et al.* (1980) qui ont montré que la morphine (3-10 mg/kg, s.c.) induisait d'abord une réduction de l'activité motrice suivie d'une hyperactivité comportementale chez la souris. Dans l'étude menée par Hecht & Shiorring (1979), les auteurs ont aussi démontré l'effet opposé dose-dépendant de la morphine sur l'activité chez la souris. En effet, à la différence de 5 et 10 mg/kg, la morphine à 100 et 150 mg/kg provoquait une augmentation de l'activité locomotrice accompagnée d'une abolition des redressements. Ces résultats sont en accord avec une autre étude (Itoh *et al.*, 1987) qui a montré que l'administration de la morphine à 2 mg/kg, chez la souris, inhibait l'activité locomotrice, durant les dix premières minutes qui suivent l'injection, alors que 10 et 50 mg/kg de morphine augmentaient cette activité durant les 3 heures d'observation. Les trois doses de la morphine utilisées dans cette étude provoquaient une réduction du nombre de redressements de la souris durant les 20 premières minutes qui suivent l'injection. Saito *et al.* (1990) ont montré que la morphine produit des effets opposés liés au dosage mais ils ont détecté seulement l'effet opposé dose-dépendant de l'administration sous-cutanée de la morphine sur l'activité locomotrice chez la souris. Dans cette étude, se déroulant sur une heure d'observation, l'administration de la morphine 10 et 20 mg/kg provoque une augmentation de l'activité locomotrice alors que 1,25 mg/kg de morphine induit un effet inhibiteur durant 20 min après l'administration mais cette inhibition n'est pas suivie par une stimulation de l'activité locomotrice durant les 60 min d'observation (c à d pas d'effet biphasique temps-dépendant comme chez les rats et les hamsters). Ceci est en accord avec une autre étude (Bhargava *et al.*, 1978) montrant les effets de l'administration intracérébroventriculaire de la morphine chez la souris. En effet, cette étude a montré seulement l'effet inhibiteur de la morphine sur l'activité locomotrice durant les 30 min qui suivent l'administration de la substance. Ces données montrent que l'effet de la morphine sur l'activité locomotrice chez la souris dépend de la période d'observation comme il a été suggéré par Hecht & Shiorring (1979). L'effet de la morphine sur l'activité locomotrice dépend aussi de la lignée de souris utilisée (Brase *et al.*, 1977; Loh & Ross, 1979; Racagni *et al.*, 1979): la morphine stimule l'activité locomotrice chez les souris C57BL/6J et non chez les souris DBA/2J.

Loggi *et al.* (1991) ont montré que la morphine (10, 33 et 100 mg/kg) réduisait le nombre de redressements alors qu'elle augmentait l'activité locomotrice chez la souris.

Il a été aussi démontré que la morphine (2.5, 10 et 30 mg/kg), administrée 60 min avant le test comportemental, provoquait une augmentation dose-dépendante de l'activité locomotrice chez des souris de la lignée SWISS (Calignano *et al.*, 1993).

L'administration de l'antagoniste opioïdérique, naloxone, réduit l'activité locomotrice chez le rat et la souris (Walker *et al.*, 1981; Castellano & Puglisi-Allegra, 1982).

L'évaluation du comportement exploratoire des rats dans le test de la planche à trous a montré que l'injection intraventriculaire de la morphine induisait une réduction de ce comportement et que cet effet est antagonisé par la naloxone (File & Clarke, 1981).

Tous ces résultats aussi contradictoires soient-ils, suggèrent que les récepteurs opioïdériques doivent jouer un rôle important dans la modulation du comportement moteur. Ainsi il a été démontré que des injections intracérébrales de la beta-endorphine (peptide agoniste des récepteurs μ -opioïdes) produisent une diminution de l'activité locomotrice et du nombre de redressements chez la souris et ces effets sont antagonisés par la naloxone (Kameyama & Ukai, 1983). L'administration intracérébroventriculaire d'agonistes des récepteurs delta-opioïdes produit également une augmentation (réversible par la naloxone) de l'activité locomotrice et du nombre de redressements chez la souris (Ukai *et al.*, 1989b). Les récepteurs κ -opioïdes sont aussi impliqués dans la modulation du comportement moteur. En effet, il a été montré que la dynorphine-A (peptide agoniste des récepteurs κ -opioïdes) a des effets inhibiteurs sur l'activité locomotrice et les redressements chez la souris et que ces effets sont antagonisés par la naloxone (Ukai *et al.*, 1984; Ukai & Kameyama, 1985).

L'injection de la morphine et d'autres opioïdes dans l'aire tegmentale ventrale (et non au niveau de la substance noire) du cerveau du rat provoque une hyperlocomotion (Joyce & Iverson, 1979; Kelley *et al.*, 1980; Kalivas *et al.*, 1983). Une étude qui va dans le même sens indique que ce site contient une grande densité de récepteurs μ -opioïdes (Mansour *et al.*, 1987) et doit jouer un rôle important dont l'activité locomotrice chez l'animal.

Les récepteurs opioïdes sont aussi impliqués dans la réponse comportementale à l'anxiété. En effet, Costall *et al.* (1989) ont montré que la morphine rétablit l'activité exploratoire inhibée par la lumière dans le compartiment éclairé du test de la chambre claire-obscur. L'injection intrapéritonéale de l'agoniste κ -opioïde (U-50,488H) montre qu'il possède également des propriétés anxiolytiques chez les rats dans le test du labyrinthe surélevé et ces effets anxiolytic-like sont antagonisés par la naloxone (Privette & Terrian, 1995). Ces résultats suggèrent que les systèmes μ - et κ -opioïdes doivent être impliqués dans la réponse comportementale à l'anxiété. D'autres travaux ont montré que les antagonistes

opioïdiques (naloxone et naltrexone) possèdent des effets aversifs chez la rat (Mucha & Iverson, 1984; Bechara & van der Kooy, 1985).

Les agonistes et les antagonistes des récepteurs opioïdiques influencent également les processus de l'apprentissage et de la mémoire. Ainsi, l'administration intrapéritonéale de la morphine (1 ou 2.5 et non 0.5 mg/kg) dégrade la phase de la consolidation de la mémoire chez la souris dans un test d'évitement passif (Castellano *et al.*, 1984). L'administration d'un autre agoniste sélectif des récepteurs μ -opioïdes Tyr-D-Arg-Phe- β -Ala-NH₂ (TAPA) dégrade les phases de l'acquisition et de la consolidation chez la souris dans un test d'évitement passif. Cet effet est antagonisé par l'antagoniste de ces mêmes récepteurs, β -funaltrexamine (Ukai *et al.* 1993c, 1995, 2001).

D'autres travaux ont montré que l'administration intracérébroventriculaire d'autres agonistes des récepteurs μ -opioïdes ([D-Ala²,NMePhe⁴,Gly-ol]enkephalin (DAMGO), TAPA ou endomorphines 1 et 2 (peptides opioïdes endogènes)) diminue le comportement d'alternance spontanée chez la souris et que cet effet est antagonisé par la β -funaltrexamine démontrant ainsi l'implication des récepteurs μ -opioïdes dans la mémoire de travail spatiale associée à la mémoire à court terme (Itoh *et al.*, 1994; Ukai *et al.*, 1997a et 2000).

Dans une étude portant sur les effets centraux ou périphériques de différents agonistes opioïdiques, Introini *et al.* (1985) ont montré que l'administration de la naltrexone (antagoniste central des récepteurs opioïdes) facilite la consolidation de la mémoire chez la souris alors la naltrexone méthylbromide (antagoniste périphérique des récepteurs opioïdes) n'affecte pas la consolidation de la mémoire. Cette étude montre aussi que la naltrexone méthylbromide n'antagonise pas la dégradation de la mémoire induite par la morphine ou la β -endorphine alors qu'elle antagonise celle provoqué par les enképhalines. Les auteurs suggèrent un effet central de la morphine et la β -endorphine sur la mémoire alors que les enképhalines affectent la mémoire à travers des influences qui seraient initiées au niveau périphérique.

L'injection de la morphine dans le septum médian réduit significativement les performances des rats dans les tests d'alternance spontanée et d'évitement passif. En revanche, l'injection de la morphine dans l'amygdale dégrade la mémoire mesurée dans le test d'évitement passif et non dans le test d'alternance spontanée (Ragozzino *et al.*, 1992, Ragozzino & Gold, 1994). Ces auteurs suggèrent que le septum et l'amygdale soient impliqués dans les effets de la morphine sur la mémoire et d'autre part, que l'effet de l'injection de la morphine dans

l'amygdale dépend de la tâche à réaliser. Wan *et al.* (1995) ont montré également que la mémoire de travail spatiale est affectée par une injection intraseptale, et non intra-amygdaloïde, de la β -endorphine.

Ragozzino & Gold (1995) ont montré que l'injection intraseptale de la morphine provoque une réduction de la libération de l'acétylcholine au niveau l'hippocampe. Laquelle réduction est corrélée positivement à la réduction du comportement d'alternance spontanée induite par la morphine. Ces auteurs suggèrent que le déficit de la mémoire induit par l'injection intraseptale de la morphine soit en partie liée à l'effet inhibiteur exercé par la morphine sur les neurones cholinergiques qui se projettent dans l'hippocampe (système septo-hippocampique).

Les récepteurs δ - et κ -opioïdes sont aussi impliqués dans la mémoire. En effet, il a été montré que les agonistes sélectifs des récepteurs δ -opioïdes [D-Pen²,L-Pen⁵]enkephalin et [D-Ala²]deltorphin II dégradent la mémoire (Ukai *et al.*, 1997b) alors que l'agoniste des récepteurs κ -opioïdes (dynorphin A-(1-13)) améliore l'apprentissage et la mémoire dans des tests aversifs et non aversifs (Itoh *et al.*, 1993; Ukai *et al.*, 1993b).

I-2-3) Interactions entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques

Beaucoup d'études comportementales et biochimiques ont montré une modification du fonctionnement du système dopaminergique par les peptides opioïdes et les opiacés. En effet, la morphine augmente l'activité des neurones dopaminergiques dans la substance noire et l'aire tegmentale ventrale qui se projettent respectivement dans le striatum et le noyau accumbens (Iwatsubo & Clouet, 1977; Matthews & German, 1984). L'administration de la morphine augmente également les niveaux extracellulaires en dopamine au niveau du striatum et du noyau accumbens (Di Chiara & Imperato, 1988a, b; Rada *et al.*, 1991). D'autres travaux ont montré que l'activation des récepteurs μ - et δ -opioïdes augmente, alors que celle des récepteurs κ -opioïdes diminue, le métabolisme et la libération de la dopamine dans les systèmes dopaminergiques mésolimbique et nigrostriatal (Di Chiara & Imperato, 1988b; Kalivas *et al.*, 1983; Spanagel & Shippenberg, 1990a, b; Spanagel *et al.*, 1991).

Sur le plan anatomique, les trois types de récepteurs opioïdiques ont été localisés dans ces systèmes dopaminergiques (Llorens-Cortes *et al.*, 1979; Sharif & Hughes, 1989; Di Chiara & North, 1992; Mansour *et al.*, 1987, 1995).

Au niveau comportemental, il a été montré que l'hyperlocomotion induite par l'injection de la morphine dans l'aire tegmentale ventrale est supprimée par des antagonistes dopaminergique ou par des lésions du système dopaminergique mésolimbique avec la 6-hydroxydopamine (Kelley *et al.*, 1980; Narita *et al.*, 1993b). Le prétraitement avec un antagoniste D-1 dopaminergique abolit l'activité locomotrice induite par la morphine (Longoni *et al.*, 1987). Cette étude est en accord avec les résultats obtenus par Funada *et al.* (1994) qui montrent, d'une part, que l'administration intracérébroventriculaire de l'agoniste D-1 dopaminergique (SKF38393) provoque une augmentation de l'hyperlocomotion induite par l'administration sous-cutanée de la morphine. D'autre part, l'hyperlocomotion induite par la morphine est supprimée par l'antagoniste D-1 dopaminergique (SCH23390). Ces auteurs suggèrent ainsi que l'activation des récepteurs D-1 dopaminergique dans le striatum ventral doit augmenter l'expression de l'hyperlocomotion induite par la morphine. D'autres travaux ont montré que le blocage des récepteurs opioïdiques par la naloxone ou la naltrexone atténue l'augmentation de l'activité locomotrice induite par l'amphétamine chez le rat, la souris et le singe (Dettmar *et al.*, 1978; Winslow & Miczek, 1988).

Saito *et al.* (1990) ont montré que l'administration sous-cutanée de la morphine chez la souris avait un effet opposé dose-dépendant à la fois sur l'activité locomotrice et sur la libération présynaptique de la dopamine au niveau du striatum. Ces auteurs ont ainsi suggéré que l'inhibition initiale de l'activité locomotrice produite par de faibles doses de la morphine soit liée à une diminution de la libération présynaptique de la dopamine dans le striatum et que la stimulation de l'activité locomotrice produite par de fortes doses de la morphine soit liée à une augmentation de la libération présynaptique de la dopamine dans le striatum. Ces données sont en accord avec d'autres travaux qui ont montré que la stimulation de l'activité locomotrice induite par la morphine et d'autres agonistes opioïdiques (Di Chiara & Imperato, 1988a; b) ou par la β -endorphine (Spanagel *et al.*, 1991) est associée à la stimulation de la libération de la dopamine dans le striatum et le noyau accumbens.

Les travaux de Suzuki *et al.* (1995) ont montré que l'hyperlocomotion et l'augmentation des concentrations des métabolites dopaminergiques (DOPAC et HVA) dans le striatum ventral induites par l'administration sous-cutanée de la morphine sont réduites par l'injection sous-cutanée d'un agoniste des récepteurs D-3 (7-OH-DPAT). Ces auteurs suggèrent ainsi que l'activation des récepteurs D-3 dans le système mésolimbique dopaminergique, à la différence de l'activation des D-1 du même système, atténue l'hyperlocomotion induite par la morphine et ceci par une réduction de la transmission dopaminergique au niveau de ce système.

Les résultats obtenus avec un agoniste D-2 (quinpirole) semblent contradictoires à ceux obtenus avec l'agoniste D-1 (SKF38393) puisque le quinpirole provoque une réduction, et non une augmentation comme pour le SKF38393, de l'hyperlocomotion induite par la morphine (Funada *et al.*, 1994). Cet auteur suggère, en se basant sur les travaux réalisés par (Sokoloff *et al.*, 1992) que l'effet du quinpirole vis à vis cette hyperlocomotion passe par les récepteurs D-3 et non par les D-2. En effet Sokoloff *et al.* (1992) ont montré, par une expérience de liaison sur des cellules d'ovaires de l'hamster chinois (CHO), que le quinpirole est 36 fois plus sélectif pour les récepteurs D-3 que pour les récepteurs D-2 dopaminergiques.

Les systèmes dopaminergiques et opioïdiques interagissent également dans la modulation de la mémoire. En effet, Castellano *et al.* (1994) ont montré que le prétraitement par des doses non efficaces d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 (SCH23390 et (-)-sulpiride, respectivement) potentialise la perturbation de la consolidation de la mémoire causée par la morphine chez la souris. Cette même étude montre, par contre, que les agonistes des récepteurs D1 et D2 (SKF38393 et quinpirole, respectivement) antagonisent les effets de la morphine sur la consolidation de la mémoire. Les auteurs concluent à une implication des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 dans les effets de la morphine sur la consolidation de la mémoire.

D'autre part, certaines études ont montré un effet facilitateur de la naloxone sur la mémoire (Messing *et al.*, 1979; Gallagher *et al.*, 1982). Cet effet facilitateur de la naloxone a été expliqué par la levée de l'inhibition exercée par le système enképhalinergique sur le système dopaminergique (Izquierdo & Graudenz 1980).

I-3) Effets du stress

Afin d'induire un état de stress chez les animaux, les chercheurs ont utilisé plusieurs sortes d'agents ou de situations stressantes. On peut les classer globalement en différentes catégories de stress : il ne s'agit pas de les énumérer toutes, nous nous contenterons seulement de citer quelques unes. Parmi ces catégories, on trouve des situations de stress psychologique: séparation de la mère de sa portée (Kalinichev *et al.* 2000), présentation d'un prédateur ou de son odeur (Diamond *et al.*, 1999; Belzung *et al.*, 2001b), isolement social (Couderau, *et al.*, 1997 ; Wu *et al.*, 2000), agression par un congénère ou défaite sociale (Miczeck *et al.*, 1985; Quartermain *et al.*, 1996) des situations de stress chimique: intoxication par des métaux lourds ou polluants (Radlowska & Pempkowiak, 2002), et de stress physique: choc électrique (Sudha & Pradhan, 1993 ; Jodar *et al.*, 1995; Kohno *et al.*, 1999), pose d'une pince sur la queue de l'animal (Hawkins *et al.*, 2000) ou suspension par la queue de l'animal (Mayorga & Lucki, 2001).

Sur le plan comportemental, les agents stressants induisent des déficits comportementaux dans plusieurs tests chez les animaux. Ainsi, il a été montré qu'un stress par immobilisation pendant 2h (Cabib *et al.*, 1988) induisait une diminution significative de l'activité locomotrice chez la souris. Sudha & Pradhan (1995) ont démontré aussi que 2 h de stress par contention à 4 °C provoquait à la fois une diminution de la motilité spontanée des rats, mesurée immédiatement après le stress, ainsi qu'une augmentation des scores de défécation. Quand ce stress est effectué à température ambiante, il n'avait aucun effet ni sur la motilité de l'animal ni sur ses défécations montrant ainsi que les effets du stress sur le comportement dépendent de sa sévérité. Les effets du stress sur le comportement dépendent également de sa nature: un stress par chocs électriques provoque plutôt une augmentation de la motilité et une diminution des défécations chez le rat et la souris (Sudha & Pradhan, 1993; Kohno *et al.*, 1999).

Le caractère anxiogénique du stress est également largement mis en évidence dans plusieurs études. Albonetti *et al.* (1995) ont montré que 30 min d'immobilisation augmentait le nombre de postures défensives dans un test d'interaction sociale chez le rat. Les travaux de McBlane *et al.* (1994) ont démontré aussi qu'un stress par immobilisation pendant 60 min provoque un effet anxiogénique immédiatement et 24 h après relaxation du stress chez des rats dans le test du labyrinthe en croix surélevé. Cette même étude montre qu'une durée de 15 min de stress n'avait aucun effet sur le comportement des rats même si cette durée de stress provoquait

aussi une augmentation de la concentration plasmatique de corticostérone qui dure au moins 2 h après le stress. Cependant, Martijena *et al.* (1997) ont montré que même une période de 15 min de contention ou de nage forcée provoquait de l'anxiété puisqu'elle diminuait l'exploration des bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé. McNeil *et al.* (1997) ont aussi démontré, d'une part, qu'une période de 30 min de stress par contrainte était anxiogène car elle induisait chez la souris une diminution à la fois des transitions et du temps passé dans le compartiment éclairé de la chambre claire-obscur alors que les périodes de 15 et 60 min de stress ne présentaient pas de différences significatives avec les souris non stressées. D'autre part, 15, 30 et 60 chocs électriques réduisaient d'une manière similaire le temps passé dans le compartiment éclairé sans affecter le nombre de transitions effectué par les souris. Quartermain *et al.* (1996) ont montré, dans un test d'open field modifié (avec un petit compartiment obscur adjacent à cet open field éclairé), que différents types de stress (contention, choc électrique, agression par un congénère) diminuaient les temps de latence de passage des souris du petit compartiment vers le compartiment éclairé. Ces auteurs ont ainsi suggéré que le stress rende les souris moins précautionneuses et moins prudentes en perturbant leur comportement d'évaluation du risque.

Le stress provoque aussi des effets durables sur le comportement des animaux. Ainsi une réduction de la motilité et une augmentation des défécations ont été observées dans le test d'open field 24 h après un stress par contention (Kennett *et al.*, 1985 et 1987, Carli *et al.*, 1989). Ces déficits sont normalisés par un prétraitement par des antidépresseurs et non par des benzodiazépines administrés immédiatement après le stress montrant bien l'implication de la dépression dans la réponse au stress.

Cependant, l'implication de l'anxiété dans la réponse au stress n'est pas à écarter. En effet, Carli *et al.* (1989) ont montré d'une part que le stress par immobilisation pendant 2 h induit une réduction des activités locomotrice et exploratoire chez le rat 23h après l'application du stress. D'autre part, ces auteurs ont montré que l'administration du diazépam (substance de la famille des benzodiazépines) juste avant le test comportemental s'oppose aux déficits induits par le stress.

Ces effets durables du stress sur le comportement ont été observés chez les animaux dans d'autres tests comportementaux. Par exemple, des rats soumis à 2 h de contention montrent un déficit d'exploration d'environnements nouveaux tel que le labyrinthe surélevé 24 h après le stress (Guimarães *et al.*, 1993; McBlane *et al.*, 1994; Mendonça *et al.*, 1996; Mendonça Netto *et al.*, 1996; Mendonça & Guimarães, 1998; Podovan *et al.*, 2000). Les déficits de l'exploration dans ce test comportemental se manifestent par une réduction du pourcentage

d'entrée dans les bras ouverts et/ou une réduction du temps passé dans ces bras. Cependant, les résultats concernant le nombre d'entrée dans les bras fermés (reflétant l'activité générale de l'animal) sont conflictuels, avec une diminution de ce paramètre (McBlane *et al.*, 1994; Mendonça Netto *et al.*, 1996; Podovan *et al.*, 2000) alors que d'autres travaux n'ont montré aucun changement de ce paramètre sous l'effet du stress (Guimarães *et al.*, 1993; Mendonça & Guimarães, 1998; Mendonça *et al.*, 1996). Cette contradiction pourrait être expliquée par le fait que l'anxiogénécité induite par le stress augmente l'aversion de la nouveauté du labyrinthe et ses conséquences sur l'activité générale de l'animal. Cole *et al.* (1995) ont aussi démontré cette réduction de l'activité générale des rats dans le labyrinthe en croix surélevé après l'injection de substances anxiogéniques tel que l'agoniste partiel inverse des récepteurs des benzodiazépines: FG-7142 (*N*-methyl- β -carboline-3-carboxamide).

Le stress provoque également des effets durables en terme d'anxiété. En effet, plusieurs travaux (van Dijken *et al.*, 1992; Adamec *et al.*, 1997, 1998; Haller & Bakos, 2002) ont montré que l'anxiété figure parmi les conséquences à long terme du stress puisque ces études ont montré que l'exposition des rats à une seule session de stress (chocs électriques, défaite sociale ou présentation d'un chat) aboutit à des comportements liés à l'anxiété qui durent pendant plusieurs jours. Ces études montrent ainsi que le stress peut être considéré comme un facteur étiologique dans l'apparition de l'anxiété.

Le stress perturbe également les processus de l'apprentissage et de la mémoire. En effet, Stillman *et al.* (1998) ont montré que le stress par contention (15 min à 37°C et 20°C) diminuait significativement les performances des rats dans le test du labyrinthe radiaire à 8 bras, que la dégradation des performances causée par le stress à 37°C est moins importante que celle causée par le stress à 20°C et qu'à la différence du stress à 20 °C, les performances des rats ayant subi le stress à 37°C reviennent aux valeurs normales un jour après l'application de ce stress. Ces auteurs suggèrent ainsi que les deux types de stress dégradent la mémoire de travail et que les effets du stress sur cette mémoire soient liés à sa sévérité. L'exposition de rats à l'odeur d'un prédateur (Diamond *et al.*, 1999) dégrade aussi leur mémoire dans le test du labyrinthe de Morris mais seulement dans le labyrinthe à 6 bras (version difficile) et non dans le labyrinthe à 4 bras (version simple). Ces auteurs suggèrent que les effets du stress sur la mémoire puissent être influencés par la difficulté de la tâche à réaliser. Dans une étude antérieure et comparative des effets d'un stress par immobilisation chez 3 lignées de souris dans un test d'évitement passif, Castellano *et al.* (1983) ont montré que ce type de stress provoquait une dégradation de la consolidation de la mémoire chez les lignées Swiss et DBA/2 alors qu'il l'améliorait chez la lignée C57BL/6 indiquant ainsi que les

effets du stress sur la modulation des processus de la mémoire peuvent être génotype-dépendant. Les effets du stress sur les processus de l'apprentissage et de la mémoire dépendent aussi de la nature du stress. En effet, il a été démontré (Jodar *et al.*, 1995) que l'application de chocs électriques à des souris augmentait leur apprentissage et mémoire (acquisition, consolidation et restitution) dans un test d'évitement passif alors qu'un stress psychologique (assister à un congénère entrain de recevoir des chocs électriques) augmentait seulement l'acquisition et n'avait pas d'effet sur la consolidation et la restitution. Par contre, le troisième type de stress (nage forcée) n'avait aucun effet sur l'acquisition et la restitution mais dégradait la consolidation de la mémoire suggérant ainsi l'implication de différents mécanismes neurochimiques dans les effets du stress sur la modulation des processus de l'apprentissage et de la mémoire. Un stress par contention (6h/j pendant 3 semaines) induit à la fois une dégradation de l'acquisition d'une tâche de mémoire spatiale testée dans un labyrinthe radial à 8 bras et une atrophie des dendrites des neurones hippocampiques, effets réversibles suggérant un parallélisme entre les effets du stress sur la mémoire et ses effets sur les dendrites des neurones de l'hippocampe (Luine *et al.*, 1994). D'autres études (Endo *et al.*, 1999; Nishimura *et al.*, 1999) ont confirmé ces résultats par le biais d'un autre type de stress (15 min/jour de nage forcée dans de l'eau à 4°C pendant 12 semaines).

Outre l'activation des systèmes neuroendocrinien et autonome par le stress, plusieurs études montrent également l'activation des systèmes dopaminergiques et opioïdiques, entre autres, comme réponse centrale à différents stimuli stressants. En effet, le stress provoque une augmentation du métabolisme de la dopamine au niveau des aires corticale et limbique (Herman *et al.*, 1982; Fadda *et al.*, 1987) et de l'aire tegmentale ventrale (Deutch *et al.*, 1985) ainsi que de sa libération au niveau du cortex frontal et du noyau accumbens (Abercrombie *et al.*, 1989; Imperato *et al.*, 1989, 1991; Tidey & Miczek, 1996). Le stress provoque également la libération des peptides opioïdes au niveau des structures limbiques (Maddan *et al.*, 1977; Miczek *et al.*, 1985; Raab *et al.*, 1985; Kalivas & Abhold, 1987). En plus, d'autres études ont suggéré que les peptides opioïdes endogènes libérés par le stress provoquent une excitation des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques. En effet, la naloxone et la naltrexone (antagonistes opioïdiques) antagonisent l'augmentation du métabolisme de la dopamine au niveau du noyau accumbens et du cortex frontal induite par des chocs électriques (Miller *et al.*, 1984; Kalivas & Abhold, 1987) ou par immobilisation (Cabib *et al.*, 1989).

**BUT DU
TRAVAIL**

II- BUT DU TRAVAIL

Le comportement et la mémoire, qui sont plus souvent liés, représentent deux "fonctions" très essentielles et importantes dans la vie de tout être vivant. Les atteintes ou les altérations qui touchent l'une et/ou l'autre de ces deux fonctions rendent difficile l'existence. La synthèse bibliographique montre que divers types de stress provoquent des perturbations au niveau du comportement moteur, de l'anxiété et de la mémoire. Les mécanismes qui sous-tendent les effets du stress sont inconnus, mais ils sont probablement basés sur des altérations au niveau des systèmes de neurotransmission impliqués dans ces différents aspects comportementaux. Ainsi, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'implication des systèmes dopaminergiques et opioïdiques et leurs interactions dans les effets du stress sur le comportement moteur et la mémoire chez la souris.

Lorsqu'on introduit un animal, le plus souvent un petit rongeur (souris, rat, hamster), de force, dans un milieu nouveau en l'empêchant de se référer à son milieu familier, la rupture topographique artificiellement créée par l'expérimentateur entre le territoire familier de l'animal et le milieu nouveau constitue une situation très aversive et anxiogène et fait apparaître chez le petit rongeur un ensemble de réactions qui sont d'ordre physiologiques (défécation, miction), neurohormonales (augmentation du taux de la corticostérone plasmatique) et comportementales (tentatives désordonnées d'évitement du nouveau). Par contre, ces changements neurovégétatifs ne sont pas observés chez les animaux qui disposent d'un accès libre à la nouveauté sans rupture topographique entre le milieu familier et le milieu nouveau (Misslin & Cigrang, 1986).

Ainsi différents tests comportementaux ont été utilisés, au cours de ce travail, pour évaluer les implications et les interactions des systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans les aspects comportementaux précités. Nous avons choisi le test de l'exploration libre (dit non contraignant) qui offre à l'animal une continuité topographique entre le compartiment familier et le compartiment nouveau qui constituent ce test. Ceci donne à l'animal la possibilité d'explorer librement l'espace nouveau à partir de son milieu familier et de revenir à loisir dans ce dernier sans aucune contrainte. L'absence de changements neurovégétatifs dans ces conditions a amené Misslin & Cigrang (1986) à considérer que ce test est dépourvu de tous stimuli anxiogènes. Ce test nous permettra d'étudier essentiellement les activités locomotrice et exploratoire chez la souris.

Le deuxième test choisi est le test de la chambre claire-obscur. Ce test appartient à la catégorie des tests dits contraignants en raison, d'une part, de l'introduction de force de l'animal dans un milieu qui lui est totalement nouveau et d'autre part, à cause du caractère aversif de la lumière vive qui éclaire un des deux compartiments de ce test. L'animal garde néanmoins la possibilité de pouvoir s'extraire à cette situation aversive du compartiment éclairé et de se réfugier dans l'autre compartiment, également inconnu, mais rendu moins anxiogène en raison de l'obscurité qui y règne. La souris peut par conséquent moduler son activité en fonction de son état d'émotivité. Néanmoins, l'introduction de l'animal de force dans ce genre de test entraîne une inhibition du comportement général de l'animal. Ce test est considéré comme un modèle d'anxiété chez l'animal et est largement utilisé dans l'évaluation des effets des substances sur l'anxiété (Belzung *et al.*, 1989; Costall *et al.*, 1989; Misslin *et al.*, 1990; Griebel *et al.*, 1992). Ce test nous permettra de relever l'état d'anxiété chez la souris sous l'effet de différents traitements.

L'évaluation de la mémoire de la souris a été réalisée grâce à un troisième test, appelé test du labyrinthe en Y (Sarter *et al.*, 1988). Le comportement de l'animal dans ce test repose sur une exploration libre (spontanée) contrairement à d'autres versions (T-maze, par exemple) où l'animal subi un essai (exploration) forcé et un essai libre. L'habituation au labyrinthe en Y est largement prise en compte dans la durée puisque le test dure 8 minutes. Ceci confère au test une faible implication de la réaction à la nouveauté. En plus, ce test ne nécessite pas l'apprentissage d'une tâche à restituer lors de l'évaluation de la mémoire et par conséquent, les procédures de récompense et de punition, génératrices de stress, qui sont généralement utilisées au cours de l'apprentissage de telle ou telle tâche sont évitées.

L'implication d'un éventuel comportement de locomotion systématique est vérifiable par un simple comptage du pourcentage des alternances (visites consécutives des trois bras du labyrinthe) s'effectuant dans le sens des aiguilles d'une montre (clockwise: ABC, BCA, CAB) et celles s'effectuant dans le sens contraire (counterclockwise: ACB, CBA, BAC). Ce pourcentage est de l'ordre de 50-50% pour un animal contrôle. Quand un comportement d'alternance systématique se met en place, on observe une augmentation du pourcentage d'alternance d'un des sens de rotation qui dépasse largement 50%.

L'exploration de ce test par la souris repose sur une forme de mémoire appelée mémoire de travail spatiale. Selon Baddeley *et al.* (1993), la mémoire de travail est un concept qui se réfère à un système dynamique, à capacité limitée, destiné au maintien temporaire et à la

manipulation de l'information pendant la réalisation d'une série de tâches cognitives de compréhension, de raisonnement ou d'apprentissage. Cette forme de mémoire est associée à la mémoire à court terme (Itoh *et al.*, 1994; Ukai *et al.*, 1997, 2000, 2001).

Des travaux ont montré que cette mémoire est affaiblit chez les patients atteints de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson (Wilson *et al.*, 1980; Marié *et al.*, 1995; Fournet *et al.*, 1996; Pillon *et al.*, 1996), la maladie d'Alzheimer (Baddeley *et al.*, 1991) ou de maladies neuropsychiatriques telle que la schizophrénie (Park & Holzman, 1992; Park *et al.*, 1995).

Au cours de ce travail, nous avons cherché dans un premier temps les implications des systèmes dopaminergiques et opioïdériques et leurs interactions dans le comportement moteur, l'anxiété et la mémoire grâce aux tests de l'exploration libre, la chambre claire-obscur et le labyrinthe en Y respectivement. Dans un deuxième temps, et après avoir validé un modèle de stress expérimental nous permettant d'observer différentes perturbations comportementales et mnésiques, nous avons étudié les rôles de ces mêmes systèmes dans les perturbations causées par le stress. Cette deuxième étape a été effectuée grâce aux tests de l'exploration libre et du labyrinthe en Y.

MATERIEL

&

METHODES

III) MATERIEL ET METHODES

Animaux et conditions d'hébergement

Les animaux utilisés au cours de ce travail sont des souris SWISS mâles âgés de 12 semaines au moment des tests comportementaux. Ces animaux sont commandés au près du centre d'élevage R. Janvier, France.

Dés leur réception, les souris sont placées dans des cages standards pour une période d'acclimatation (2 semaines) avant d'être utilisées dans les différentes expériences. Pendant cette période les souris ont un accès libre à la nourriture et à l'eau et sont maintenues dans une animalerie à température constante (22 ± 2) °C et sous un cycle de lumière/obscurité de 12/12h. La phase obscure de ce cycle commence à 12h et les différentes expériences ont toujours lieu de 13h à 18h en raison de l'activité nocturne de l'animal (phase active).

Evaluation du comportement moteur

Test de l'exploration libre

Dispositif expérimental (photo 1):

Le test de l'exploration libre consiste en une boîte en PVC (30 X 20 X 20, cm) subdivisée en six unités de surface égale communiquant entre elles par des petites ouvertures. La boîte est recouverte de Plexiglas. Elle peut être temporairement partagée, au moyen de portes-guillotine, en deux compartiments égaux. Pendant les observations expérimentales, l'expérimentateur se tient à côté de la boîte et toujours au même endroit. Toutes les expériences se font pendant la phase active (entre 13 h et 18 h) et sont filmées sur cassettes VHS puis archivées.

Procédure expérimentale:

Vingt quatre heures avant le test comportemental, les animaux sont isolés dans l'un des deux compartiments (désigné comme compartiment familier), l'autre restant inaccessible. Ce compartiment familier contient de la sciure et l'animal y reçoit de l'eau et de la nourriture à volonté. Au moment du test, chaque animal est exposé au compartiment nouveau par

l'escamotage des portes guillotines. Son comportement est alors observé sous lumière rouge, de minute en minute, pendant dix minutes. Les paramètres pris en compte sont : l'activité locomotrice, évaluée par le nombre d'unités pénétrées par l'animal à la fois dans le compartiment nouveau et dans le compartiment familier et les redressements effectués par l'animal à la fois dans le compartiment nouveau et dans le compartiment familier. Il nous a semblé intéressant de mesurer aussi l'activité exploratoire par l'animal du compartiment nouveau de ce test. Cette exploration ne pouvant en aucun cas être reflétée par les activités générales de l'animal (locomotion et/ou redressement), nous avons essayé d'approcher cette notion de l'exploration par un indice que nous avons défini, suite à une expérience préliminaire, comme le nombre des locomotions effectuées par l'animal dans le compartiment nouveau / le nombre total des locomotions effectuées à la fois dans le compartiment nouveau et dans le compartiment familier x 100. Les résultats de cette expérience préliminaire figurent ci-dessous.

Procédure expérimentale pour la détermination d'un indice d'exploration:

Trois groupes de souris (10 à 13 animaux/groupe) ont été utilisés dans cette expérience. Les animaux sont exposés au compartiment nouveau une première fois (1^{er} test) selon la même procédure décrite ci-dessus. Après l'écoulement des 10 minutes d'observation, et quand l'animal rentre dans le compartiment familier, les portes guillotines sont remises en place et le compartiment nouveau est nettoyé. L'animal reste dans le milieu familier 1h, 2h ou 24h (les trois groupes d'animaux) avant d'être exposé une deuxième fois au compartiment nouveau (2^{ème} test).

Evaluation de l'anxiété

Test de la chambre claire-obscur

Dispositif expérimental (photo 2):

Le test de la chambre claire-obscur consiste en une boîte (45 X 27 X 29, cm). Cette boîte est subdivisée par des lignes en 15 cases de surface égale (9 X 9 cm²). La boîte est divisée en deux compartiments, un compartiment obscur : 27 X 18 X 29 (6 cases) et un compartiment éclairé : 27 X 27 X 29 (9 cases). Les deux compartiments communiquent par une petite ouverture permettant le passage de l'animal d'un compartiment à l'autre. Le compartiment obscur est éclairé par une lumière rouge (60 W) alors que le compartiment éclairé est illuminé par une lumière blanche (60 W).

Procédure expérimentale:

Au moment du test, l'animal est placé au centre du compartiment éclairé. Son comportement est alors observé pendant 5 minutes. Les mesures suivantes sont relevées pour chaque animal:

- a) les transitions : nombre de passage du compartiment éclairé vers le compartiment obscur.
- b) la latence: temps de la première transition du compartiment obscur vers le compartiment éclairé.
- c) TCC: cumul du temps passé dans le compartiment éclairé.
- d) la locomotion: nombre total de cases traversées dans les deux compartiments.
- e) l'exploration du compartiment éclairé (selon la même procédure utilisée dans le test de l'exploration libre, indice 2): nombre de cases traversées dans le compartiment éclairé / nombre total de cases traversées dans les deux compartiments x 100).

Des expériences effectuées dans notre laboratoire ont montré que l'administration du chlorazépate, à des doses qui n'affectent pas l'activité locomotrice de la souris, provoque une diminution de la latence, une augmentation du temps passé dans le compartiment éclairé et une augmentation de l'exploration de ce compartiment. Cependant, Il induit également une diminution du nombre de transitions vers le compartiment éclairé. A l'inverse, l'administration d'une beta-carboline (FG 7142) affecte particulièrement le temps passé dans le compartiment éclairé et l'exploration de ce compartiment (une diminution du temps passé dans le compartiment éclairé et une diminution de l'exploration de ce compartiment). En revanche, le FG 7142 n'affecte ni la latence ni les transitions de la souris.

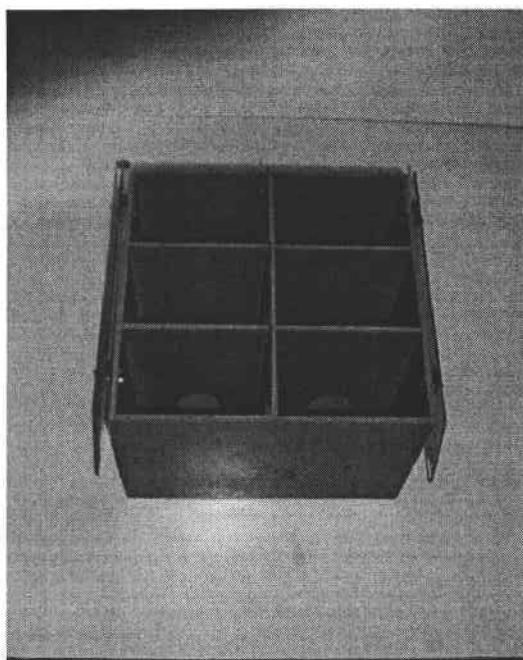


Photo 1: Test de l'exploration libre

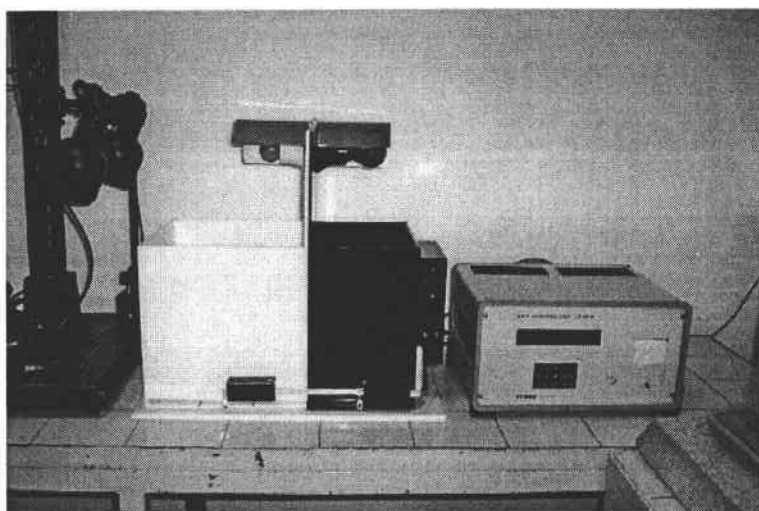


Photo 2: Test de la chambre claire-obscur

Evaluation de la mémoire

Test du labyrinthe en Y

Dispositif expérimental (photo 3):

Le labyrinthe est construit en bois de couleur noire. Chaque bras du labyrinthe mesure 40 cm de longueur et 13 cm de hauteur. La largeur de chaque bras est de 3 cm au début et 10 cm à la fin du bras. Les trois bras convergent en formant un angle égal.

Procédure expérimentale:

Chaque souris est placée à l'extrémité d'un des bras du labyrinthe. La souris explore librement le labyrinthe durant une période de 8 minutes. Les séries d'entrées dans les différents bras, y compris les retours dans le même bras, sont relevées. Les performances de l'animal dans ce labyrinthe en Y sont évaluées en mesurant le comportement de l'alternance spontanée de l'animal. Ceci se fait grâce à un indice appelé «pourcentage d'alternance».

L'alternance est définie comme le nombre total de visites consécutives des trois bras. Le nombre maximum d'alternance est, par conséquent, le nombre total de bras visités - 2. Le pourcentage d'alternance est calculé de la manière suivante : $(\text{nombre d'alternance} / \text{nombre maximum d'alternance}) \times 100$. Par exemple, si les trois bras sont nommés A, B et C et la souris entre ces différents bras d'une manière consécutive en faisant la séquence ABCACBACAB, sa performance sera de six alternances (ABC, BCA, ACB, CBA, BAC, CAB) parmi (10-2) alternances possibles aboutissant à un pourcentage d'alternance de 75 %.

Une augmentation de ce pourcentage d'alternance indique une augmentation des performances de l'animal, en revanche sa diminution est synonyme d'une diminution des performances de l'animal.

Un deuxième paramètre est pris également en compte dans ce test et porte sur le nombre de bras visités par l'animal. Ce paramètre donne une indication sur l'activité locomotrice de l'animal au cours de la réalisation du test. La variation du pourcentage d'alternance doit être indépendante d'une variation éventuelle de l'activité locomotrice de l'animal pour conclure à un effet propre sur la mémoire de l'animal dans ce test comportemental.

Stress expérimental

Le modèle de stress utilisé au cours de ce travail est appelé "stress par contrainte" ou réduction au maximum de l'espace ou encore ce que l'on appelle stress par contention, immobilisation ou confinement. Ce type de stress est considéré comme un stress physique à prédominance émotionnelle (Stöhr *et al.*, 1999). Servatius *et al.* (2000) considèrent également que le stress engendré par ce modèle est un stress originellement psychologique dans le sens où le malaise, la gêne ou l'inconfort provoqués par la contention sont secondaires à l'appréciation ou l'évaluation cognitive de l'incapacité de se mouvoir.

Notre choix a porté sur ce modèle de stress pour différentes raisons:

- La simplicité de sa mise en œuvre (peu d'exigences techniques).
- La sensibilité des différents aspects comportementaux et mnésiques étudiés.
- La possibilité d'une éventuelle association avec d'autres types de stress / froid, chaleur.
- Son acceptabilité de point de vue éthique relative à l'expérimentation chez l'animal.

Dispositif de l'application du stress expérimental (photo 4):

Le dispositif de stress consiste en une boîte cylindrique (tube) en Plexiglas de trois centimètres de diamètre. Tout au long de ce cylindre, sont disposées plusieurs petites fentes munies de petites portes guillotines permettant un ajustement de l'espace à la taille de l'animal.

Procédure de l'application du stress expérimental:

Lors de la session du stress, l'animal est introduit dans ce tube et l'immobilisation totale de l'animal au sein de ce cylindre est obtenue par une réduction totale de l'espace grâce aux portes guillotines. Les animaux restent dans cette disposition 15, 30, 60 ou 120 minutes.

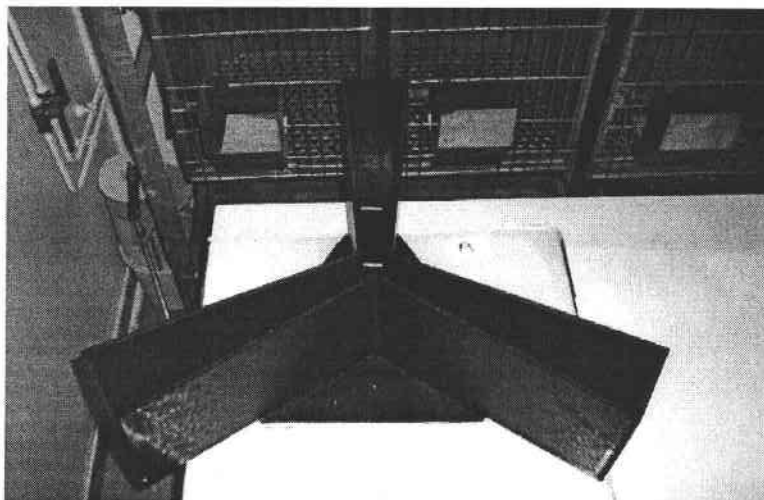


Photo 3: Test du labyrinthe en Y

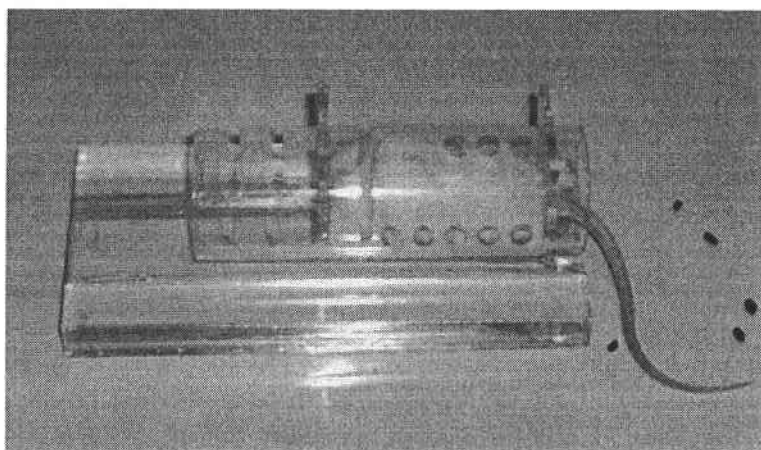


Photo 4: Dispositif de contention

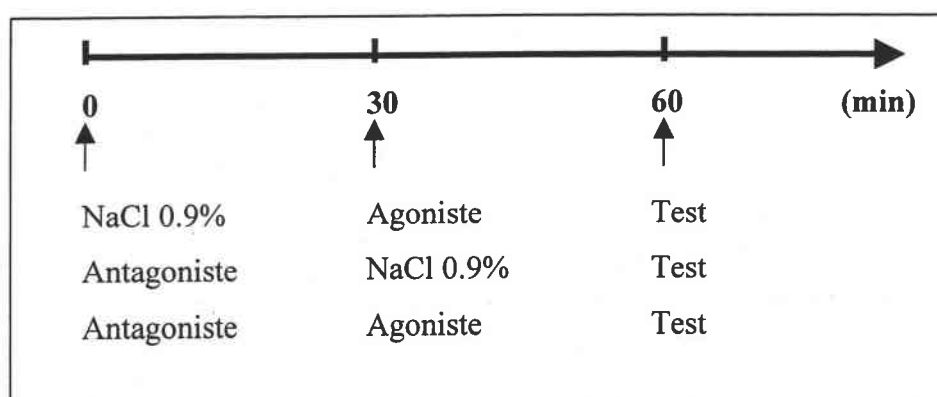
Dosage de la corticostérone dans le sérum

Immédiatement après l'exposition au stress, les animaux sont sacrifiés. Le sang est récupéré dans des tubes héparinés. Il est ensuite centrifugé à 4°C pendant 10 min. Le surnageant est prélevé et subit une deuxième centrifugation aux mêmes conditions que la première. Le surnageant est ensuite prélevé et stocké à -20°C jusqu'au moment du dosage de la corticostérone. Le dosage de la corticostérone est réalisé par une méthode radioimmunochimique (R.I.A.). Ce dosage a été effectué par le laboratoire Pasteur Cerba (Cergy Pontoise, France).

Substances et traitements:

Diverses substances ont été utilisées au cours de ce travail. Il s'agit de l'agoniste dopaminergique (Apomorphine, SIGMA, France), l'antagoniste dopaminergique D2 (Sulpiride, SIGMA, France), l'agoniste opioïdérique (Morphine, FRANCOPIA, France), l'antagoniste opioïdérique (Naloxone, SIGMA, France). Les solutions sont préparées extemporanément et administrées par voie intrapéritonéale (i.p.) dans un volume de 10 ml/kg de poids corporel de la souris. La morphine et la naloxone sont préparées dans une solution de NaCl 0.9%. L'apomorphine est préparée dans du sérum physiologique à 0.05% d'acide ascorbique. La solubilisation du sulpiride est faite dans la solution du NaCl 0.9% grâce à une goutte d'acide acétique glacial. L'administration de ces différentes substances ainsi que l'application du stress se déroulent selon les protocoles suivants:

Protocole de l'administration des différentes substances

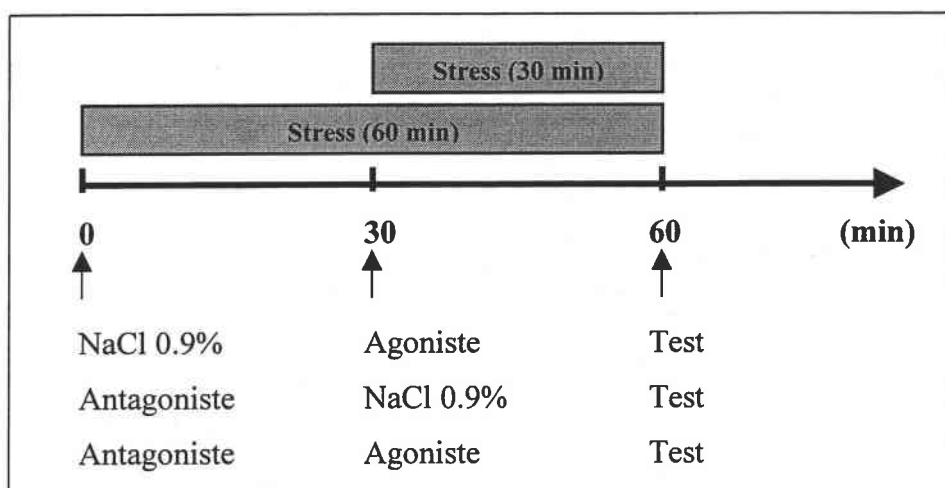


Les agonistes (apomorphine et morphine) sont administrés 30 minutes avant le test comportemental. Les antagonistes (sulpiride et naloxone) sont administrés 60 min avant le

test comportemental (30 min avant l'administration de l'agoniste). Toutes les souris subissent deux injections, l'une à 60 min et l'autre à 30 min du test comportemental :

- NaCl 0.9% / NaCl 0.9%: souris témoins.
- NaCl 0.9% / Agoniste ou Antagoniste / NaCl 0.9%: souris traitées par l'agoniste ou l'antagoniste seuls.
- Antagoniste / Agoniste: souris traitées par l'association de l'antagoniste et l'agoniste.

Protocole de l'application du stress et de l'administration des différentes substances



Les souris exposées au stress subissent également deux injections. L'une à t_0 et l'autre juste avant la période de stress (t_{30}) dans le cas des souris exposées à 30 min d'immobilisation. Chez les souris exposées au stress pendant 60 min, les souris subissent la deuxième injection au milieu de cette période. Pour cet effet, les souris sont retirées du dispositif de confinement, injectées puis réintroduites rapidement dans ce dispositif afin d'achever la durée imposée.

Analyse statistique:

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ écart-type. Les relations effet-dose des différentes substances ont été traitées grâce à l'analyse de la variance à un facteur. Dans le cas des expériences portant sur l'évaluation des effets de l'association des substances non stressées, les données ont été examinées grâce à l'analyse de la variance à deux facteurs. L'analyse de la variance à trois facteurs a été utilisée lors de l'association des traitements en présence du stress. Des analyses Post hoc de comparaisons des effets entre les différents lots ont été réalisées grâce au test de Fisher. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

RESULTATS

IV- RESULTATS

Détermination d'un indice d'exploration:

Cette première expérience avait pour but de trouver et valider un indice qui pourrait refléter le comportement exploratoire de l'animal. Nous avons réalisé cette expérience dans le test de l'exploration libre qui comprend deux compartiments dont l'un est familier et l'autre est nouveau. L'exploration libre du compartiment nouveau de ce test représente la part du comportement de l'animal effectué dans ce compartiment. Il s'agit par conséquent d'un comportement relatif alloué par l'animal à ce compartiment par rapport au comportement global réalisé dans le test en entier. Nous avons ainsi suivi l'évolution de deux indices que nous avons calculés ainsi que celle de l'activité générale lors d'une exposition répétée de l'animal au même environnement à explorer. L'indice qui refléterait le comportement exploratoire doit diminuer selon cette procédure (habituation comportementale, Cerbone & Sadile, 1994; Thiel *et al.*, 1998). Nous avons ainsi exposé l'animal au compartiment nouveau du test de l'exploration libre deux fois de suite (1^{er} et 2^{ème} tests) séparées par différents délais (1h, 2h ou 24h).

Les comportements suivants ont été relevés durant le 1^{er} et le 2^{ème} tests:

- le nombre de redressements effectués à la fois dans le compartiment familier (red CF) et dans le compartiment nouveau (red CN).
- le nombre d'unités pénétrées à la fois dans le compartiment familier (loc CF) et dans le compartiment nouveau (loc CN).

Les indices suivants ont été calculés:

- 1) selon les redressements (redressements relatifs au compartiment nouveau):
$$\text{red CN} / (\text{red CN} + \text{red CF}) * 100.$$
- 2) selon l'activité locomotrice (locomotion relative au compartiment nouveau):
$$\text{loc CN} / (\text{loc CN} + \text{loc CF}) * 100.$$

Les résultats sont analysés en termes d'activités générales dans les deux compartiments (Locomotion = loc CF + loc CN; Redressements = red CF + red CN) et dans le compartiment nouveau (Locomotion = loc CN; Redressements = red CN) et en termes d'activités relatives au compartiment nouveau (indice 1 et indice 2). Les résultats sont illustrés sur les tableaux 1, 2, 3 et 4.

Tableau 1: Comportement moteur général de la souris dans le test de l'exploration libre et son habitude. Comparaisons intra-groupes : *t*-test, les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ écart-type.

	Activités générales					
	Dans les deux compartiments (CF + CN)					
	Redressements (red CF + red CN)			Locomotion (loc CF + loc CN)		
Délai entre le 1 ^{er} et le 2 ^{ème} test	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>24 h</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>24 h</u>
1 ^{er} test	90.40 $\pm$ 3.32	91.70 $\pm$ 2.70	89.85 $\pm$ 2.05	72.00 $\pm$ 3.29	71.40 $\pm$ 2.70	71.77 $\pm$ 2.07
2 ^{ème} test	75.20 $\pm$ 4.43	75.50 $\pm$ 3.54	83.69 $\pm$ 2.84	61.10 $\pm$ 2.37	60.80 $\pm$ 3.18	64.38 $\pm$ 3.36
<i>t</i> -test	d.f.=16, <i>t</i> =2.74 <i>P</i> =0.014	d.f.=16, <i>t</i> =3.64 <i>P</i> =0.0022	d.f.=21, <i>t</i> =1.76 <i>P</i> =0.093	d.f.=16, <i>t</i> =2.69 <i>P</i> =0.016	d.f.=17, <i>t</i> =2.54 <i>P</i> =0.021	d.f.=19, <i>t</i> =1.87 <i>P</i> =0.077

Tableau 2: Comportement moteur général de la souris dans le compartiment nouveau du test de l'exploration libre et son habitude. Comparaisons intra-groupes : *t*-test, les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ écart-type.

	Activités générales					
	Dans le compartiment nouveau : CN					
	Redressements (red CN)			Locomotion (loc CN)		
Délai entre le 1 ^{er} et le 2 ^{ème} test	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>24 h</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>24 h</u>
1 ^{er} test	63.20 $\pm$ 2.96	63.10 $\pm$ 2.14	60.61 $\pm$ 2.12	50.40 $\pm$ 2.37	48.50 $\pm$ 3.07	48.85 $\pm$ 2.35
2 ^{ème} test	47.50 $\pm$ 3.31	48.70 $\pm$ 2.17	54.61 $\pm$ 2.51	36.60 $\pm$ 2.03	39.20 $\pm$ 2.52	42.46 $\pm$ 2.28
<i>t</i> -test	d.f.=18, <i>t</i> =3.538 <i>P</i> =0.0023	d.f.=16, <i>t</i> =4.733 <i>P</i> =0.0002	d.f.=21, <i>t</i> =1.824 <i>P</i> =0.0806	d.f.=16, <i>t</i> =4.421 <i>P</i> =0.0003	d.f.=17, <i>t</i> =2.341 <i>P</i> =0.0309	d.f.=23, <i>t</i> =1.950 <i>P</i> =0.063

Les tableaux 1 et 2 montrent que les activités générales (redressements et locomotion) mesurées dans les deux compartiments ou uniquement dans le compartiment nouveau du test diminuent significativement quand le délai entre le premier et le deuxième test est de 1h ou 2h et non de 24h. Ceci indique une habituation comportementale de l'animal à ces deux délais.

Selon les activités relatives au compartiment nouveau, le tableau 3 montre que l'habituation comportementale relative au nouveau compartiment, à la différence des activités générales, ne se produit pas quand le délai entre le 1^{er} et le 2^{ème} test est de 2h ou 24 h. Ceci indique que les activités générales et les activités relatives au nouveau compartiment ne reflètent pas les mêmes comportements, car même si les activités générales de l'animal diminuent à ce délai, les activités relatives au compartiment nouveau ne diffèrent pas statistiquement entre le 1^{er} et le 2^{ème} test. Ce tableau indique par contre, que l'habituation comportementale relative au compartiment nouveau se produit seulement quand le délai entre le 1^{er} et le 2^{ème} test est d'environ 1h. Nous constatons aussi qu'à ce délai, la diminution de l'activité locomotrice relative est plus significative que celle des redressements relatifs. Ce tableau montre aussi que l'habituation comportementale relative au compartiment nouveau, comme pour les activités générales, ne se produit pas quand le délai entre le 1^{er} et le 2^{ème} test est de 24h.

Tableau 3: Comportement moteur relatif au compartiment nouveau du test de l'exploration libre et son habituation. Comparaisons intra-groupes : *t*-test, les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ écart-type.

Délai entre le 1 ^{er} et le 2 ^{ème} test	Activités relatives au compartiment nouveau					
	Redressements relatifs au CN red CN / (red CN + red CF) * 100			Locomotion relative au CN loc CN / (loc CN + loc CF) * 100		
	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>24 h</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>24 h</u>
1 ^{er} test	69.85 $\pm$ 1.71	68.84 $\pm$ 1.29	67.92 $\pm$ 1.51	70.08 $\pm$ 1.56	69.61 $\pm$ 3.33	68.25 $\pm$ 1.73
2 ^{ème} test	63.11 $\pm$ 2.30	64.80 $\pm$ 2.00	66.55 $\pm$ 2.43	59.10 $\pm$ 2.20	64.38 $\pm$ 2.40	67.14 $\pm$ 3.13
<i>t</i> -test	d.f.=16, <i>t</i> =2.36 <i>P</i> =0.032	d.f.=15, <i>t</i> =1.69 <i>P</i> =0.11	d.f.=20, <i>t</i> =0.48 <i>P</i> =0.64	d.f.=16, <i>t</i> =4.07 <i>P</i> =0.0009	d.f.=16, <i>t</i> =1.27 <i>P</i> =0.22	d.f.=18, <i>t</i> =0.31 <i>P</i> =0.76

Les résultats obtenus lors du premier test ne diffèrent pas statistiquement entre les différents groupes, ces données ont été, par conséquent, regroupées et comparées aux données obtenues par chaque groupe lors du deuxième test. L'analyse statistique a été réalisée par L'ANOVA à un facteur. Les résultats sont donnés sur le tableau 4.

Tableau 4: Comportement moteur relatif au compartiment nouveau du test de l'exploration libre et son habitude. Comparaisons inter-groupes : ANOVA à un facteur, les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ écart-type.

Activités relatives au compartiment nouveau	1 ^{er} test	2 ^{ème} test			ANOVA (un facteur)
		<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>24 h</u>	
Indice 1	68.87 $\pm$ 0.86	63.11 $\pm$ 2.30	64.80 $\pm$ 2.00	66.55 $\pm$ 2.43	F(3,62)=2.489 P=0.0585
Indice 2	69.31 $\pm$ 1.27	59.10 $\pm$ 2.20	64.38 $\pm$ 2.40	67.14 $\pm$ 3.13	F (3,62)=4.154 P=0.0096

A la différence des redressements relatifs au compartiment nouveau (indice 1), l'analyse de la variance à un facteur révèle un effet "délai" significatif sur l'activité locomotrice relative (indice 2) au compartiment nouveau (tableau 4). Ce résultat montre ainsi que l'activité locomotrice relative au compartiment nouveau reflète mieux l'exploration de ce compartiment et peut rendre compte de l'activité exploratoire chez la souris dans le test de l'exploration libre.

En conclusion, nos résultats démontrent, dans un premier temps, que le comportement exploratoire est mieux reflété par les activités relatives que les activités générales de l'animal car ces activités relatives montrent l'intérêt qu'un animal peut manifester à un environnement nouveau indépendamment de ses activités générales. Dans un deuxième temps, les résultats montrent que l'activité locomotrice relative peut mieux refléter le comportement exploratoire que celle relative aux redressements. Nous avons ainsi adopté, pour la suite de ce travail, cet indice pour évaluer et rendre compte du comportement exploratoire chez la souris.

IV-1) Implications et interactions des systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans le comportement moteur, l'anxiété et la mémoire chez la souris non stressée

IV-1-1) Implications des systèmes dopaminergiques

Les effets de l'apomorphine et du sulpiride, administrés à la fois seuls et en association, ont été évalués chez des souris non stressées dans les trois tests comportementaux décrits dans le chapitre "matériel et méthodes" et qui sont le test de l'exploration libre, le test de la chambre claire-obscur et le test du labyrinthe en Y.

1) Effets de l'apomorphine

1-1) Test de l'exploration libre

Différentes doses d'apomorphine ont été utilisées dans cette série d'expériences. 0.0625-0.125-0.25 mg/kg dans les tests de l'exploration libre (Fig. 1) et de la chambre claire-obscur (Fig. 2) et 0.125-0.25-0.5-1 mg/kg dans le test du labyrinthe en Y (Fig. 3). Les doses 0.5 et 1 mg/kg ont été testées dans ce test à cause de l'absence d'effet des faibles doses.

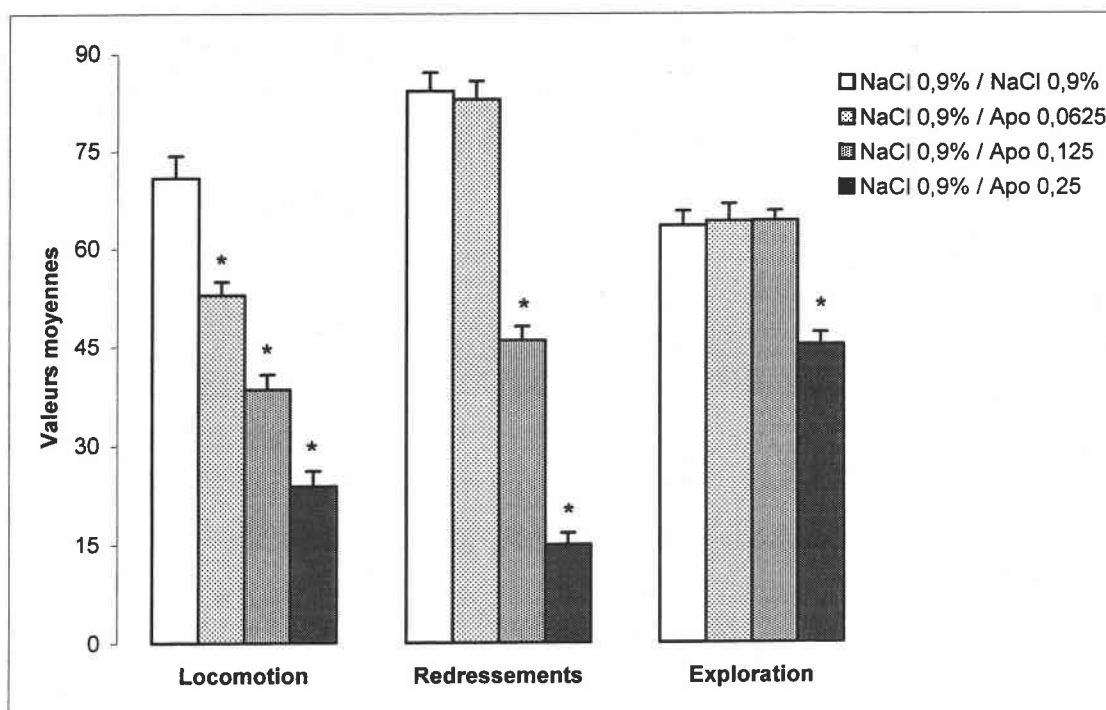


Fig. 1: Effets de l'apomorphine (Apo: 0.0625, 0.125 et 0.25 mg/kg) sur l'activité locomotrice, le nombre de redressements et l'activité exploratoire (indice 2) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9-10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%.

La Fig. 1 montre que l'apomorphine réduit d'une manière dose-dépendante l'activité locomotrice chez la souris dans le test de l'exploration libre. L'effet est significatif aux trois doses utilisées (0.0625, 0.125 et 0.25 mg/kg). L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(3,34) = 57.337$, $P < 0.0001$. L'apomorphine induit aussi une diminution du nombre de redressements chez la souris, cet effet est significatif à 0.125 et 0.25 mg/kg de l'apomorphine. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(3,34) = 163.61$, $P < 0.0001$. Cette figure montre aussi que les doses 0.0625 et 0.125 mg/kg d'apomorphine ne possèdent aucun effet sur le comportement exploratoire chez la souris, seule la dose 0.25 mg/kg réduit significativement l'exploration du compartiment nouveau du test de l'exploration libre. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(3,34) = 15.886$, $P < 0.0001$.

1-2) Test de la chambre claire-obscur

La Fig. 2 montre que l'apomorphine à 0.25 mg/kg induit une diminution significative des transitions effectuées par la souris, du compartiment obscur vers le compartiment éclairé, alors qu'à 0.0625 et 0.125 mg/kg, l'apomorphine n'induit qu'une légère diminution (non significative) de ces transitions. L'analyse de la variance (ANOVA) à un facteur révèle un effet non significatif de l'apomorphine $F(3,28) = 2.812$, $p < 0.0575$. L'apomorphine possède un effet biphasique sur la latence du premier passage de l'animal du compartiment obscur vers le compartiment éclairé. En effet, à faibles doses (0.0625 et 0.125 mg/kg), l'apomorphine induit une réduction dose-dépendante alors qu'à forte dose (0.25 mg/kg), elle provoque une augmentation de la latence. L'ANOVA à 1 facteur révèle un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(3,28) = 10.614$, $p < 0.0001$. Cette figure montre aussi que la faible dose de l'apomorphine (0.0625 mg/kg) n'affecte pas le cumul du temps passé dans le compartiment éclairé, alors qu'à forte dose (0.25 mg/kg), l'apomorphine réduit

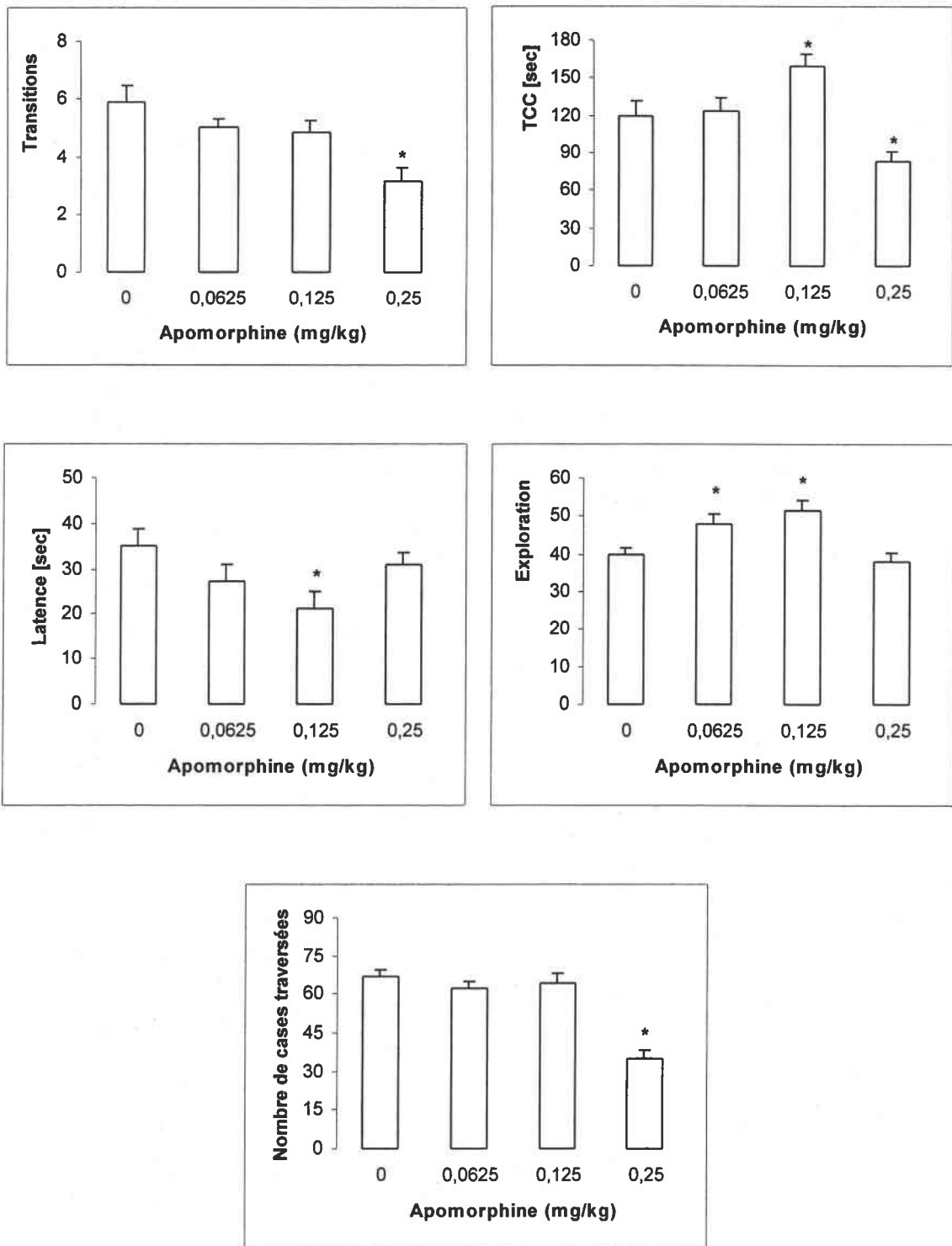


Fig. 2: Effets de l'apomorphine sur le comportement de la souris dans le test de la chambre claire-obscur. N=8; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%.

significativement ce paramètre. Par contre, la dose intermédiaire de l'apomorphine (0.125 mg/kg) augmente significativement ce paramètre. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par l'apomorphine sur le temps passé dans le compartiment éclairé $F(3,28) = 8.729$, $p < 0.0003$. Les effets de l'apomorphine sur l'exploration du compartiment éclairé montrent que les faibles doses de l'apomorphine provoquent une augmentation dose-dépendante de l'exploration du compartiment éclairé alors que la forte dose (0.25 mg/kg) n'induit aucun effet sur ce paramètre comportemental. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(3,28) = 6.46$, $p < 0.0018$. L'apomorphine réduit d'une manière dose-dépendante l'activité locomotrice de la souris dans ce test. Cette réduction n'est significative qu'à partir de 0.125 mg/kg d'apomorphine. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de l'apomorphine $F(3,28) = 14.7$, $p < 0.0001$.

1-3) Test du labyrinthe en Y

Comme le montre la Fig. 3a, les doses 0.125 et 0.25 mg/kg n'induisent aucun effet significatif, alors que 0.5 et 1 mg/kg d'apomorphine augmentent le pourcentage d'alternance chez la souris. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de l'apomorphine sur le pourcentage d'alternance $F(4,45) = 9.143$, $p < 0.0001$. L'apomorphine induit une réduction dose-dépendante du nombre de bras visités (Fig. 3b). L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de l'apomorphine sur ce paramètre $F(4,45) = 74.067$, $p < 0.0001$.

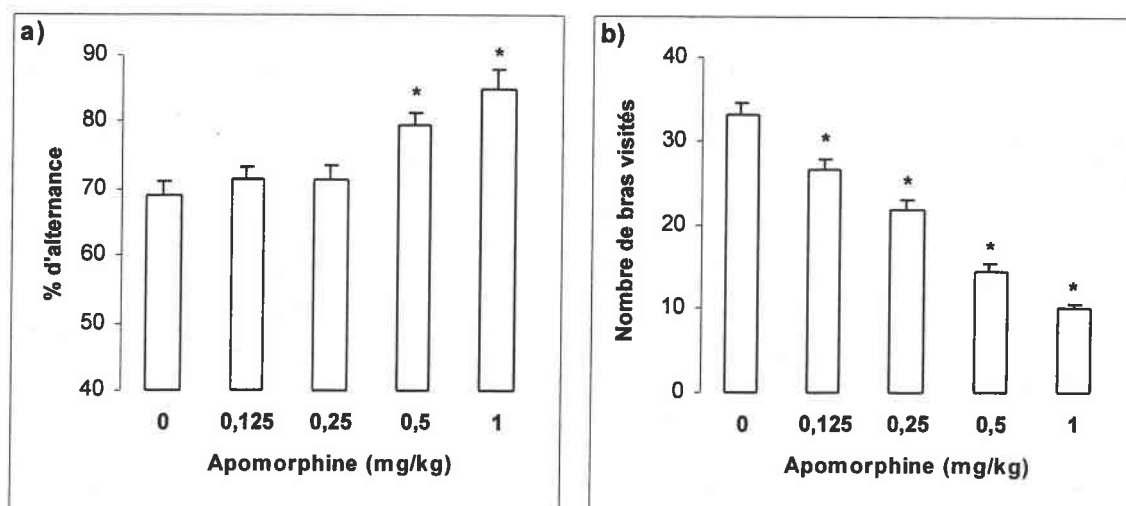


Fig.3: Effets de l'apomorphine sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez la souris dans le test du labyrinthe en Y. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris non traitées par l'apomorphine.

2) Effets du sulpiride

Les effets du sulpiride dans le test de l'exploration libre, le test de la chambre claire-obscur et le test du labyrinthe en Y sont illustrés respectivement sur les figures 4, 5 et 6. Différentes doses du sulpiride ont été utilisées: 5, 10 et 50 mg/kg dans le test de l'exploration libre; 5, 10 et 20 mg/kg dans les deux autres tests. 50 mg/kg de sulpiride provoque une immobilité presque totale dans les deux derniers tests.

2-1) Test de l'exploration libre

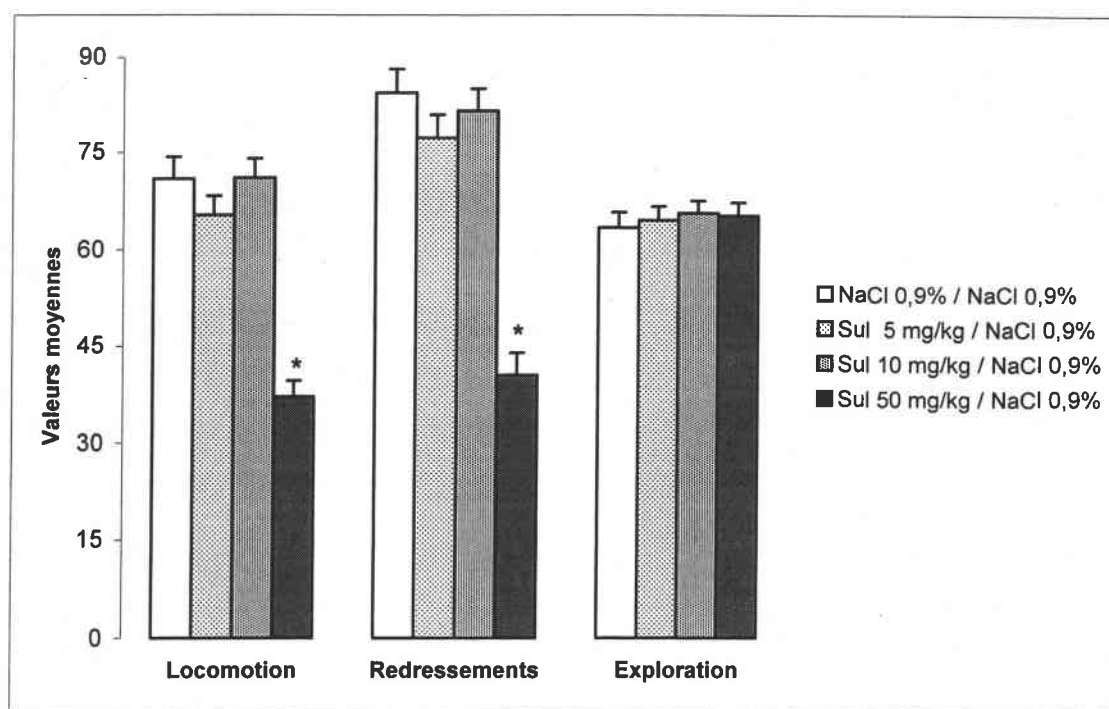


Fig. 4: Effets du sulpiride (Sul: 5, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité locomotrice, le nombre de redressements et l'activité exploratoire (indice 2) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%.

Comme le montre la Fig. 4, les faibles doses du sulpiride (5 et 10 mg/kg) ne possèdent aucun effet significatif sur l'activité locomotrice chez la souris alors qu'à 50 mg/kg, l'effet du sulpiride se manifeste par une réduction significative de ce comportement ; L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par le sulpiride $F(3,36) = 26.8$, $p < 0.0001$. Il en est de même pour les redressements où seule la forte dose du sulpiride induit une réduction significative du nombre de redressements, l'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du sulpiride $F(3,36) = 37.737$, $p < 0.0001$. Par contre, le sulpiride n'a montré aucun effet sur l'exploration chez la souris ; L'ANOVA à un facteur révèle un effet non significatif du sulpiride $F(3,36) = 0.207$, $p < 0.891$.

2-2) Test de la chambre claire-obscur

Comme le montre la Fig. 5, les doses du sulpiride utilisées (5, 10 et 20 mg/kg) ne provoquent que de légères diminutions, équivalentes et non significatives, des transitions effectuées par l'animal. L'ANOVA à un facteur ne révèle pas d'effet significatif du traitement par le sulpiride $F(3,28) = 2.113$, $p < 0.1211$. La figure montre aussi qu'aux doses de 5 et 20 mg/kg, le sulpiride n'a aucun effet significatif sur le temps de latence du premier passage vers le compartiment éclairé, par contre la dose intermédiaire du sulpiride (10 mg/kg) induit une réduction significative de cette latence. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par le sulpiride $F(3,28) = 3.774$, $p < 0.0216$. Par contre, le sulpiride ne provoque aucun effet significatif sur le temps passé dans le compartiment éclairé. L'ANOVA à un facteur ne révèle pas d'effet significatif du traitement par le sulpiride $F(3,28) = 1.598$, $p < 0.2120$. La dose intermédiaire du sulpiride (10 mg/kg) provoque une augmentation de l'exploration du compartiment éclairé, alors que les doses 5 et 20 mg/kg du sulpiride ne sont pas actives à cet égard. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par le sulpiride $F(3,28) = 3.6$, $p < 0.0257$. Comme le montre cette figure, le sulpiride induit une réduction de l'activité locomotrice à 5 mg/kg et semble n'avoir aucun effet significatif à 10 et 20 mg/kg. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par sulpiride $F(3,28) = 5.074$, $p < 0.0062$.

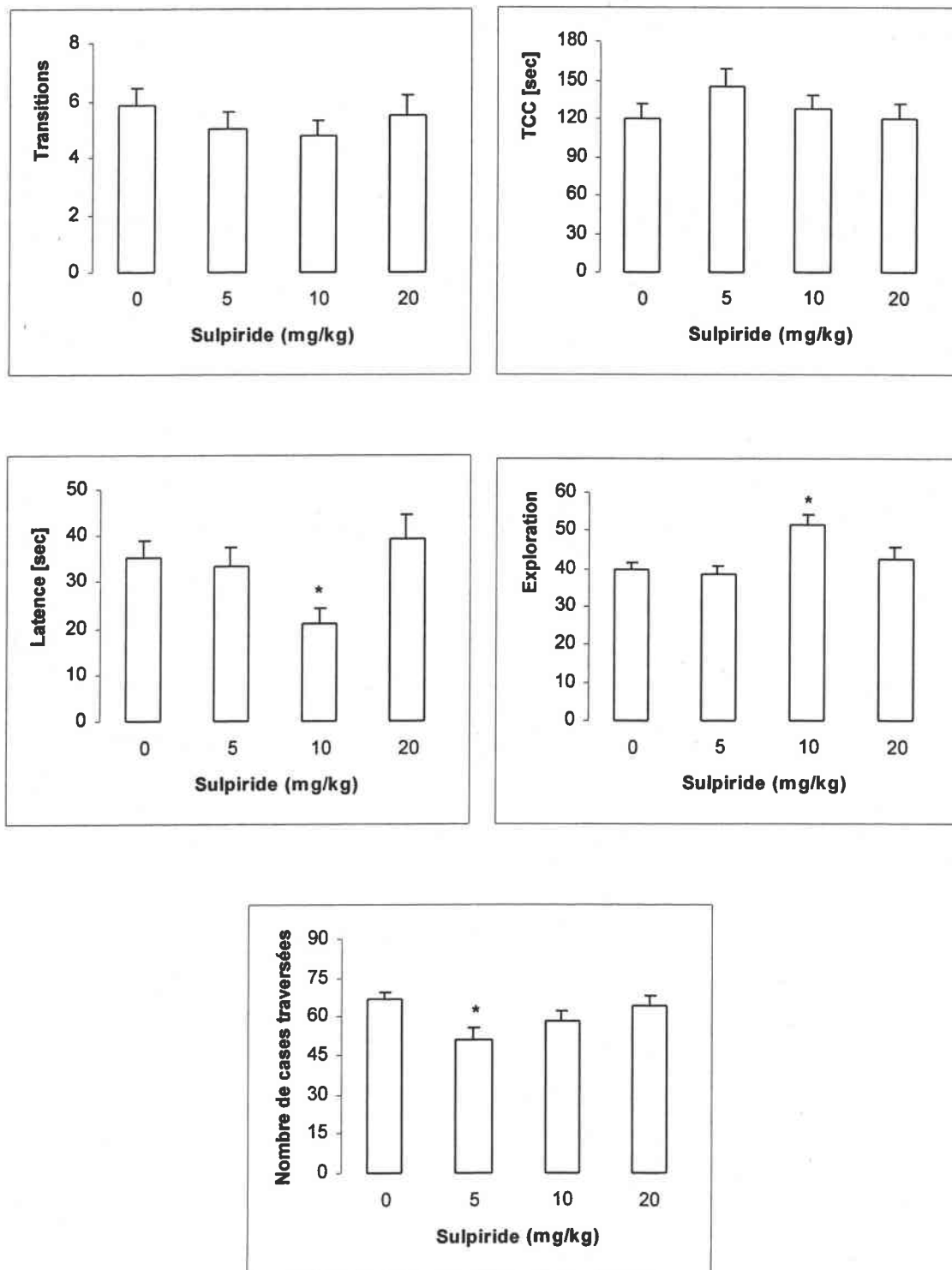


Fig. 5: Effets du sulpiride sur le comportement de la souris dans le test de la chambre claire-obscur. N=8; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%.

2-3) Test du labyrinthe en Y

La Fig. 6a montre que le sulpiride provoque une augmentation du pourcentage d'alternance de la souris dans le test du labyrinthe en Y. L'effet n'est significatif qu'à forte dose, 20 mg/kg. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du sulpiride sur ce paramètre $F(3,36) = 5.285$, $p < 0.004$. Le sulpiride n'affecte pas le nombre de bras visités (Fig. 6b). L'ANOVA à un facteur révèle que le sulpiride ne possède pas d'effet significatif sur ce paramètre $F(3,36) = 0.663$, $p < 0.5801$.

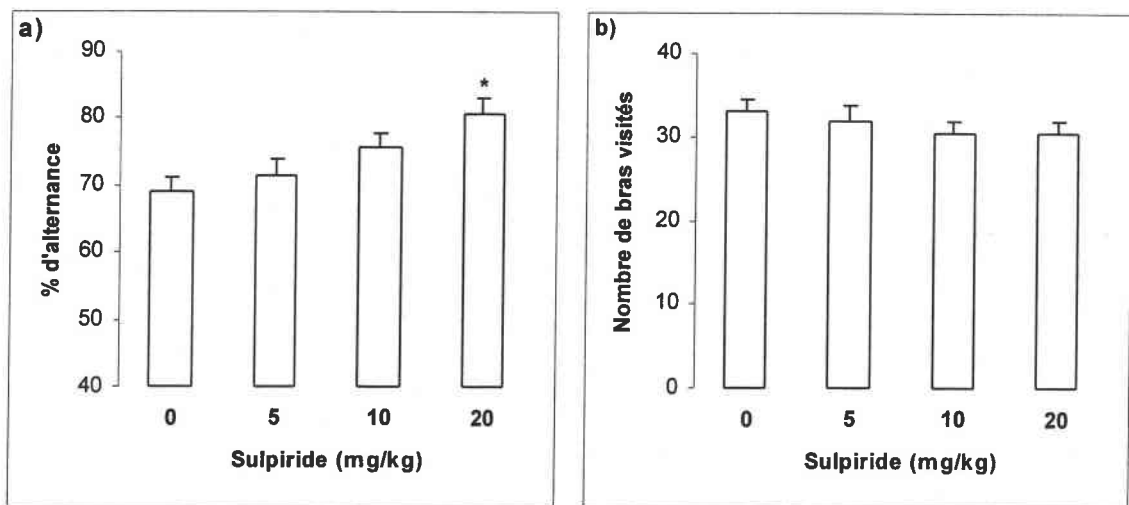


Fig.6: Effets du sulpiride sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez la souris dans le test du labyrinthe en Y. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris non traitées par le sulpiride.

3) Effets de l'association du sulpiride et de l'apomorphine

3-1) Test de l'exploration libre

Dans cette expérience, le sulpiride (10 et 50 mg/kg) a été administré en association avec l'apomorphine (0.125 et 0.25 mg/kg). Le sulpiride est administré préalablement à l'injection de l'apomorphine. Les résultats sont présentés dans les figures 7a, b et c.

La Fig. 7a montre que le sulpiride à 10 mg/kg n'affecte pas la réduction de l'activité locomotrice induite par l'apomorphine. Alors que la plus forte dose du sulpiride (50 mg/kg) exacerbe l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice des souris. L'analyse de la variance (ANOVA) à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par le sulpiride $F(2,71) = 46.529$, $P < 0.0001$; un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,71) = 143.36$, $P < 0.0001$ et une interaction entre les deux facteurs $F(4,71) = 7.761$, $P < 0.0001$.

Les effets de l'association du sulpiride et de l'apomorphine sur le nombre de redressements sont similaires à ceux enregistrés sur l'activité locomotrice. En effet, la dose inefficace du sulpiride (10 mg/kg) n'affecte pas le nombre de redressements induits par l'apomorphine. Par contre, la dose 50 mg/kg de sulpiride qui réduit le nombre de redressements chez les souris témoins, exacerbe la diminution de ce paramètre chez les souris traitées par l'apomorphine. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par le sulpiride $F(2,71) = 100$, $P < 0.0001$; un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,71) = 344$, $P < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(4,71) = 13.615$, $P < 0.0001$.

La Fig. 7c montre que la forte dose du sulpiride (50 mg/kg) n'affecte pas la réduction de l'activité exploratoire induite par l'apomorphine. Par contre, à 10 mg/kg, le sulpiride semble antagoniser l'effet de l'apomorphine sur l'activité exploratoire induite par 0.25 mg/kg d'apomorphine. L'association du sulpiride (10 mg/kg) et de l'apomorphine (0.125 mg/kg, dose qui n'a aucun effet sur l'exploration) aboutit à une augmentation de cette activité. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par le sulpiride $F(2,71) = 13.641$, $P < 0.0001$; un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,71) = 55.846$, $P < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(4,71) = 4.223$, $P < 0.0001$.

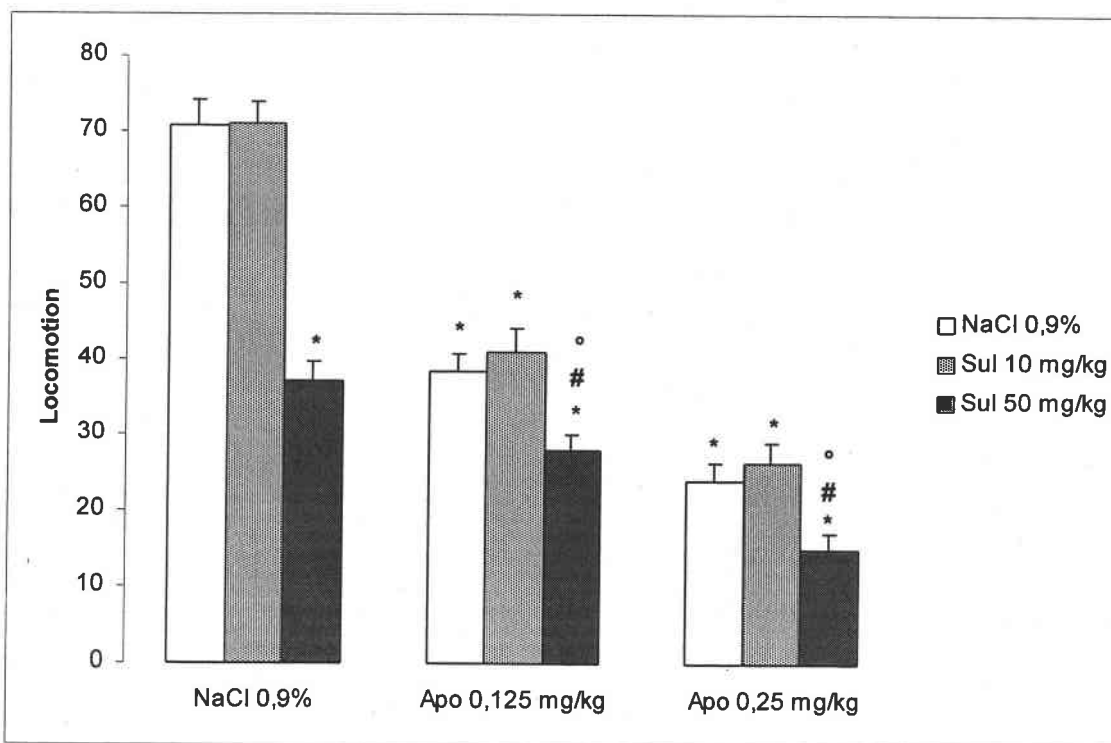


Fig. 7a: Effets de l'association du sulpiride (Sul: 10 et 50 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 0.125 et 0.25 mg/kg) sur l'activité locomotrice chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9-10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9%.

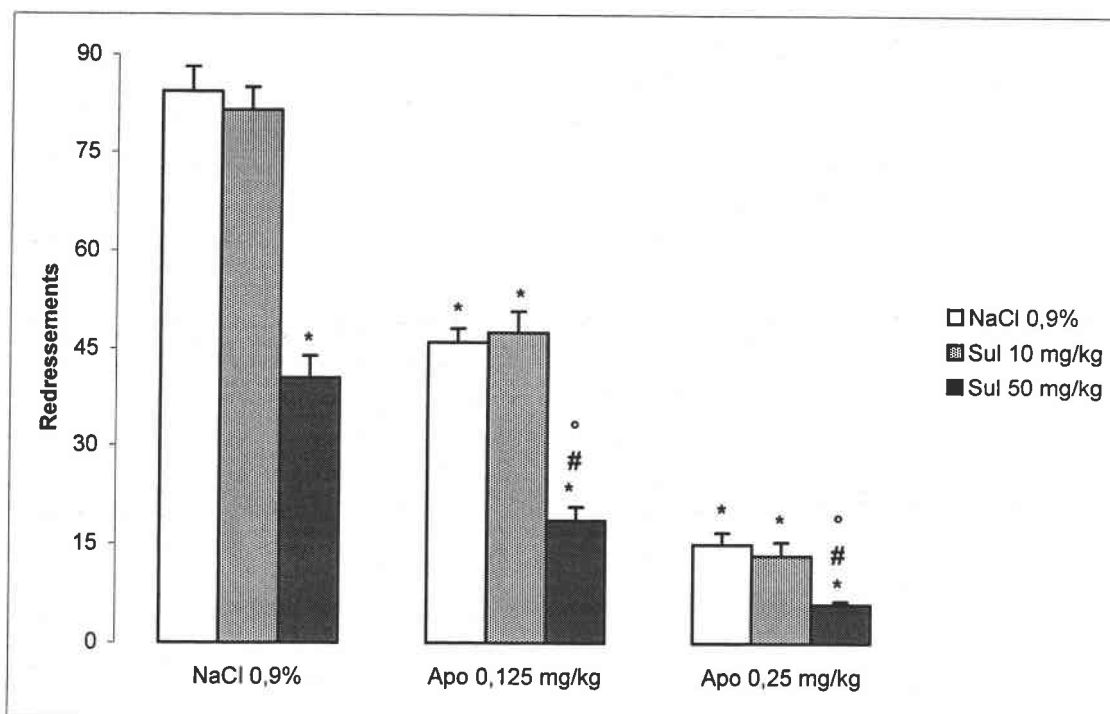


Fig. 7b: Effets de l'association du sulpiride (Sul: 10 et 50 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 0.125 et 0.25 mg/kg) sur le nombre de redressements chez la souris dans le test de l'exploration libre. N = 9-10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9%.

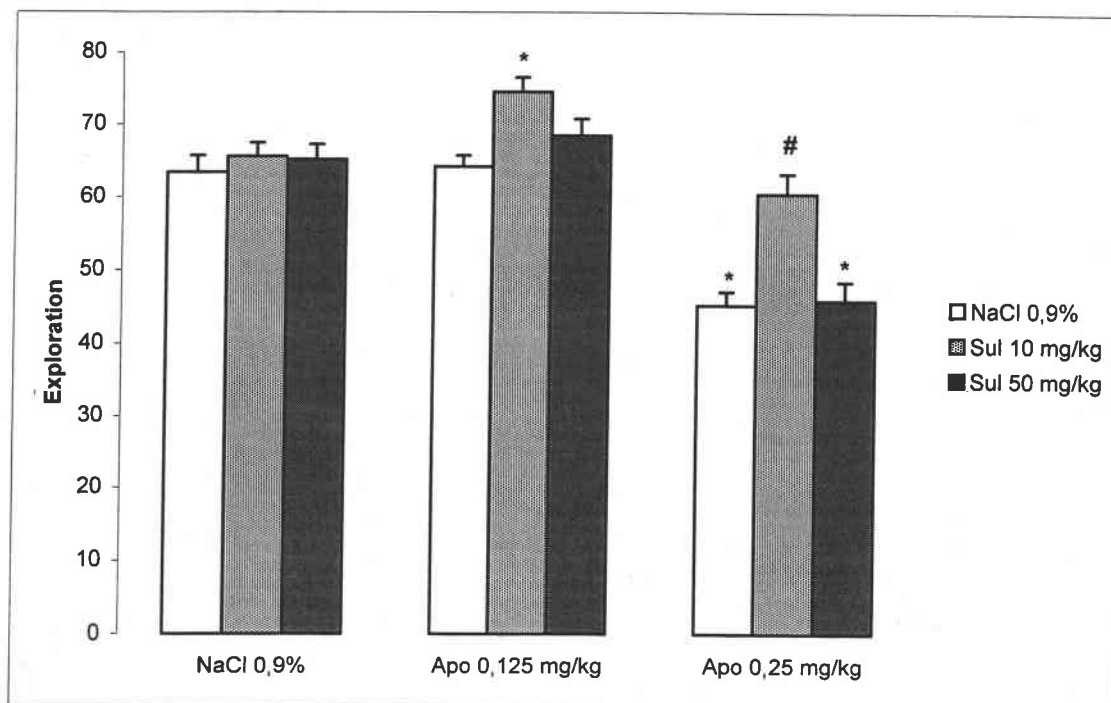


Fig. 7c: Effets de l'association du sulpiride (Sul: 10 et 50 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 0.125 et 0.25 mg/kg) sur l'activité exploratoire chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9-10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9%.

3-2) Test de la chambre claire-obscur

Au cours de cette expérience, nous avons sélectionné une dose du sulpiride (20 mg/kg) n'ayant aucun effet chez les souris témoins pour l'administrer préalablement à des souris traitées par l'apomorphine à 0.125 mg/kg. Les résultats de cette expérience sont présentés dans la figure 8.

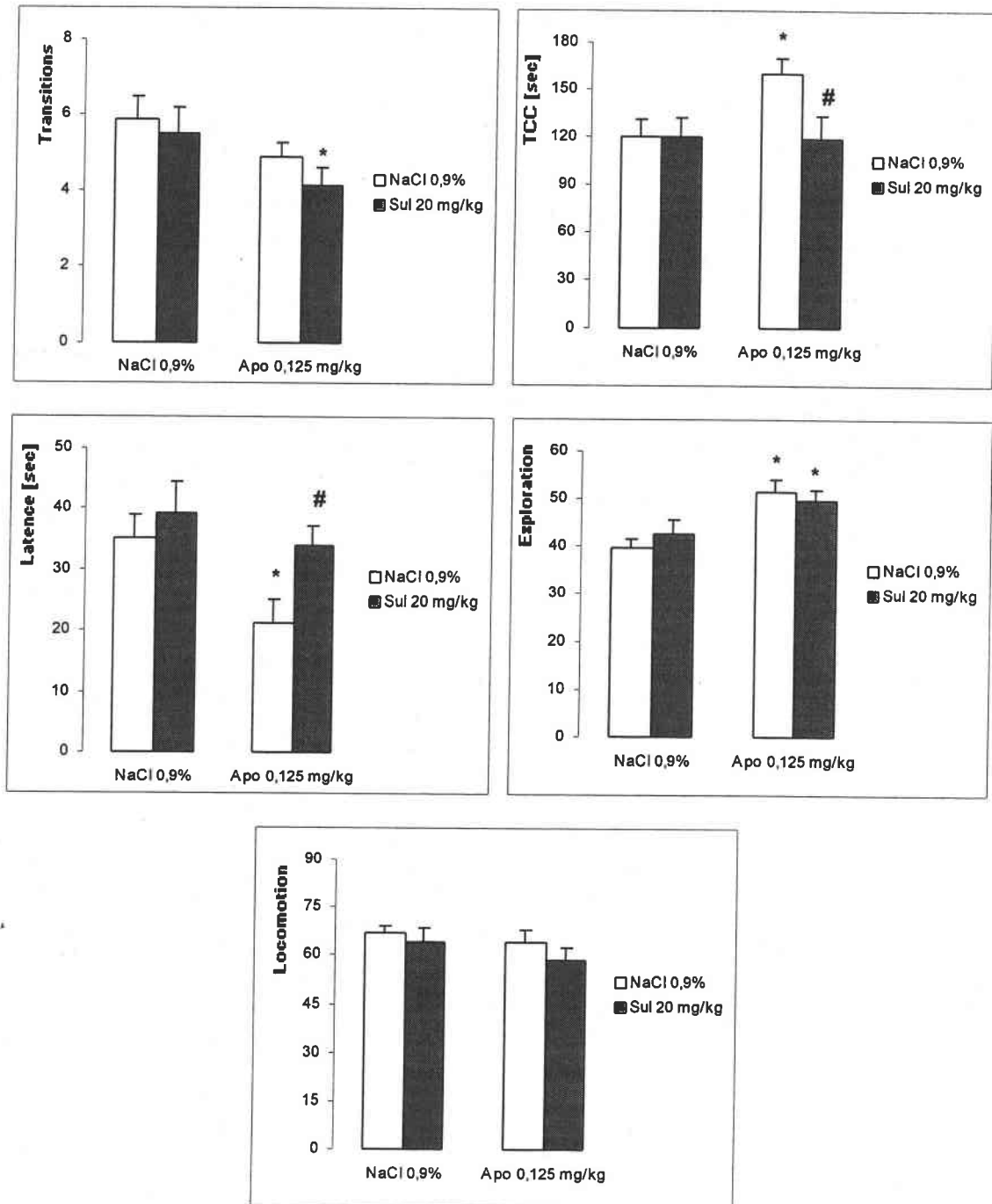


Fig. 8: Effets du sulpiride (Sul: 20 mg/kg) sur les comportements induits par l'apomorphine (Apo : 0.125 mg/kg) dans le test de la chambre claire-obscur. N=10; * p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% ; # p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine.

La Fig. 8 montre que le sulpiride n'induit aucun effet significatif sur la légère réduction des transitions de la souris induite par l'apomorphine. Cependant, l'association de ces deux substances induit une réduction des transitions comparées à celles effectuées par les souris témoins. La dose 20 mg/kg du sulpiride s'oppose significativement à l'augmentation, induite par l'apomorphine, du temps passé dans le compartiment éclairé. Cette figure montre aussi que le sulpiride antagonise la réduction de la latence induite par l'apomorphine 0.125 mg/kg. Par contre, le sulpiride ne montre aucun effet significatif sur l'exploration du compartiment éclairé induite par l'apomorphine. L'association du sulpiride 20 mg/kg et de l'apomorphine 0.125 mg/kg n'induit aucun effet significatif sur le nombre de cases traversées par la souris.

3-3) Test du labyrinthe en Y

Les doses 5 mg/kg (dose inactive) et 20 mg/kg (dose active) du sulpiride sur le pourcentage d'alternance ont été administrés préalablement à l'injection des souris par l'apomorphine à 0.5 et 1 mg/kg. Les résultats de cette expérience sont présentés dans la fig. 9.

La Fig. 9a montre que la dose 5 mg/kg du sulpiride antagonise l'augmentation du pourcentage d'alternance induite par 0.5 mg/kg d'apomorphine alors qu'elle n'affecte plus celle induite par 1 mg/kg d'apomorphine. L'association des dose 20 mg/kg du sulpiride et 1 mg/kg d'apomorphine aboutit à une suppression des effets de ces deux substances administrés séparément. Cette figure montre également que l'association des doses 20 mg/kg du sulpiride et 0.5 mg/kg d'apomorphine aboutit à une conversion de l'augmentation du pourcentage d'alternance en une diminution de ce pourcentage. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par le sulpiride $F(2,81) = 5.427$, $p < 0.0061$; un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,81) = 17.644$, $p < 0.0001$ et une interaction entre le sulpiride et l'apomorphine dans la modulation du pourcentage d'alternance de la souris $F(4,81) = 12.688$, $p < 0.0001$.

Le sulpiride n'affecte pas la réponse de l'apomorphine 0.5 mg/kg sur le nombre de bras visités, par contre, il antagonise d'une manière dose-dépendante la réduction du nombre de bras visités induite par 1 mg/kg d'apomorphine (Fig. 9b). L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par le sulpiride $F(2,81) = 20.943$, $p < 0.0001$; un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,81) = 146$, $p < 0.0001$ et une interaction entre le sulpiride et l'apomorphine dans la modulation de ce paramètre comportemental chez la souris $F(4,81) = 22.941$, $p < 0.0001$.

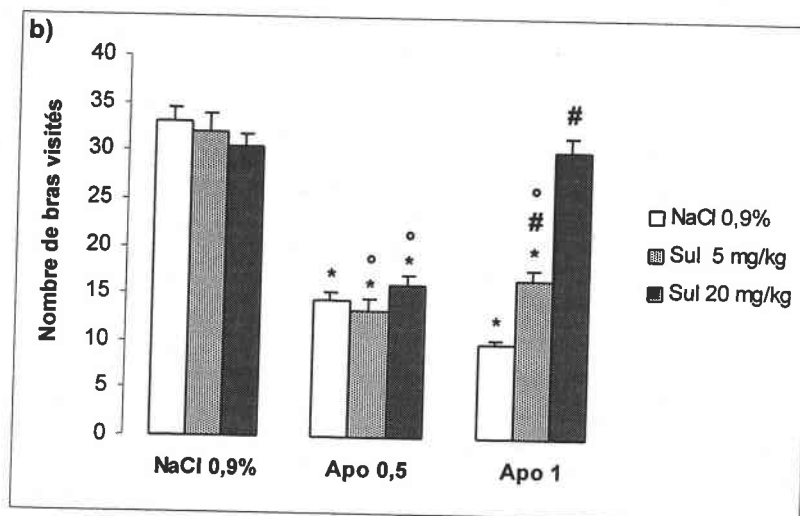
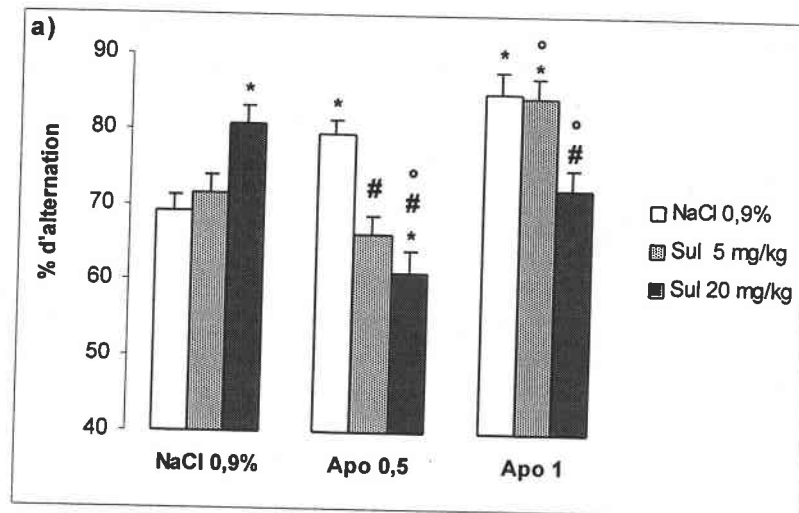


Fig. 9: Effets du sulpiride (Sul: 5 et 20 mg/kg) vis à vis des changements induits par l'apomorphine (Apo: 0.5 et 1 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez la souris. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9%

4) Discussion et conclusion:

Les résultats montrent que la stimulation des récepteurs dopaminergiques par l'apomorphine induit une diminution dose-dépendante de l'activité locomotrice de la souris dans le test de l'exploration libre. Ce résultat peut paraître contradictoire à l'effet stimulant et bien connu des agonistes dopaminergiques directs tels que l'apomorphine ou le quinpirole ou l'agoniste dopaminergique indirect, amphétamine (Puech *et al.*, 1978; Fray *et al.*, 1980; Offermeier & Van Rooyen, 1986). Cette contradiction peut être liée aux faibles doses d'apomorphine utilisées dans notre expérience. En effet, Cabib & Puglisi-Allegra (1985) ont montré que l'apomorphine, à des doses semblables à celles utilisées dans notre expérience, induisait une réduction de l'activité locomotrice chez deux lignées de souris (DBA/2 et BALB/C). D'autres travaux ont montré que l'apomorphine possède un effet biphasique sur l'activité locomotrice: Inhibition à faibles doses et stimulation à fortes doses (Imperato *et al.*, 1988; Svensson *et al.*, 1994a; Fink-Jensen *et al.*, 1998). Costall *et al.* (1981) ont proposé que l'inhibition de l'activité locomotrice par des agonistes dopaminergiques soit due à une stimulation des récepteurs dopaminergiques présynaptiques qui provoque une réduction de la dopamine au niveau des récepteurs postsynaptiques, et que la stimulation de l'activité locomotrice par des agonistes dopaminergiques soit due à une interaction avec les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. Ceci a été confirmé par Svensson *et al.* (1994a) qui ont montré une corrélation étroite entre les doses d'apomorphine et du quinpirole qui réduisent l'activité locomotrice et les doses qui réduisent la synthèse et la libération de la dopamine. Sur le plan expérimental, nous avons constaté une difficulté des souris traitées par l'apomorphine à initier leurs mouvements qui pourrait résulter de cette réduction de la synthèse et de la libération de la dopamine. Cette perturbation pourrait ressembler à l'akinésie rencontrée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

En accord avec d'autres travaux (Ogren *et al.*, 1986; Ferrari & Guiliani, 1995), nos résultats montrent aussi que l'administration du sulpiride (blocage des récepteurs dopaminergiques) provoque à forte dose (50 mg/kg) une réduction de l'activité locomotrice.

Les résultats concernant l'association du sulpiride et de l'apomorphine ont montré que la dose 10 mg/kg du sulpiride, qui n'a aucun effet significatif sur l'activité locomotrice chez les souris témoins, n'affecte pas l'hypolocomotion induite par l'apomorphine alors que la dose efficace du sulpiride chez les souris témoins (50 mg/kg) potentialise la réduction de l'activité

locomotrice induite par l'apomorphine. La potentialisation par le sulpiride (forte dose) de l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice pourrait être expliquée par un effet synergique entre le blocage postsynaptique (sulpiride) et l'inhibition présynaptique (apomorphine) de la transmission dopaminergique aboutissant par conséquent à une exacerbation de la réduction de l'activité locomotrice.

Les résultats montrent aussi que l'apomorphine induit une diminution dose-dépendante du nombre de redressements et que le sulpiride, à forte dose, réduit aussi ce comportement. En plus, le sulpiride n'a montré aucun antagonisme vis à vis de l'effet de l'apomorphine sur le nombre de redressements de la souris. Par contre, à forte dose (50 mg/kg), le sulpiride potentialise l'effet de l'apomorphine sur le nombre de redressements chez la souris. L'hypothèse du double blocage de la transmission dopaminergique, citée dans le cas de l'activité locomotrice, pourrait également expliquer ce résultat.

Concernant l'activité exploratoire, les résultats montrent que l'apomorphine réduit l'exploration du compartiment nouveau du test de l'exploration libre. L'effet est significatif seulement à forte dose (0.25 mg/kg). L'effet de l'apomorphine sur l'activité exploratoire est indépendant de son effet sur l'activité motrice de l'animal puisque les doses 0.0625 et 0.125 mg/kg d'apomorphine qui réduisent l'activité locomotrice et 0.125 mg/kg qui réduisent à la fois l'activité locomotrice et les redressements de l'animal, n'affectent pas ce paramètre comportemental chez la souris. Ces résultats sont en accord avec d'autres travaux (Stahle & Ungerstedt, 1986, 1989) qui ont montré que l'administration de l'apomorphine à faibles doses induisait une diminution de l'activité exploratoire dans le test de la planche à trous. Cet effet est le résultat de la stimulation des récepteurs présynaptiques par l'apomorphine comme il a été suggéré par ces auteurs. La réduction de l'activité exploratoire induite par l'apomorphine pourrait être due à l'implication du système dopaminergique dans les comportements liés à l'anxiété/crainte (Ray *et al.*, 1988; Asin *et al.*, 1989; Wadenberg *et al.*, 1990; Salamone *et al.*, 1994). Nous verrons plus loin que cette dose d'apomorphine posséderait un effet anxiogénique dans le test de la chambre claire-obscur.

Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 par le sulpiride, aux doses utilisées, n'affecte pas le comportement exploratoire de la souris dans le test de l'exploration libre. En plus, le blocage de ces récepteurs par une forte dose du sulpiride (50 mg/kg) n'affecte pas non plus la réduction de l'activité exploratoire induite par 0.25 mg/kg d'apomorphine. Cependant, le prétraitement par 10 mg/kg du sulpiride aboutit à une augmentation de l'activité exploratoire

des souris traités par l'apomorphine. D'une autre manière, l'apomorphine induirait un état de neurotransmission nécessaire à la production de l'effet du sulpiride. Ceci suggère que le rôle des récepteurs dopaminergiques D2 dans le comportement exploratoire puisse dépendre de l'état de neurotransmission dopaminergique, modifiée dans ce cas par l'action de l'apomorphine. L'action présynaptique de l'apomorphine (diminution de la synthèse et de la libération de la dopamine) et son effet sur la neurotransmission dopaminergique serait en faveur d'une augmentation de la neurotransmission cholinergique. En effet, la libération de l'acétylcholine au niveau du striatum est sous un contrôle dopaminergique stimulateur via les récepteurs dopaminergiques D1 et inhibiteur via les récepteurs dopaminergiques D2 (Ajima *et al.*, 1990; Damsa *et al.*, 1990; Zocchi & Pert, 1993; Ikarashi *et al.*, 1997). Ces auteurs ont montré que l'activation des récepteurs dopaminergiques D2 inhibe alors que le blocage de ces récepteurs par des antagonistes dopaminergiques D2 tels que le sulpiride stimule la libération de l'acétylcholine au niveau du striatum. L'étude menée par Ikarashi *et al.* (1997) démontre également que la diminution du niveau de la dopamine endogène au niveau du striatum (par la 6-hydroxydopamine) aboutit à une augmentation de la libération de l'acétylcholine dans le striatum. Plusieurs travaux ont montré que le blocage de la transmission cholinergique par des antagonistes cholinergiques (atropine ou scopolamine) induit un effet anxiogène chez le rat et la souris (Rodgers & Cole, 1995; Smythe *et al.*, 1996, 1998). Ces auteurs suggèrent que la neurotransmission cholinergique permette à l'animal de faire face, et d'avoir une réponse appropriée, à un environnement non familier. Ainsi, l'action conjointe de l'apomorphine et du sulpiride permettrait de lever l'inhibition exercée par le système dopaminergique sur le système cholinergique qui favoriserait, par conséquent, l'activité exploratoire chez la souris.

Dans le test de la chambre claire-obscur, les résultats montrent que les effets de l'apomorphine sur les comportements liés à l'anxiété dépendent de sa dose: à faible dose (0.125 mg/kg), l'apomorphine induit une diminution de la latence et une augmentation du temps passé dans le compartiment éclairé ainsi qu'une augmentation de l'exploration de ce compartiment. Ce résultat suggère un effet anxiolytic-like de l'apomorphine. Par contre, l'apomorphine à 0.25 mg/kg induit plutôt une réduction des transitions et du temps passé dans le compartiment éclairé. Ce dernier effet paraît refléter une propriété anxiogenic-like de l'apomorphine. Cependant, cette interprétation doit être prise avec précaution à cause de l'effet inhibiteur de cette même dose de l'apomorphine sur l'activité locomotrice. En plus, cette dose d'apomorphine (0.25 mg/kg) n'affecte ni la latence ni l'exploration du compartiment éclairé. Par contre, le profil anxiolytic-like de l'apomorphine observé aux

faibles doses ne peut être réfuté par de tel argument car ces doses n'affectent pas l'activité locomotrice. Ces résultats sont en accord avec les travaux réalisés par Bartoszyk *et al.* (1998) montrant que plusieurs agonistes dopaminergiques parmi lesquels, l'apomorphine, inhibent à faibles doses les vocalisations ultrasoniques chez le rat et suggère que les autorécepteurs dopaminergiques soient impliqués dans ce profil anxiolytic-like. Rogers *et al.* (2000) ont également montré que l'agoniste dopaminergique ronipirole produit des effets anxiolytic-like chez la souris, le rat et l'ouistiti.

Nos résultats montrent aussi que les seuls effets notables du sulpiride sur le comportement de la souris dans le test de la chambre claire-obscur sont ceux observés à 10 mg/kg et particulièrement la réduction de la latence et l'augmentation de l'exploration du compartiment éclairé. Cette même dose du sulpiride ne produit aucun effet significatif sur l'activité locomotrice des souris. Ce résultat serait en accord avec les travaux réalisés par Costall *et al.* (1989) démontrant que le sulpiride s'opposait à la réduction, par la lumière, de l'activité dans le compartiment éclairé. Ce pendant, l'étude réalisé par Timothy *et al.* (1998) montre que le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 par le raclopride augmente plutôt l'anxiété chez le rat dans le test de la chambre claire-obscur.

L'administration préalable du sulpiride à 20 mg/kg (dose n'ayant pas d'effets sur les différents comportements chez les souris témoins) sur l'effet anxiolytic-like induit par l'apomorphine à 0.125 mg/kg montre que le sulpiride antagonise l'effet anxiolytic-like induit par l'apomorphine 0.125 mg/kg et plus particulièrement la réduction de la latence et l'augmentation du temps passé dans le compartiment éclairé induites par l'apomorphine. Ceci indique que les récepteurs dopaminergiques D2 sont impliqués dans les comportements liés à l'anxiété.

Dans le test du labyrinthe en Y, les résultats montrent que la stimulation des récepteurs dopaminergiques par l'apomorphine améliore le comportement d'alternance chez la souris dans le test du labyrinthe en Y. Cet effet est observé à fortes doses d'apomorphine (0.5 et 1 mg/kg) qui sont considérées comme des doses postsynaptiques (Castro *et al.*, 1985). Ce résultat sont en accord avec d'autres travaux qui ont montré que les agonistes dopaminergiques amélioreraient les performances de l'animal dans plusieurs tests de mémoire (Packard & White, 1989; Castellano *et al.*, 1991; Strupp *et al.*, 1991; Gasbarri *et al.*, 1993; Packard & McGaugh, 1994). L'effet de l'apomorphine sur le comportement d'alternance est indépendant de son effet sur l'activité locomotrice de l'animal puisque les doses 0.125 et 0.25 mg/kg de l'apomorphine réduisent l'activité locomotrice de la souris sans affecter la mémoire

de la souris. Cependant, les résultats montrent aussi que le sulpiride, en absence de tout effet significatif sur l'activité locomotrice, améliore aussi, à 20 mg/kg, la mémoire de la souris. Ce résultat obtenu avec le sulpiride semble contradictoire avec l'effet bien connu des antagonistes dopaminergiques qui dégradent la mémoire (Castellano *et al.*, 1991; Ploeger *et al.*, 1992). Cependant, Setlow & McGaugh (2000) ont démontré que le sulpiride augmentait, comme les agonistes dopaminergiques, la consolidation de la mémoire chez les rats dans le test de la piscine de Morris. Ces auteurs ont suggéré un mécanisme présynaptique de l'effet du sulpiride sur la consolidation de la mémoire. En effet, des travaux ont montré que l'administration du sulpiride provoque une augmentation de la libération de la dopamine au niveau du striatum à travers un blocage des récepteurs présynaptiques inhibiteurs (Moghaddam & Bunney, 1990; Westerink *et al.*, 1990). Ceci a pour conséquence une augmentation de la neurotransmission dopaminergique qui serait responsable de l'amélioration de la mémoire chez les souris traitées par le sulpiride.

L'effet du sulpiride sur la mémoire peut également être expliqué par son action sur les neurones cholinergiques puisque l'administration du sulpiride provoque également une libération de l'acétylcholine au niveau du striatum (Bertorelli & Consolo, 1990; Imperato *et al.*, 1994). Laquelle acétylcholine est impliquée dans les processus de l'apprentissage et de la mémoire. Ces mécanismes dopaminergique et cholinergique de l'action du sulpiride sont confortés par d'autres études qui ont montré que des microinjections d'agonistes dopaminergiques et cholinergiques au niveau du striatum augmente la consolidation de la mémoire (Prado-Alcalá *et al.*, 1985; Packard & White, 1991).

L'association des deux traitements (sulpiride et apomorphine) montre un résultat quelque peu paradoxal dans la mesure où, injectées seules, ces deux substances améliorent les performances alors qu'en association elles convertissent l'amélioration de la mémoire en une dégradation de la mémoire (cas du sulpiride 20 + apomorphine 0.5). Une des hypothèses pouvant expliquer ce paradoxe est le fait qu'en association, ces deux substances aboutiraient à une hyperactivation du système dopaminergique, laquelle hyperactivation serait néfaste pour la mémoire. Cette hypothèse serait conforté par d'autres travaux qui ont montré qu'une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques au niveau du cortex préfrontal induit une dégradation de la mémoire de travail spatiale chez le rat et le singe (Murphy *et al.*, 1996). Cependant, nos résultats montrent aussi que l'effet de l'association du sulpiride 20 mg/kg et de l'apomorphine 1 mg/kg ne dégrade pas la mémoire, à la différence de l'association du sulpiride 20 mg/kg et de l'apomorphine 0.5 mg/kg. Ceci ne semble pas conforter l'hypothèse précitée.

IV-1-2) Implications des systèmes opioïdiques

Les agents opioïdiques, morphine et naloxone, ont été administrés à la fois seules et en association. Leurs effets, comme dans le cas des systèmes dopaminergiques, ont été évalués dans le test de l'exploration libre, le test de la chambre claire-obscur et le test du labyrinthe en Y.

1) Effets de la morphine

Les effets de trois doses de morphine (1, 5 et 10 mg/kg) ont été évalués dans les tests de l'exploration libre et de la chambre claire-obscur alors que dans le test du labyrinthe en Y, nous avons testé quatre doses de morphine: 1, 2.5, 5 et 10 mg/kg. Les résultats de ces expériences sont illustrés dans les figures 10, 11 et 12.

1-1) Test de l'exploration libre

Comme le montre la Fig. 10, la morphine induit un effet biphasique sur l'activité locomotrice de la souris. En effet, à 1 mg/kg, elle augmente alors qu'à 10 mg/kg, elle réduit significativement cette locomotion; la dose intermédiaire (5mg/kg) n'induit aucun effet significatif. L'ANOVA à un facteur montre un effet significatif de la morphine sur l'activité locomotrice $F(3,42) = 45.831$ $p < 0.0001$. Cette figure montre aussi que la morphine réduit d'une manière dose-dépendante le nombre de redressements de la souris. Cet effet est significatif à 5 et à 10 mg/kg de la morphine. La plus faible dose de la morphine (1 mg/kg) ne possède aucun effet sur ce paramètre comportemental. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de la morphine sur le nombre de redressements $F(3,42) = 161.561$ $p < 0.0001$. La morphine induit également une réduction de l'exploration du compartiment nouveau du test de l'exploration libre. Cet effet n'est significatif qu'à partir de 5 mg/kg de morphine. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de la morphine sur l'activité exploratoire $F(3,42) = 88.185$ $p < 0.0001$.

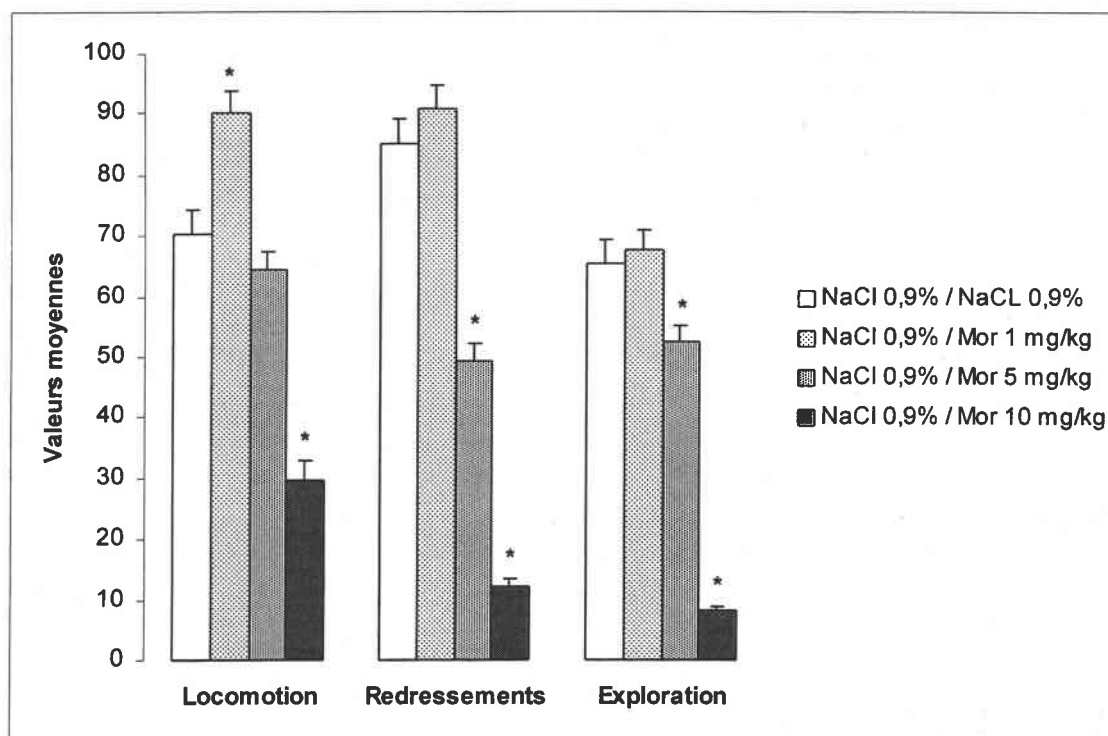


Fig. 10: Effets de la morphine (Mor: 1, 5 et 10 mg/kg) sur l'activité locomotrice, le nombre de redressements et l'activité exploratoire (indice2) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=10-13; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%.

1-2) Test de la chambre claire-obscur

La Fig. 11 montre que la morphine, 1 mg/kg, provoque une légère augmentation, non significative, des transitions alors qu'à 5 et 10 mg/kg, elle provoque une réduction significative de ces transitions. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de la morphine sur les transitions de la souris $F(3,32) = 15.297$ $p < 0.0001$. L'effet de la morphine sur la latence paraît dépendre de sa dose: une diminution à 1 mg/kg et une augmentation à 10 mg/kg de la morphine. La dose de 5 mg/kg ne possède aucun à cet égard. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de la morphine sur ce paramètre $F(3,32) = 39.945$ $p < 0.0001$. La morphine induit aussi une réduction dose-dépendante du temps passé dans le compartiment éclairé. L'effet est significatif à 5 et 10 mg/kg. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de la morphine sur ce paramètre $F(3,32) = 13.833$ $p < 0.0001$. Cette figure montre aussi que l'exploration du compartiment éclairé est réduite significativement par la morphine aux doses de 5 et 10 mg/kg. A la dose de 1mg/kg, de morphine induit par contre une légère augmentation (non significative) de l'activité exploratoire. L'ANOVA à un facteur

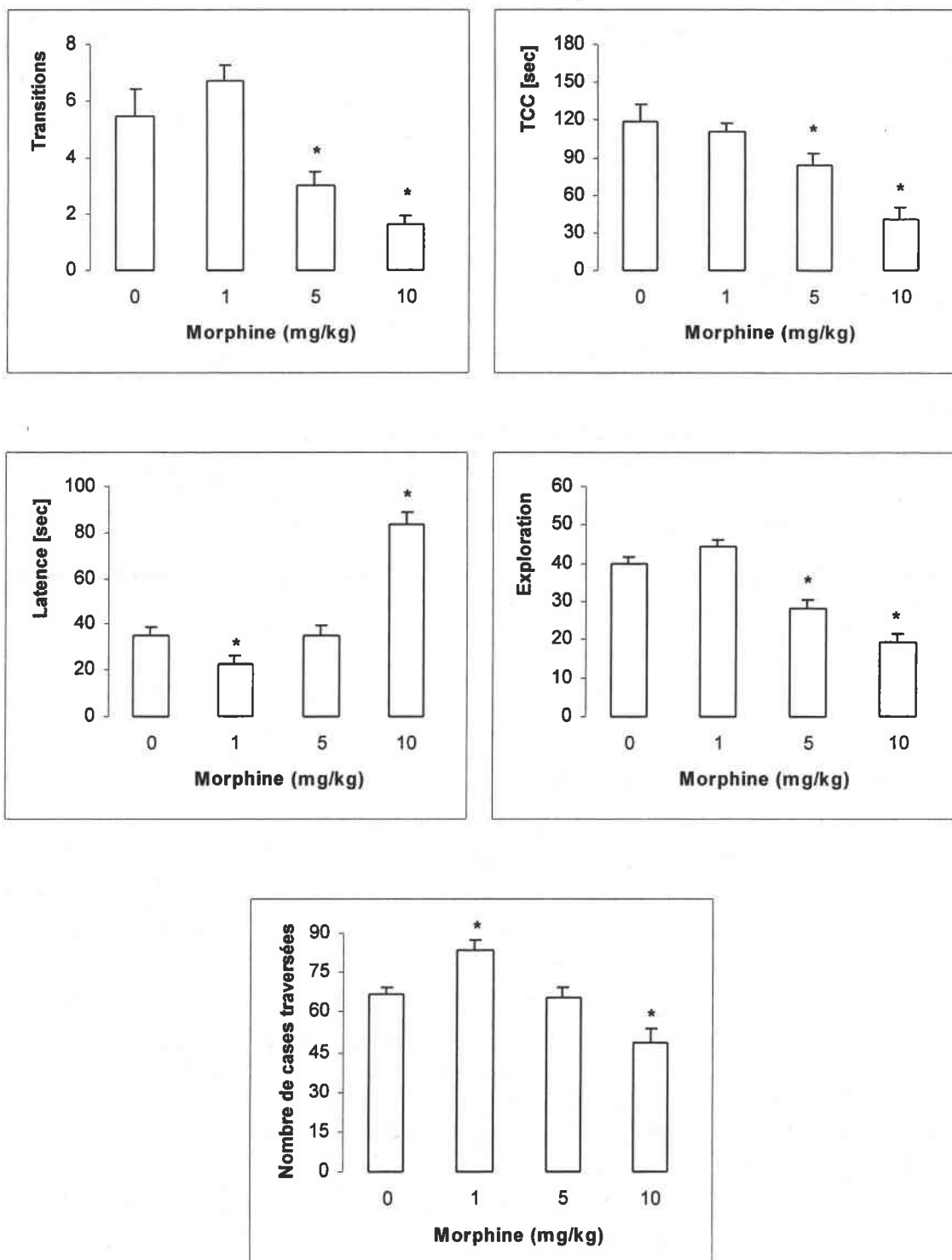


Fig. 11: Effets de la morphine sur le comportement de la souris dans le test de la chambre claire-obscur. N=9; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%.

révèle un effet significatif de la morphine sur l'activité exploratoire $F(3,32) = 17.071$ $p < 0.0001$. La morphine à faible dose (1 mg/kg) provoque une augmentation du nombre de cases traversées alors qu'à forte dose (10 mg/kg), elle induit une réduction significative de ce paramètre comportemental. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de la morphine sur ce paramètre $F(3,32) = 11.324$ $p < 0.0001$.

1-3) Test du labyrinthe en Y

La Fig. 12a montre que la morphine provoque une diminution du pourcentage d'alternance chez la souris. Cet effet est observé à partir de 2.5 mg/kg. Les effets induits par 5, 10 mg/kg de morphine sont presque similaires. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de la morphine sur ce paramètre $F(4,45) = 8.756$, $p < 0.0001$.

Comme le montre la Fig. 12b, la morphine provoque une augmentation du nombre de bras visités par l'animal. Cet effet est observé uniquement à 10 mg/kg de morphine, les autres doses n'affectent pas ce paramètre. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif de la morphine sur le nombre de bras visités $F(4,45) = 9.711$, $p < 0.0001$.

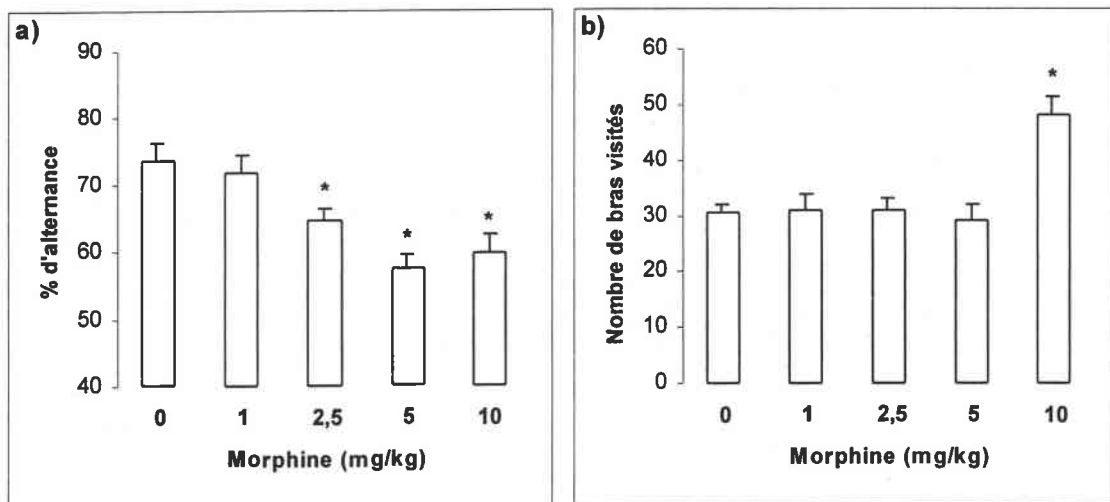


Fig.12: Effets de la morphine sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez la souris dans le test du labyrinthe en Y. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris non traitées par la morphine.

2) Effets de la naloxone

Les effets de la naloxone dans le test de l'exploration libre, le test de la chambre claire-obscur et le test du labyrinthe en Y sont illustrés respectivement sur les figures 13, 14 et 15. Différentes doses de la naloxone ont été utilisées: 2, 10 et 50 mg/kg dans les tests de l'exploration libre et de la chambre claire-obscur. 2, 5, 10 et 50 mg/kg de la naloxone dans le test du labyrinthe en Y.

2-1) Test de l'exploration libre

La Fig. 13 montre que la naloxone, à 10 et 50 mg/kg, réduit d'une manière significative l'activité locomotrice et les redressements de la souris. La plus faible dose de la naloxone (2 mg/kg) n'affecte pas ces deux activités. L'ANOVA à un facteur révèle des effets significatifs de la naloxone sur l'activité locomotrice $F(3,42) = 7.535$ $p < 0.0004$ et sur les redressements $F(3,42) = 10.289$ $p < 0.0001$. Par contre, seule la plus forte dose de la naloxone (50 mg/kg) est efficace sur l'activité exploratoire. A la différence de son effet réducteur sur l'activité locomotrice et les redressements, cette dose de la naloxone induit une augmentation de l'activité exploratoire chez la souris. L'ANOVA à un facteur montre un effet significatif de la naloxone sur l'activité exploratoire $F(3,42) = 3.395$ $p < 0.0275$.

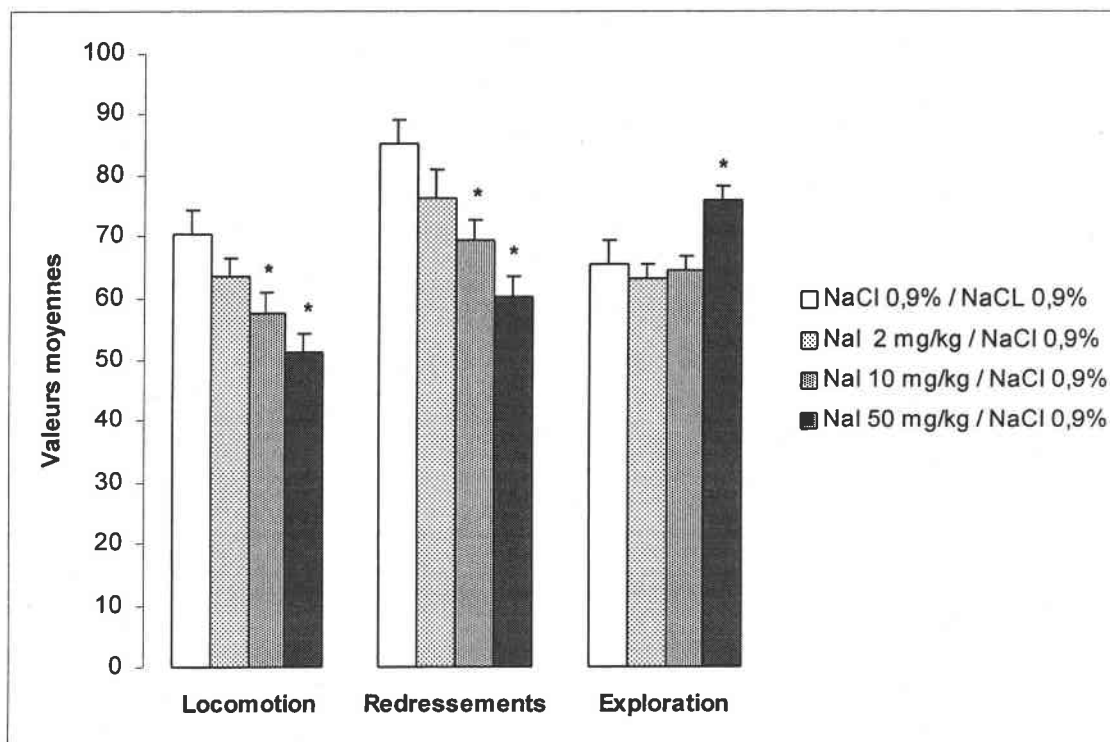


Fig. 13: Effets de la naloxone (Nal: 2, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité locomotrice, le nombre de redressements et l'activité exploratoire (indice2) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=10-13; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%.

2-2) Test de la chambre claire-obscur

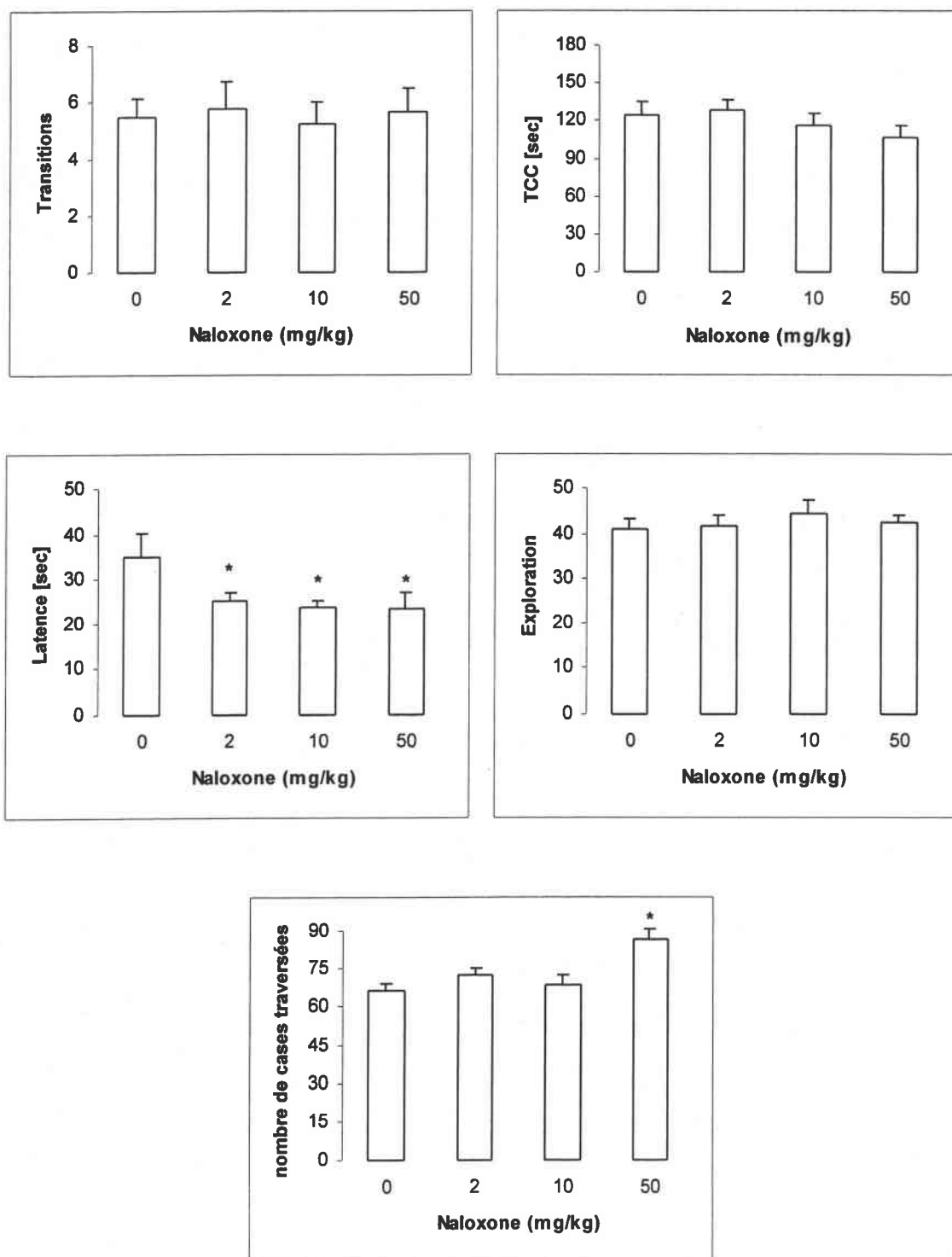


Fig. 14: Effets de la naloxone sur le comportement de la souris dans le test de la chambre claire-obscur. N=9; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%.

La Fig. 14 montre que la naloxone n'induit pas d'effets significatifs concernant la majorité des paramètres comportementaux relevés dans le test de la chambre claire-obscur. Les seuls effets notables de la naloxone sont observés au niveau de la latence qui est réduite significativement, mais d'une manière équivalente, par les trois doses utilisées. On note aussi une augmentation de l'activité locomotrice de la souris à forte dose de la naloxone (50 mg/kg). L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du traitement par la naloxone sur l'activité locomotrice [$F(3,32) = 8.233$ $p < 0.0004$] par contre, l'ANOVA ne déce le pas d'effets significatifs de la naloxone sur les autres paramètres comportementaux [transitions : $F(3,32) = 0.058$ $p < 0.9814$; latence: $F(3,32) = 2.869$ $p < 0.0542$; temps passé dans le compartiment éclairé : $F(3,32) = 0.894$ $p < 0.4563$ et exploration : $F(3,32) = 0.483$ $p < 0.6967$].

2-3) Test du labyrinthe en Y

Les Fig. 15a et b montrent que la naloxone ne produit aucun effet significatif sur le pourcentage d'alternance. L'ANOVA à un facteur ne révèle pas d'effet significatif de la naloxone sur le pourcentage d'alternance $F(4,45) = 1.120$, $p < 0.3590$. Les résultats montrent aussi que les différentes doses de la naloxone n'affectent pas significativement le nombre de bras visités par la souris (Fig. 15b). L'ANOVA à un facteur ne révèle pas d'effet significatif de la naloxone sur ce paramètre $F(4,45) = 1.283$, $p < 0.2910$.

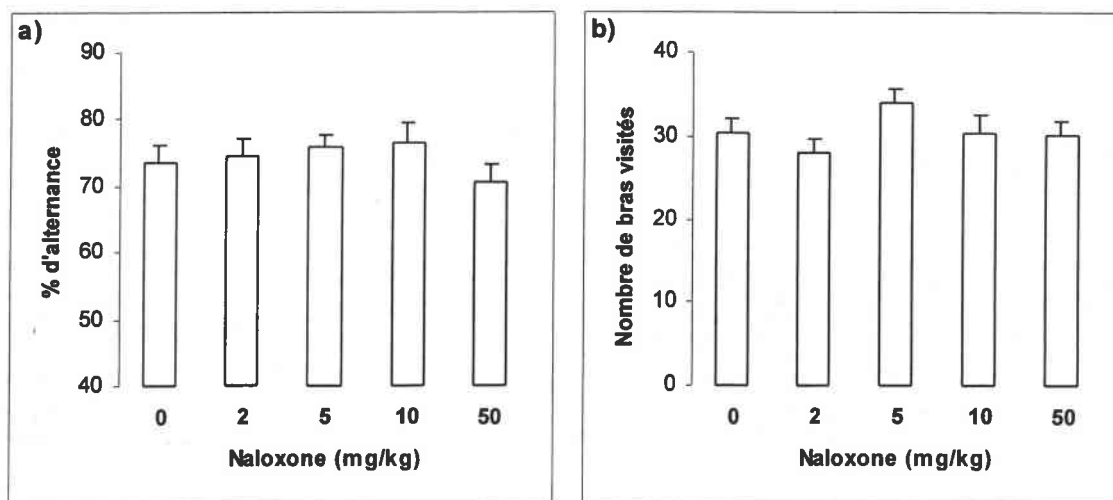


Fig.15: Effets de la naloxone sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez la souris dans le test du labyrinthe en Y. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris non traitées par la naloxone.

3) Effets de l'association de la naloxone et de la morphine

3-1) Test de l'exploration libre

Au cours de cette expérience, les souris ont été traitées par la naloxone (2 et 10 mg/kg) préalablement à l'injection de la morphine (5 et 10 mg/kg). Les résultats de cette expérience sont représentés dans les figures 16a, b et c.

La Fig. 16a montre que la naloxone (2 et 10 mg/kg) n'induit aucun effet significatif sur la légère baisse de l'activité locomotrice induite par la morphine 5 mg/kg. Par contre, elle s'oppose significativement à l'effet de la morphine 10 mg/kg sur l'activité locomotrice. L'effet de la dose 10 mg/kg de la naloxone, dans ce cas, ne diffère pas statistiquement de son effet propre chez les souris témoins. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet non significatif du prétraitement par la naloxone $F(2,79) = 1.332$, $p < 0.2698$; un effet significatif du traitement par la morphine $F(2,79) = 39.398$, $p < 0.0001$ et une interaction entre les deux facteurs $F(4,79) = 11.843$, $p < 0.0001$.

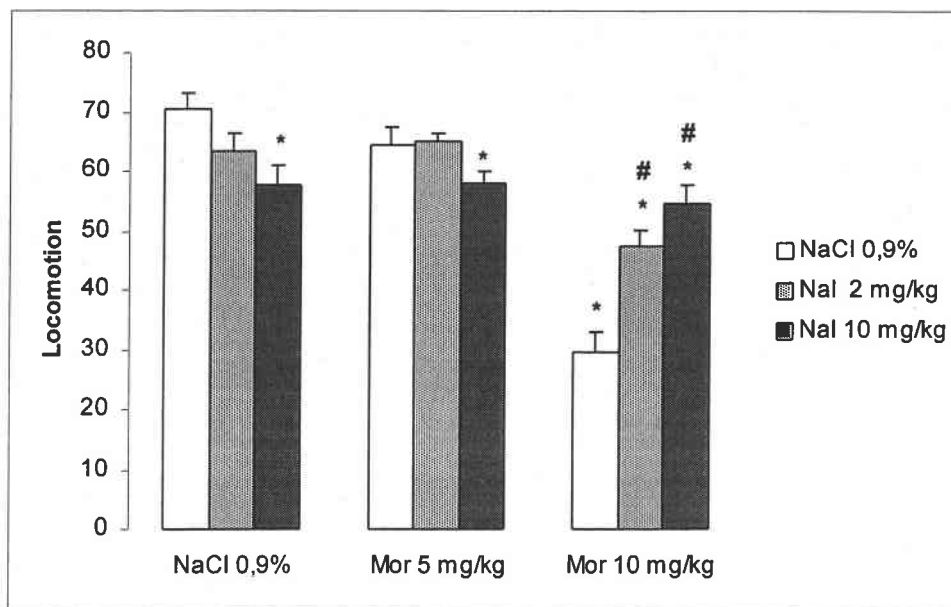


Fig. 16a: Effets de la naloxone (Nal: 2 et 10 mg/kg) sur l'activité locomotrice induite par la morphine (Mor: 5 et 10 mg/kg) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9-10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine.

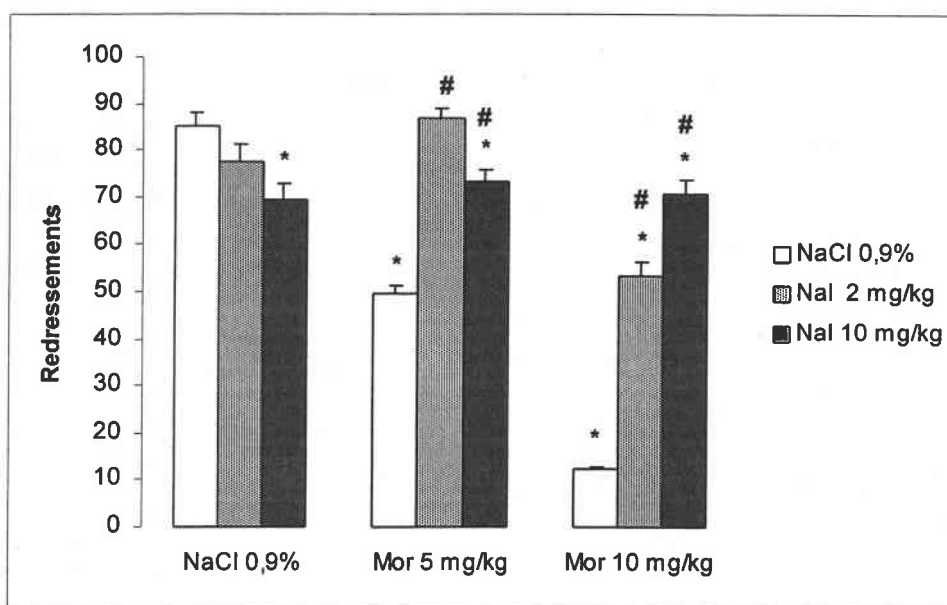


Fig. 16b: Effets de la naloxone (Nal: 2 et 10 mg/kg) sur le nombre de redressements induits par la morphine (Mor: 5 et 10 mg/kg) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9-10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9%.

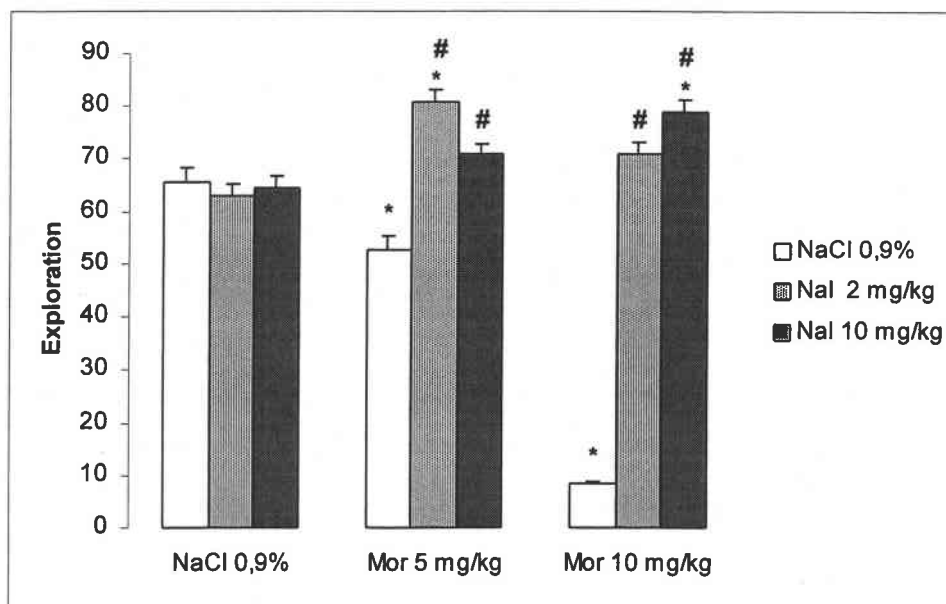


Fig. 16c: Effets de la naloxone (Nal: 2 et 10 mg/kg) sur l'activité exploratoire induite par la morphine (Mor: 5 et 10 mg/kg) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9-10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine.

La Fig. 16b montre aussi que la naloxone antagonise les réductions du nombre de redressements induites par la morphine 5 et 10 mg/kg. Les effets de la naloxone 10 mg/kg en association avec les deux doses de la morphine ne diffèrent pas significativement de l'effet de cette même dose de la naloxone chez les souris témoins. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par la naloxone $F(2,79) = 55.972$, $p < 0.0001$; un effet significatif du traitement par la morphine $F(2,79) = 77.663$, $p < 0.0001$ et une interaction entre les deux facteurs $F(4,79) = 44.256$, $p < 0.0001$.

La Fig. 16c montre que les réductions de l'activité exploratoire enregistrées chez les souris traitées par la morphine 5 et 10 mg/kg sont antagonisées par le prétraitement par la naloxone. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par la naloxone $F(2,79) = 139$, $p < 0.0001$; un effet significatif du traitement par la morphine $F(2,79) = 27.571$, $p < 0.0001$ et une interaction entre les deux facteurs $F(4,79) = 66.238$, $p < 0.0001$.

3-2) Test de la chambre claire-obscur

Au cours de cette expérience, les souris ont été traitées par la naloxone (2 mg/kg) préalablement à l'injection de la morphine (5 mg/kg). Les résultats de cette expérience sont représentés dans la figure 17.

Cette figure montre que le prétraitement des souris par la naloxone antagonise significativement les réductions, induites par la morphine, des transitions, du temps passé dans le compartiment éclairé et de son exploration. L'effet du traitement combiné de la naloxone et de la morphine sur le temps de latence de la première visite du compartiment éclairé montre que la morphine s'oppose à la réduction de ce paramètre induite par la dose 2 mg/kg de la naloxone. Cette figure montre aussi que l'association de la naloxone et de la morphine, aux doses utilisées, n'affecte pas l'activité locomotrice des souris.

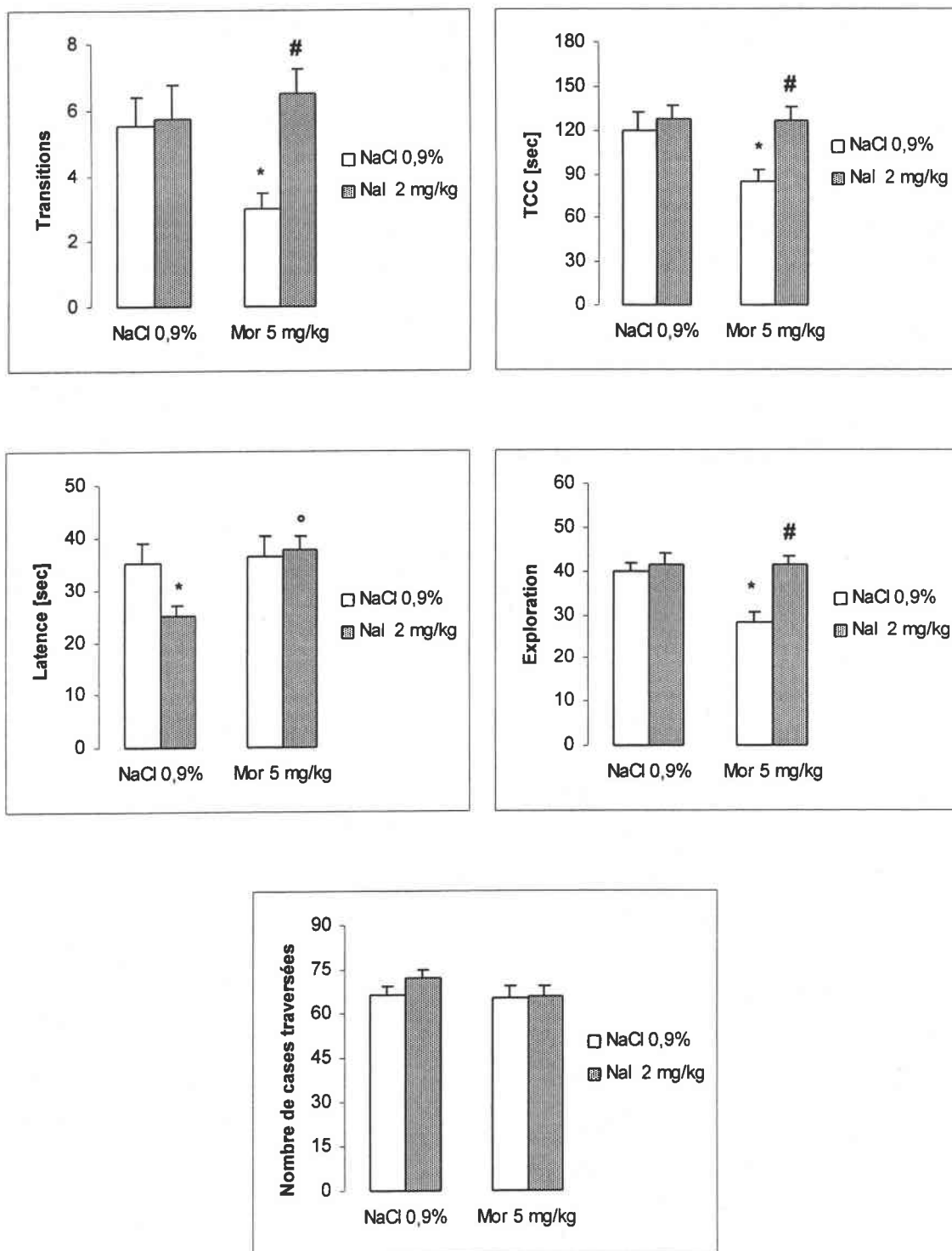


Fig. 17: Effets de la naloxone (Nal: 2 mg/kg) sur les comportements induits par la morphine (Mor 5 mg/kg) dans le test de la chambre claire-obscur. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9%.

3-3) Test du labyrinthe en Y

Au cours de cette expérience, les souris ont été traitées par la naloxone (2 et 5 mg/kg) préalablement à l'injection de la morphine (5 mg/kg). Les résultats de cette expérience sont représentés dans les figures 18a et b.

La Fig. 18a montre que la naloxone s'oppose, d'une manière dose-dépendante, à la diminution du pourcentage d'alternance induite par la morphine 5 mg/kg. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par la naloxone $F(2,54) = 6.215$, $p < 0.0037$; un effet significatif du traitement par la morphine $F(1,54) = 22.796$, $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(2,54) = 3.372$, $p < 0.0417$. L'association de la naloxone et de la morphine ne provoque aucun effet significatif sur le nombre de bras visités (Fig. 18b). [naloxone: $F(2,54) = 1.923$, $p < 0.1560$; morphine : $F(1,54) = 0.012$, $p < 0.9135$; naloxone X morphine : $F(2,54) = 1.272$, $p < 0.2886$].

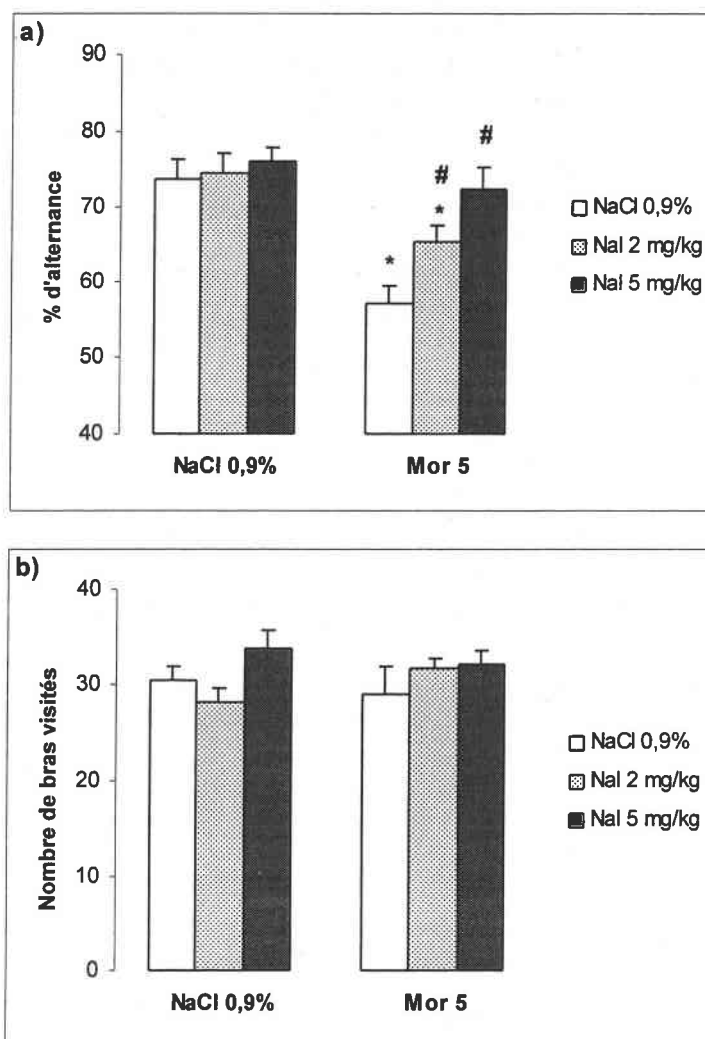


Fig. 18: Effets de la naloxone (Nal: 2 et 5 mg/kg) vis à vis des changements induits par la morphine (Mor: 5 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez la souris. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine.

4) Discussion et conclusion:

Les résultats montrent que la morphine induit un effet opposé dose-dépendant sur l'activité locomotrice de la souris dans le test de l'exploration libre: une stimulation à faible dose (1 mg/kg) et une inhibition à forte dose (10 mg/kg). En général, l'effet de la morphine sur l'activité locomotrice chez les rongeurs se caractérise, à la fois, par un effet opposé dose-dépendant (diminution à faibles doses et stimulation à fortes doses) ou un effet biphasique temps-dépendant (inhibition initiale suivie d'une stimulation). Ces effets de la morphine sur l'activité locomotrice dépendent de l'espèce, de la lignée utilisée et de la période d'observation. Dans notre expérience, la morphine est administrée 30 minutes avant le test comportemental et dans ces conditions, la diminution de l'activité locomotrice observée à 10 mg/kg de la morphine est en accord avec les travaux réalisés par Hecht *et al.* (1979). Ces auteurs ont montré que l'administration sous-cutanée de la morphine (5 et 10 mg/kg) provoquait une phase initiale, d'environ 60 min, d'inhibition de l'activité locomotrice de la souris suivie d'une augmentation de l'activité locomotrice durant les 60 min suivants. Székely *et al.* (1980) ont aussi démontré que l'administration sous-cutanée la morphine (3-10 mg/kg, s.c.) induisait d'abord une réduction de l'activité motrice suivie d'une hyperactivité comportementale chez la souris. Nos résultats montrent en plus de cet effet inhibiteur de la morphine à 10 mg/kg sur l'activité locomotrice, un effet facilitateur de cette activité qui se produit à très faible dose de la morphine (1 mg/kg).

En accord avec d'autres travaux (Walker *et al.*, 1981; Castellano & Puglisi-Allegra, 1982), nos résultats montrent que l'antagoniste des récepteurs opioïdiques, naloxone, réduit d'une manière dose-dépendante l'activité locomotrice de la souris. En plus, la réduction de l'activité locomotrice induite par la morphine est antagonisée par l'administration préalable d'une dose non efficace de la naloxone (2 mg/kg). Ceci montre que l'effet réducteur de la morphine sur l'activité locomotrice chez la souris est en partie lié aux récepteurs opioïdiques. Il en est de même pour le nombre de redressements, où nous montrons que l'effet réducteur de la morphine sur ce paramètre comportemental est antagonisé par la naloxone. Ces résultats sont en accord avec les travaux réalisés par Kameyama & Ukai (1983) qui ont démontré que l'administration de la morphine ou de peptides opioïdes spécifiques des récepteurs mu-opioïdes provoquait, d'une part, une réduction de l'activité locomotrice et du nombre de redressements chez la souris et d'autre part, que ces effets étaient antagonisés par la naloxone.

Les résultats montrent aussi que la morphine réduit d'une manière dose-dépendante l'exploration du compartiment nouveau du test de l'exploration libre, alors que la naloxone augmente ce comportement chez la souris. En plus, la naloxone antagonise l'effet réducteur de la morphine sur le comportement exploratoire. Ceci montre que l'effet de la morphine sur l'activité exploratoire est lié aux récepteurs opioïdiques. Ceci confirme les résultats du travail réalisé par File & Clarke (1981) qui ont démontré que l'injection intraventriculaire de la morphine induisait une réduction du comportement exploratoire des rats dans le test de la planche à trous et que cet effet est antagonisé par la naloxone.

Les résultats montrent aussi que les effets de la morphine et de la naloxone sur l'activité exploratoire sont indépendants de leurs effets sur l'activité locomotrice.

Dans le test de la chambre claire-obscur, les résultats montrent que la morphine possède un profil anxiogénique chez la souris. Cet effet anxiogénique se manifeste à 5 mg/kg par une réduction du temps passé dans le compartiment éclairé, une réduction de l'exploration de ce compartiment ainsi qu'une réduction des transitions effectuées par la souris vers ce compartiment, et se poursuit à 10 mg/kg, où on assiste à davantage de réduction des trois paramètres précités mais aussi une augmentation du temps de latence de la première visite du compartiment éclairé. Cependant l'effet de la morphine à forte dose (10 mg/kg) pourrait simplement être lié à son effet réducteur sur l'activité locomotrice, alors que l'effet anxiogénique observé à 5 mg/kg de la morphine ne peut être réfuté par cet argument puisque cette dose de la morphine n'induit aucun effet significatif sur l'activité locomotrice des souris. Les résultats montrent aussi que la naloxone, aux doses utilisées, ne semble affecter que la latence de la première visite du compartiment éclairé. En plus, l'effet anxiogénique induit par la morphine (5 mg/kg) est totalement antagonisé par la naloxone à 2 mg/kg. Ceci montre que l'effet anxiogénique de la morphine passe par les récepteurs opioïdiques et implique ces récepteurs dans la modulation des comportements liés à l'anxiété chez la souris. Ces résultats sont en accord avec d'autres travaux (Motta & Brandao, 1993; Anseloni *et al.*, 1999) qui ont montré que l'administration de la morphine au niveau de la substance grise périaqueudale dorsale provoque, à faibles doses, des effets anti-aversifs alors qu'à fortes doses, elle induit des effets pro-aversifs chez le rat dans le test de l'open field et du labyrinthe en croix surélevé. En plus, ces effets anti-aversifs de la morphine sont antagonisés par un antagoniste spécifique des récepteurs mu-opioïdes (naltrexone) alors que les effets pro-aversifs induits par la morphine sont antagonisés par un antagoniste sélectifs des récepteurs kappa-opioïdes (nor-binaltorphimine) et non par la naltrexone (Motta *et al.*, 1995). Ces auteurs ont suggéré que les

effets anti-aversifs induits par de faibles doses de la morphine soient liés probablement à l'activation des récepteurs mu-opioïdes alors les effets pro-aversifs induits par de fortes doses de la morphine seraient liés à l'activation des récepteurs kappa-opioïdes. La naloxone utilisée dans notre étude est un antagoniste général ou non sélectif des récepteurs opioïdes et ne nous permettait pas de caractériser le type de récepteur impliqué dans l'effet anxiogène observé après administration de la morphine.

Dans le test du labyrinthe en Y, les résultats montrent que l'administration intrapéritonéale de la morphine réduit significativement le comportement d'alternance spontanée chez la souris. Cet effet peut être caractérisé par une phase de réduction dose-dépendante allant de 1 à 5 mg/kg et une phase stationnaire où les effets de la morphine sont presque similaires (5 à 20 mg/kg). Les résultats montrent aussi que l'antagoniste des récepteurs opioïdiques, naloxone, n'affecte pas le comportement d'alternance spontanée. En plus, la naloxone antagonise la réduction du comportement d'alternance spontanée induite par la morphine. D'autre part, les effets de la morphine, la naloxone et de leur association sur le comportement d'alternance spontanée sont indépendants de leurs effets sur l'activité locomotrice. Nos résultats montrent, par conséquent, une implication directe des récepteurs μ -opioïdes dans la mémoire à court terme. Ces résultats sont en accord avec les travaux réalisés par Schmaltz & Katz (1981) qui ont montré que la morphine réduisait, alors que la naloxone n'affectait pas le comportement d'alternance spontanée chez la souris. Cette étude a également montré que la naloxone antagonisait l'effet de la morphine sur la mémoire. D'autres travaux (Itoh *et al.*, 1994; Ukai *et al.*, 1997a, 2000) ont montré que l'administration intracérébroventriculaire d'autres agonistes des récepteurs μ -opioïdes ([D-Ala²,NMePhe⁴,Gly-ol]enkephalin (DAMGO), TAPA ou endomorphines 1 et 2 (peptides opioïdes endogènes)) diminue le comportement d'alternance spontanée chez la souris et que cet effet est antagonisé par la β -funaltrexamine (antagoniste des récepteurs μ -opioïdes).

IV-1-3) Interactions entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques

L'étude de l'interaction entre ces systèmes a été également réalisée dans les trois tests comportementaux. Cette étude a été basée sur l'évaluation des effets de l'association, d'une part, de l'agoniste dopaminergique (apomorphine) et de l'antagoniste opioïdique (naloxone) et d'autre part, de l'agoniste opioïdique (morphine) et de l'antagoniste dopaminergique (sulpiride) sur les différents aspects comportementaux étudiés.

Les figures 19, 20 et 21 illustrent les résultats de cette série d'expériences.

1) Effets de l'association de la naloxone et de l'apomorphine

1-1) Test de l'exploration libre

La figure 19 représente les résultats des effets de l'association de la naloxone (2, 10 et 50 mg/kg) et l'apomorphine (0.125 et 0.25 mg/kg) dans le test de l'exploration libre.

La figure 20 représente les résultats des effets de l'association de la naloxone (10 et 50 mg/kg) et l'apomorphine (0.125 mg/kg) dans le test de la chambre claire-obscur.

La figure 21 représente les résultats des effets de l'association de la naloxone (2 et 5 mg/kg) et l'apomorphine (0.125 et 0.5 mg/kg) dans le test du labyrinthe en Y.

La Fig. 19a montre que la naloxone potentialise l'effet réducteur de l'apomorphine sur l'activité locomotrice des souris. Cet effet de la naloxone n'est pas dose-dépendant puisque les trois doses de la naloxone induisent des effets similaires sur la réduction de l'activité locomotrice induite par l'apomorphine à la fois à 0.125 et 0.25 mg/kg. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par la naloxone $F(3,96) = 27.842$ $p < 0.0001$, un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,96) = 377.83$ $p < 0.0001$ et une interaction entre la naloxone et l'apomorphine dans l'effet sur l'activité locomotrice $F(6,96) = 2.299$ $p < 0.0409$.

La Fig. 19b montre que la naloxone exacerbe d'une manière dose-dépendante l'effet de l'apomorphine à 0.125 mg/kg sur le nombre de redressements, alors qu'à 0.25 mg/kg d'apomorphine, les faibles doses de la naloxone (2 et 10 mg/kg) potentialisent et la forte dose de la naloxone (50 mg/kg) n'a plus aucun effet sur la réduction du nombre de redressements induite par cette dose d'apomorphine. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par la naloxone $F(3,96) = 36.158$ $p < 0.0001$, un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,96) = 652.89$ $p < 0.0001$ et une interaction entre la naloxone et l'apomorphine dans l'effet sur le nombre de redressements $F(6,96) = 11.376$ $p < 0.0001$.

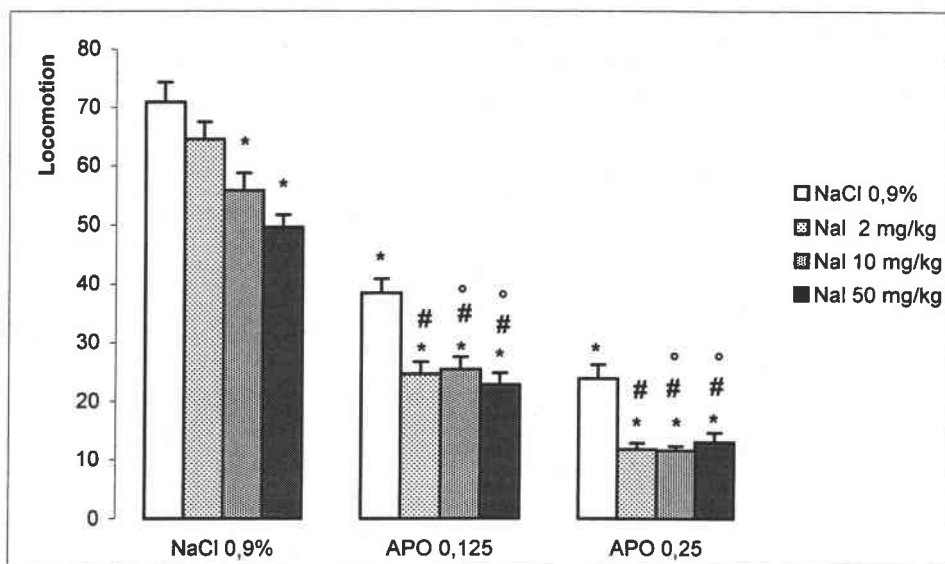


Fig. 19a: Effets de la naloxone (Nal: 2, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité locomotrice induite par l'apomorphine (Apo: 0.125 et 0.25 mg/kg) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9%/ NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9%/ Apomorphine ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9%.

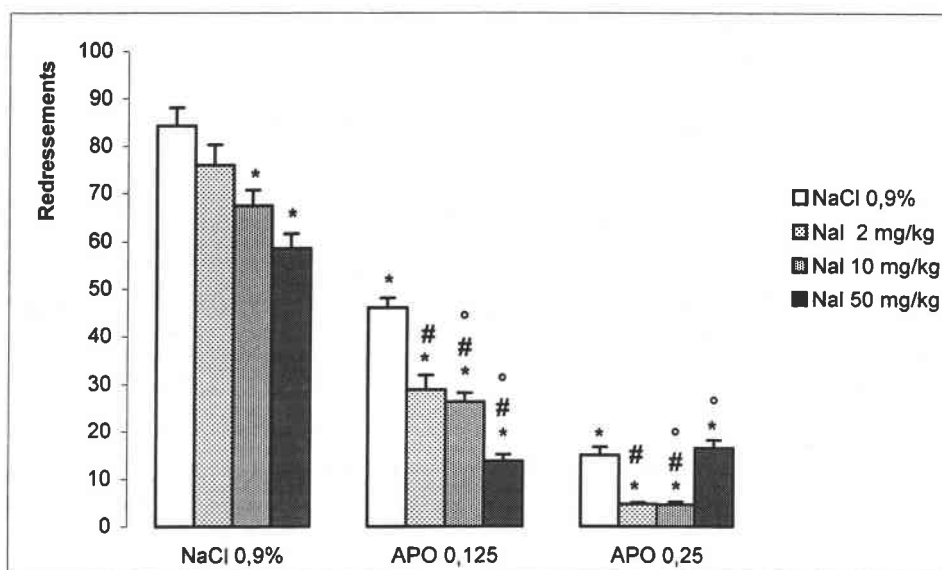


Fig. 19b : Effets de la naloxone (Nal : 2, 10 et 50 mg/kg) sur le nombre de redressements induits par l'apomorphine (Apo: 0.125 et 0.25 mg/kg) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9%/ NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9%/ Apomorphine ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9%.

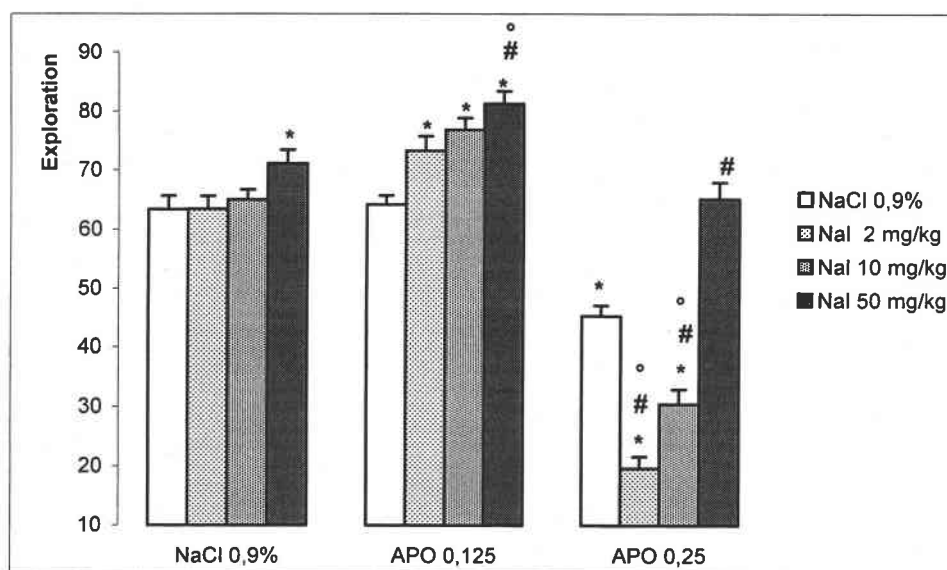


Fig. 19c: Effets de la naloxone (Nal: 2, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité exploratoire induite par l'apomorphine (Apo: 0.125 et 0.25 mg/kg) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9%/ NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9%.

La Fig. 19c montre que l'association des différentes doses de la naloxone avec l'apomorphine 0.125 mg/kg (dose n'ayant pas d'effet sur l'activité exploratoire) induit davantage d'exploration que l'apomorphine seule ou la naloxone seule. Par contre, à 0.25 mg/kg d'apomorphine (dose efficace sur l'activité exploratoire), les faibles doses de la naloxone (2 et 10 mg/kg) potentialisent l'effet alors que la forte dose (50 mg/kg) semble s'opposer à la réduction de l'activité exploratoire induite par l'apomorphine, ce dernier effet n'est pas statistiquement différent de l'effet de la naloxone à 50 mg/kg chez les souris témoins. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par la naloxone $F(3,96) = 44.077$ $p < 0.0001$, un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,96) = 263$ $p < 0.0001$ et une interaction entre la naloxone et l'apomorphine $F(6,96) = 21.055$ $p < 0.0001$.

1-2) Test de la chambre claire-obscur

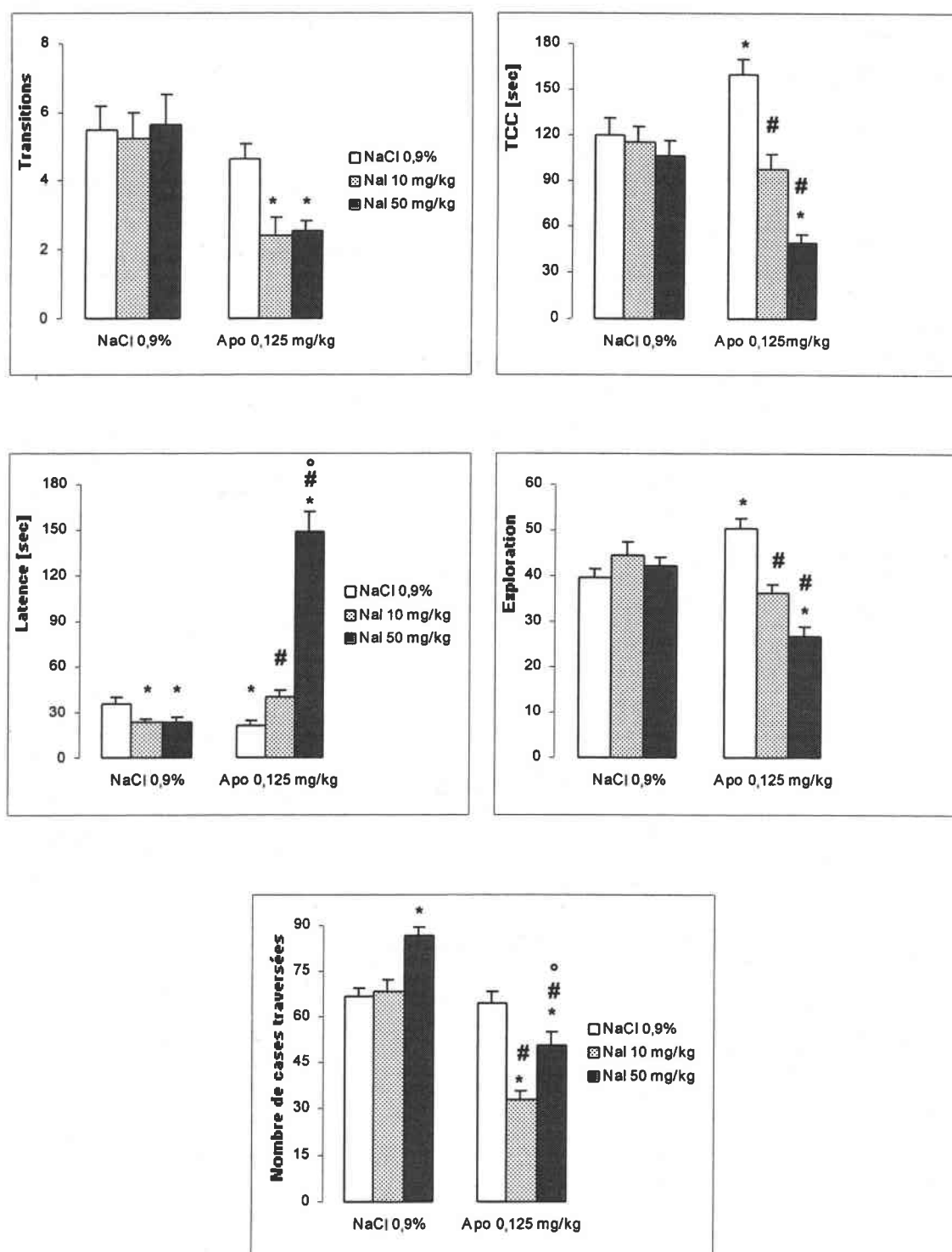


Fig. 20 : Effets de la naloxone (Nal: 10 et 50 mg/kg) sur les changements comportementaux induits par l'apomorphine (Apo: 0.125 mg/kg) dans le test de la chambre claire-obscur. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9%.

La Fig. 20 montre que la naloxone, aux deux doses utilisées, exacerbe d'une manière similaire la légère baisse des transitions induite par l'apomorphine dans le test de la chambre claire-obscur. La naloxone s'oppose également d'une manière dose-dépendante à la réduction de la latence induite par l'apomorphine. Cette figure montre aussi qu'à 10 mg/kg, la naloxone s'oppose à l'augmentation, induite par l'apomorphine, du cumul du temps passé dans le compartiment éclairé et de son exploration, alors qu'à 50 mg/kg, la naloxone convertit l'augmentation du temps passé dans le compartiment éclairé et de son exploration en une diminution de ces deux paramètres. L'association de l'apomorphine et la naloxone provoque une réduction significative du nombre de cases traversées par la souris.

1-3) Test du labyrinthe en Y

La Fig. 21a montre que l'association de l'apomorphine 0.125 mg/kg et de la naloxone 5 mg/kg provoque une réduction du pourcentage d'alternance chez la souris. Cette même dose de la naloxone supprime l'augmentation du pourcentage d'alternance induite par 0.5 mg/kg d'apomorphine. Par contre, la dose 2 mg/kg de la naloxone convertit l'augmentation du pourcentage d'alternance induit par l'apomorphine en une diminution de ce pourcentage. L'effet de l'association des deux traitements (apomorphine 0.5 mg/kg + naloxone 2 mg/kg) est statistiquement significatif comparé à la fois aux souris traitées uniquement par l'apomorphine (0.5 mg/kg) et aux souris témoins. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par la naloxone $F(2,81) = 5.296$, $p < 0.0069$; un effet non significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,81) = 1.674$, $p < 0.1939$ et une interaction entre la naloxone et l'apomorphine dans la modulation du pourcentage d'alternance dans le labyrinthe en Y chez la souris $F(4,81) = 6.431$, $p < 0.0002$.

Comme le montre la Fig. 21b, la dose 5 mg/kg (et non 2 mg/kg) de la naloxone potentialise l'effet de l'apomorphine 0.125 mg/kg sur le nombre de bras visités. La réduction du nombre de bras visités induite par l'apomorphine 0.5 mg/kg est potentialisée par 2 mg/kg et non par 5 mg/kg de naloxone. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par la naloxone $F(2,81) = 3.241$, $p < 0.0443$; un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,81) = 74.509$, $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(4,81) = 7.206$, $p < 0.0001$.

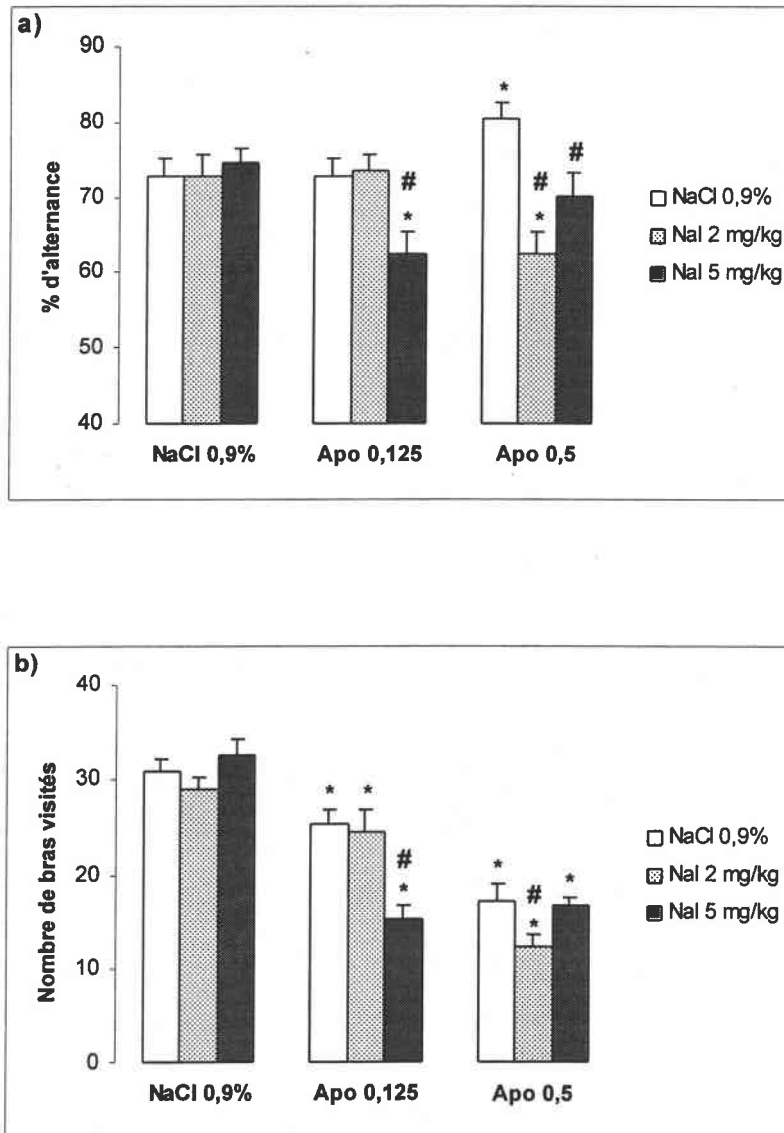


Fig. 21 : Effets de la naloxone (Nal: 2 et 5 mg/kg) vis à vis des changements induits par l'apomorphine (Apo: 0.125 et 0.5 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez la souris. N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine.

2) Effets de l'association du sulpiride et de la morphine

2-1) Test de l'exploration libre

La figure 22 représente les résultats des effets de l'association du sulpiride (5, 10 et 50 mg/kg) et de la morphine (5 et 10 mg/kg) dans le test de l'exploration libre.

La Fig. 22a montre que l'association de la morphine (5mg/kg: dose inefficace sur l'activité locomotrice) avec du sulpiride (5, 10 et 50 mg/kg) induit une réduction de l'activité locomotrice chez la souris. Ces mêmes doses du sulpiride exacerbent la réduction de l'activité locomotrice induite par la morphine à 10 mg/kg. Les effets du sulpiride sur l'activité locomotrice induite par la morphine sont indépendants de la dose de la morphine utilisée puisque ces effets sont similaires quelle que soit la dose de morphine (5 ou 10 mg/kg). L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par le sulpiride $F(3,96) = 73.324$ $p < 0.0001$, un effet significatif du traitement par la morphine $F(2,96) = 211$ $p < 0.0001$ et une interaction entre le sulpiride et la morphine dans l'effet sur l'activité locomotrice chez la souris $F(6,96) = 16.253$ $p < 0.0001$.

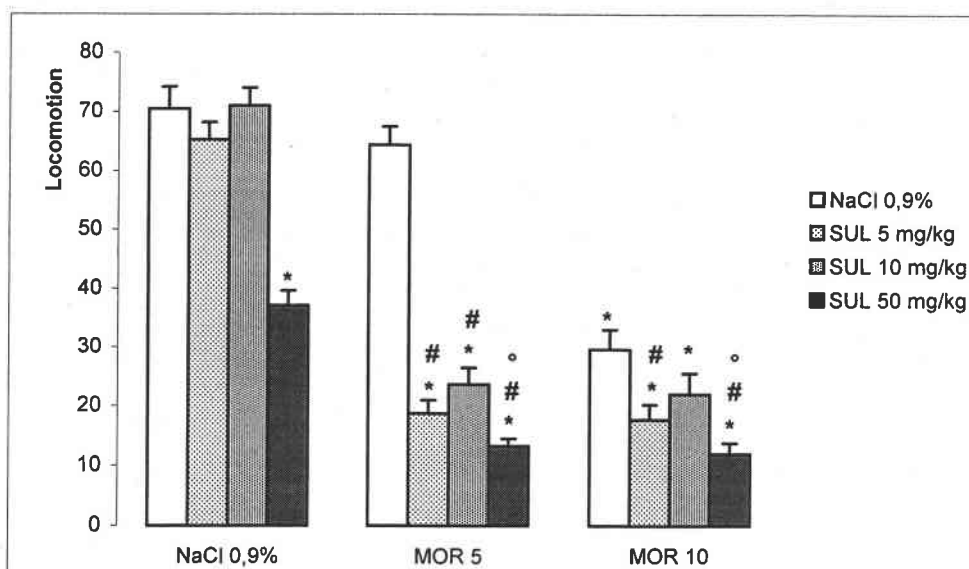


Fig. 22a: Effets du sulpiride (Sul: 5, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité locomotrice induite par la morphine (Mor: 5 et 10 mg/kg) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9%.

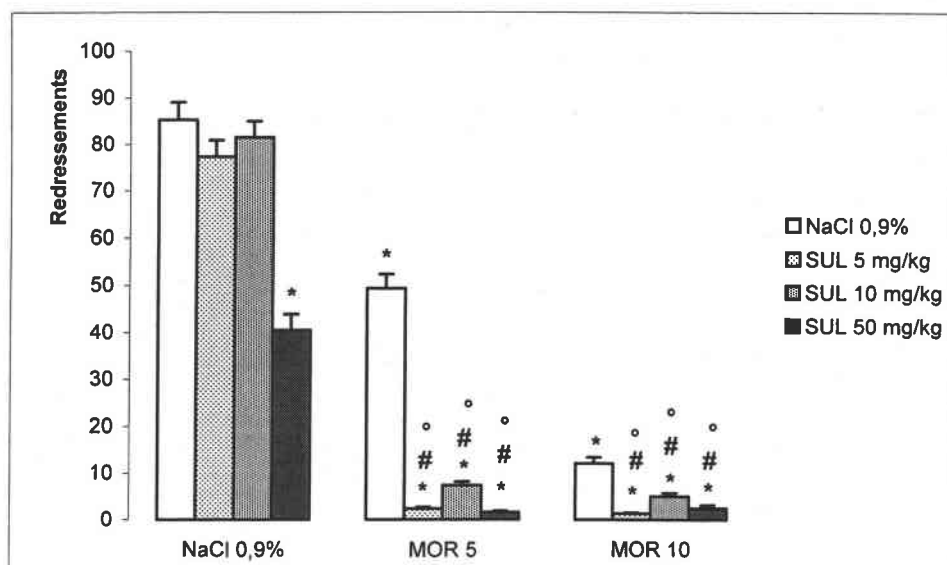


Fig. 22b: Effets du sulpiride (Sul: 5, 10 et 50 mg/kg) sur le nombre de redressements induits par la morphine (Mor: 5 et 10 mg/kg) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9%/ NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9%/ Morphine; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9%.

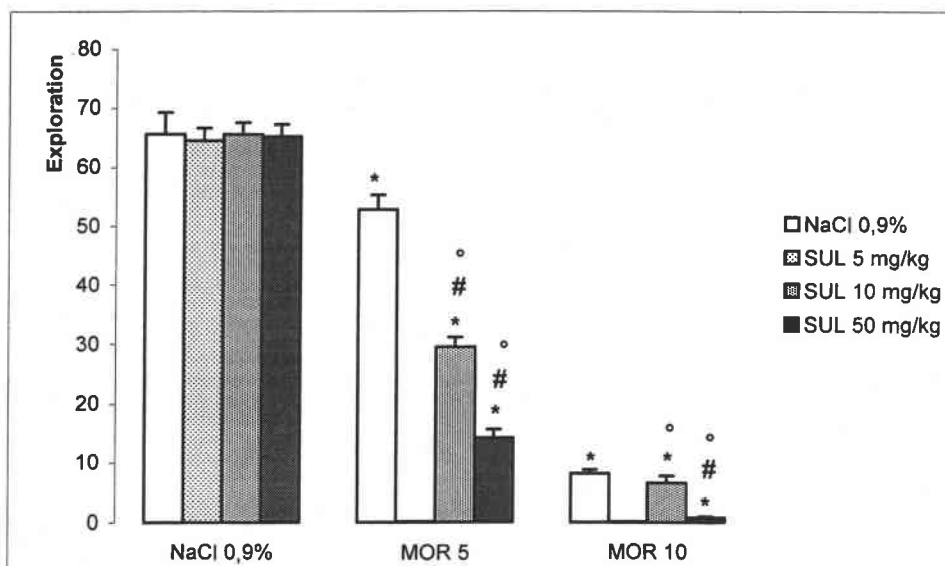


Fig. 22c: Effets du sulpiride (Sul: 5, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité exploratoire induite par la morphine (Mor: 5 et 10 mg/kg) chez la souris dans le test de l'exploration libre. N=9; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9%/ NaCl 0.9%; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9%/ Morphine ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9%.

La Fig. 22b montre que le sulpiride potentialise aussi la réduction du nombre de redressements induite par la morphine et que cet effet est similaire quelle que soit la dose de la morphine. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par le sulpiride $F(3,96) = 109$ $p < 0.0001$, un effet significatif du traitement par la morphine $F(2,96) = 865$ $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(6,96) = 31.556$ $p < 0.0001$.

La Fig. 22c montre qu'aux doses 10 et 50 mg/kg, le sulpiride potentialise d'une manière dose-dépendante la réduction de l'activité exploratoire induite par la morphine ; alors qu'à 5 mg/kg, il abolit complètement cette activité chez les souris traitées par la morphine. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par le sulpiride $F(3,96) = 55.56$ $p < 0.0001$, un effet significatif du traitement par la morphine $F(2,96) = 844$ $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(6,96) = 33.962$ $p < 0.0001$.

2-2) Test de la chambre claire-obscur

La figure 23 représente les résultats des effets de l'association du sulpiride (5 et 10 mg/kg) et de la morphine (5 mg/kg) dans le test de la chambre claire-obscur.

La Fig. 23 montre qu'à 5 mg/kg, le sulpiride potentialise significativement, alors qu'à 10 mg/kg, il n'a aucun effet sur la réduction des transitions induite par la morphine. Par contre, seule l'atropine à 10 mg/kg en association avec la morphine semble réduire la latence de ses souris mais cet effet n'est pas significativement différent de celui de cette même dose chez les souris témoins. La dose de 5 mg/kg du sulpiride, ne possédant aucun effet sur le temps passé dans le compartiment éclairé chez les souris témoins, exacerbe significativement la diminution, induite par la morphine, de ce paramètre. Alors que 10 mg/kg, qui augmente significativement ce temps passé dans le compartiment éclairé chez les souris témoins, ne possède plus aucun effet sur les souris traitées par la morphine. Le sulpiride montre les mêmes effets sur la réduction de l'exploration induite par la morphine que ceux observés sur le temps passé dans le compartiment éclairé chez les souris traitées par la morphine. La figure montre aussi que les traitements combinés du sulpiride et de la morphine induisent des réductions similaires significatives du nombre de cases traversées par la souris.

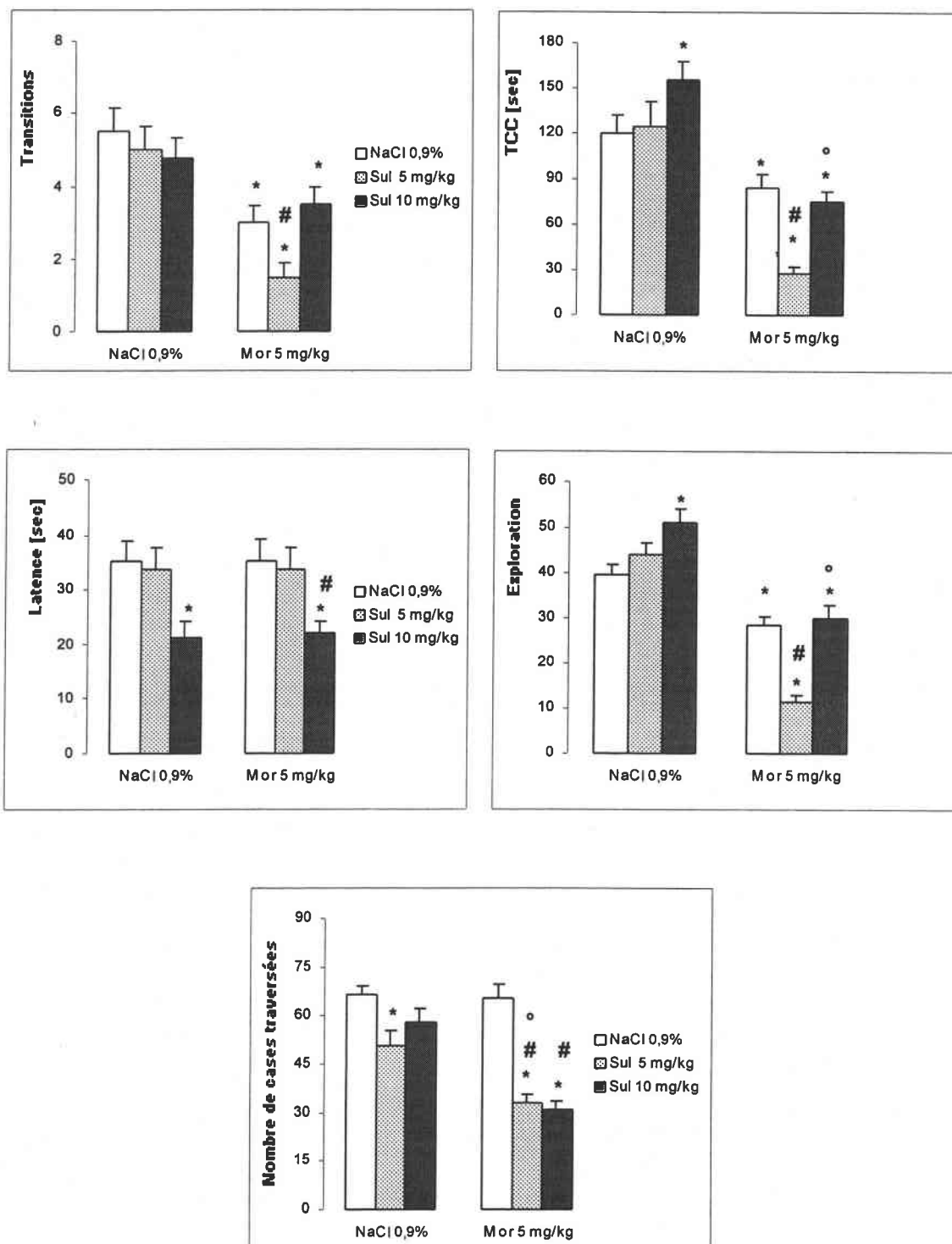


Fig. 23: Effets du sulpiride (5 et 10 mg/kg) sur les changements comportementaux induits par la morphine (5 mg/kg) dans le test de la chambre claire-obscur. N=10 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9%. # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9%.

2-3) Test du labyrinthe en Y

La figure 24 représente les résultats des effets de l'association de la naloxone (5 et 20 mg/kg) et de la morphine (5 mg/kg) dans le test du labyrinthe en Y.

la Fig. 24a montre que la dose 5 mg/kg du sulpiride (dose inactive chez les souris témoins) n'affecte pas la réduction du pourcentage d'alternance induite par la morphine. En revanche, la dose efficace du sulpiride chez les souris témoins, 20 mg/kg, semble s'opposer à l'effet de la morphine sur le pourcentage d'alternance. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du prétraitement par le sulpiride $F(2,54) = 6.696$, $p < 0.0025$; un effet significatif du traitement par la morphine $F(1,54) = 50.951$, $p < 0.0001$ mais ne décèle pas d'interaction entre le sulpiride et la morphine dans la modulation du pourcentage d'alternance chez la souris $F(2,54) = 0.156$, $p < 0.8562$.

La Fig. 24b montre que l'association des différentes doses du sulpiride et de la morphine ne provoque aucun effet significatif sur le nombre de bras visités. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet non significatif du prétraitement par le sulpiride $F(2,54) = 0.592$, $p < 0.5570$; un effet non significatif du traitement par la morphine $F(1,54) = 0.053$, $p < 0.8191$ et ne révèle pas d'interaction entre ces deux facteurs $F(2,54) = 0.687$, $p < 0.5076$.

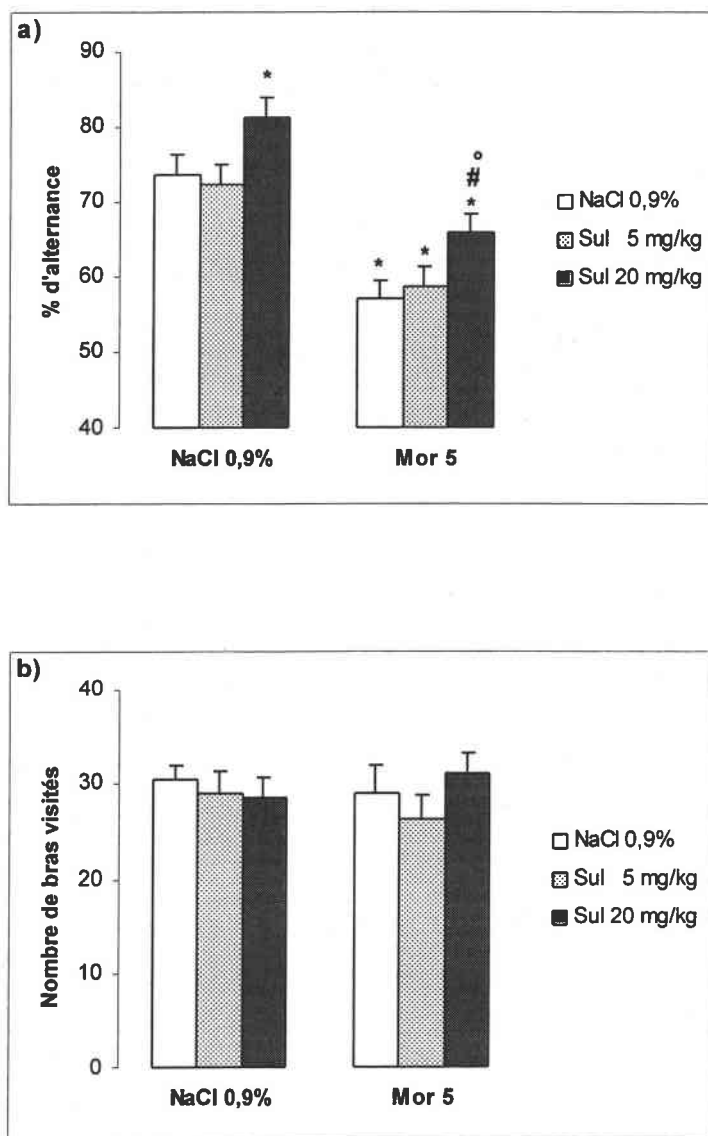


Fig. 24: Effets du sulpiride (Sul: 5 et 20 mg/kg) vis à vis des changements induits par la morphine (Mor: 5 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez la souris. N=10 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine ; [°] $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9%.

3) Discussion et conclusion:

Les résultats montrent que le blocage des récepteurs opioïdiques par la naloxone potentialise les effets réducteurs de l'apomorphine vis à vis de l'activité locomotrice et des redressements de la souris dans le test de l'exploration libre. L'analyse de la variance montre qu'il s'agit d'une interaction synergique entre la naloxone et l'apomorphine dans leurs effets sur le comportement moteur. Il existe peu de données concernant le rôle des systèmes opioïdiques dans l'inhibition comportementale induite par les agonistes dopaminergiques. Ainsi, il a été démontré que la naloxone à 3 mg/kg, dose qui diminuait l'activité locomotrice et les redressements, possède seulement un effet additif sur les réductions de ces comportements induits par 0.03 mg/kg d'apomorphine (Hitzemann *et al.*, 1982) alors que Ukai *et al.* (1993a) ont démontré que des peptides opioïdes sélectifs des récepteurs opioïdes mu, kappa et delta n'affectaient pas la réduction de l'activité locomotrice et du nombre de redressements induite par l'apomorphine (0.03 mg/kg). Nos résultats indiquent, au contraire, une interaction synergique entre la naloxone et l'apomorphine dans leurs effets sur ces variables comportementales. L'effet présynaptique de l'apomorphine, cité comme hypothèse pour expliquer la réduction du comportement moteur par des faibles doses d'apomorphine, serait potentialisé par la naloxone. Ceci aboutirait à une exacerbation de la réduction de la transmission dopaminergique et par conséquent à une exacerbation de la réduction de l'activité motrice de l'animal. Cette hypothèse est confortée par d'autres travaux qui ont montré que la naloxone produit une diminution à la fois de la libération de la dopamine dans le striatum et de l'activité locomotrice induites par l'amphétamine chez le rat (Schad *et al.*, 1995). Ainsi, en plus des études (Ukai *et al.*, 1989a, 1991; Toyoshi *et al.*, 1991; Ukai *et al.*, 1992a,b,c; Ukai *et al.*, 1993d; Schad *et al.*, 1995) montrant le rôle des opioïdes endogènes dans la stimulation comportementale induite par des agonistes dopaminergiques, nos résultats démontrent que ces opioïdes endogènes peuvent également jouer un rôle dans l'inhibition du comportement moteur induite par des agonistes dopaminergiques à faibles doses.

Ces données montrent le rôle modulateur exercé par le système opioïdique sur le système dopaminergique vis à vis de l'activité motrice.

Concernant l'activité exploratoire, les résultats montrent que les effets de l'association de la naloxone et de l'apomorphine varient selon la dose de ces deux substances. En effet, l'association de la naloxone avec une faible dose de l'apomorphine (0.125 mg/kg qui n'affecte pas l'exploration) permet une augmentation du comportement exploratoire. Par contre, à forte dose d'apomorphine (0.25 mg/kg, dose qui réduit l'exploration), l'association avec la

naloxone exacerbe la réduction de l'activité exploratoire induite par l'apomorphine. Cependant, cet effet tend à s'atténuer à mesure que la dose de la naloxone augmente. Ces données suggèrent que les effets des opioïdes endogènes sur l'activité exploratoire dépendent de l'état de la neurotransmission dopaminergique et indiquent que les systèmes dopaminergiques et opioïdiques interagissent d'une manière complexe dans la modulation du comportement exploratoire chez la souris.

Chez les souris ayant subi une administration du sulpiride préalablement au traitement par la morphine, les résultats montrent que le sulpiride exacerbe les réductions par la morphine de l'activité locomotrice et du nombre de redressements. Ces effets sont similaires quelle que soit la dose de la morphine et suggèrent que les récepteurs dopaminergiques soient impliqués dans les effets réducteurs de la morphine sur l'activité locomotrice et les redressements. Les études montrant l'interaction entre les systèmes opioïdique et dopaminergique se sont focalisées principalement sur le rôle des systèmes dopaminergiques dans la stimulation comportementale (hyperlocomotion) induite par la morphine. Rares sont les études ayant cherché le rôle du système dopaminergique dans la réduction comportementale induite par la morphine, en particulier celle réalisée par Saito *et al.* (1990) qui ont montré que la morphine induisait un effet opposé dose-dépendant à la fois sur l'activité locomotrice et sur la libération de la dopamine au niveau du striatum. Ces auteurs ont suggéré que l'inhibition de l'activité locomotrice induite par la morphine soit liée à une diminution de la libération de la dopamine au niveau du striatum alors que l'augmentation de l'activité locomotrice induite par la morphine soit liée à une augmentation de la libération de la dopamine au niveau du striatum. Ainsi, la potentialisation de la réduction de l'activité locomotrice et du nombre de redressements sous l'effet de l'association du sulpiride et de la morphine serait en partie liée à une diminution de la transmission dopaminergique. En effet, le blocage de la transmission dopaminergique au niveau des récepteurs D2 par le sulpiride et l'inhibition de la libération de la dopamine au niveau du striatum (par l'action de la morphine) contribueraient à l'exacerbation de la réduction de l'activité locomotrice et du nombre de redressements observée sous l'effet de l'association de ces deux traitements. Ces résultats suggèrent également une implication des récepteurs dopaminergiques D2 dans l'effet réducteur de la morphine sur l'activité motrice.

Les résultats montrent aussi qu'en présence de la morphine, le sulpiride (10 et 50 mg/kg) réduit davantage et d'une manière dose-dépendante l'activité exploratoire induite par la morphine. Cet effet est plus exacerbé en présence de la plus faible dose du sulpiride (5mg/kg)

puisque'on assiste à une abolition de l'activité exploratoire du compartiment nouveau du test de l'exploration libre. Ces résultats indiquent que le blocage des récepteurs dopaminergiques par le sulpiride permet d'accentuer l'effet réducteur de la morphine vis à vis de l'activité exploratoire. Ceci laisse supposer que la réduction de l'activité exploratoire induite par la morphine chez la souris serait, en partie, liée à une diminution de la transmission dopaminergique et impliquerait les récepteurs dopaminergiques D2 comme dans le cas de l'activité locomotrice et des redressements.

En conclusion, ces résultats élargissent les conditions sous lesquelles les systèmes dopaminergiques et opioïdiques interagissent pour moduler les différents comportements étudiés chez la souris puisque nous montrons que l'inhibition comportementale (activité locomotrice, redressements et activité exploratoire) par la stimulation des récepteurs opioïdiques (morphine) est également, en partie, liée au système dopaminergique. Ceci montre aussi la complexité de l'interaction entre ces deux systèmes dans la modulation du comportement moteur.

L'interaction des systèmes dopaminergiques et opioïdiques a été également évaluée dans le test de la chambre claire obscure à travers une série d'expérience afin de rechercher l'effet de la naloxone sur le profil anxiolytic-like induit par une faible dose de l'agoniste dopaminergique apomorphine et inversement, l'effet du sulpiride sur le profil anxiogenic-like induit par la morphine.

Les résultats montrent que la naloxone transforme, d'une manière dose-dépendante, l'augmentation, induite par l'apomorphine, du temps passé dans le compartiment éclairé et de son exploration en une diminution de ces deux paramètres. Il en est de même pour la latence où la naloxone semble convertir la diminution, induite par l'apomorphine, en une augmentation de ce paramètre comportemental. Il est intrigant de constater que le traitement combiné la naloxone et de l'apomorphine aboutit à une augmentation de la latence alors que ces deux substances administrées séparément induisent une réduction de la latence. En association avec l'apomorphine, la naloxone induit aussi une réduction des transitions et de l'activité locomotrice des souris. Les résultats montrent ainsi que la naloxone n'antagonise pas mais convertit l'effet anxiolytic-like induit par 0.125 mg/kg d'apomorphine en un effet anxiogenic-like. Cependant, cet effet pourrait être lié simplement à l'effet de l'association de la naloxone et de l'apomorphine sur l'activité locomotrice qui diminue en présence de ces deux traitements.

Les résultats montrent également que les effets du sulpiride vis à vis des changements comportementaux induit par la dose 5 mg/kg de morphine, dépendent de sa dose. A 10 mg/kg, le sulpiride ne provoque aucun effet significatif sur les comportements liés à l'anxiété induits par la morphine (transitions, temps passé dans le compartiment éclairé et exploration du compartiment éclairé). En revanche, la morphine semble abolir l'augmentation du temps passé dans le comportement éclairé et de son exploration induite par cette même dose du sulpiride. Cependant, cet effet ne diffère pas de l'effet de la morphine administrée seule chez les souris. Par contre, la dose 5 mg/kg du sulpiride potentialise les réductions, induite par la morphine, des transitions, du temps passé dans le compartiment éclairé et de l'exploration de ce compartiment. Ceci montre un effet synergique entre la morphine à 5 mg/kg et le sulpiride à 5 mg/kg vis à vis de ces comportements. Ces résultats montrent ainsi que le sulpiride renforcerait l'effet anxiogène-like induit par la morphine. Cette potentialisation de l'effet anxiogène suite à l'association du sulpiride et de la morphine doit être prise avec précaution puisque l'association de ces deux traitements induit également une réduction de l'activité locomotrice de la souris.

En conclusion, ces résultats semblent être complexes et difficiles à interpréter en terme d'interaction entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans l'anxiété tant ces interactions souffrent de la non spécificité des effets des associations de ces différentes substances (naloxone + apomorphine et sulpiride + morphine).

Dans le test du labyrinthe en Y, les résultats montrent que la naloxone à la dose de 5 mg/kg antagonise l'amélioration de la mémoire induite par 0.5 mg/kg d'apomorphine. L'association de cette même dose de naloxone avec la dose non efficace de l'apomorphine (0.125 mg/kg) induit une dégradation de la mémoire. L'analyse de la variance montre une interaction antagonistique entre la naloxone et l'apomorphine dans le contrôle du comportement d'alternance spontanée. Ces résultats pourraient être expliqués par l'effet de la naloxone sur la transmission dopaminergique. En effet, l'administration de la naloxone provoque une diminution de la libération de la dopamine au niveau des systèmes dopaminergiques mésolimbique et nigrostriatal (Hooks *et al.*, 1992; Schad *et al.*, 1995).

Ceci suppose une interaction synergique entre le système dopaminergique et opioïdique dans la modulation de la mémoire puisque le blocage du système opioïdique, par la naloxone, antagonise l'effet de la stimulation du système dopaminergique sur la mémoire.

Les récepteurs μ -opioïdiques ne peuvent être impliqués dans les effets de la naloxone sur l'augmentation de la mémoire induite par l'apomorphine puisque nous avons montré, dans le chapitre précédent, que la stimulation de ces récepteurs par la morphine induisait plutôt un

affaiblissement de la mémoire. Par conséquent, il ne peut y avoir une relation de synergie entre cette composante du système opioïdergique et le système dopaminergique en terme d'effet sur la mémoire.

Nos résultats montrent que le sulpiride semble s'opposer à la réduction du comportement d'alternance spontanée induite par 5 mg/kg de morphine. Cette opposition est observée uniquement à 20 mg/kg du sulpiride (dose efficace chez les souris témoins). Cependant, l'analyse de la variance à 2 facteurs ne révèle pas d'interaction entre le sulpiride et la morphine dans la modulation de ce comportement. Ceci indique que les effets du sulpiride et de la morphine sur la mémoire sont purement additifs (soustraction des effets). En plus, les effets de l'association du sulpiride et de la morphine sur la mémoire se produisent en dehors de toute influence sur l'activité locomotrice.

Ces résultats suggèrent que l'activation de la transmission dopaminergique par cette dose présynaptique du sulpiride aboutirait à une opposition d'effets entre un système qui améliore la mémoire (système dopaminergique) et un système qui affaiblit cette mémoire (système opioïdergique). Cette hypothèse expliquerait aussi l'absence d'effet de la dose 5 mg/kg vis à vis de la dégradation de la mémoire induite par la morphine: cette faible dose du sulpiride n'activerait pas (ou pas assez) le système dopaminergique ce qui aboutirait en présence de la morphine à un effet comparable à celui induit par la morphine seule.

Ces résultats semblent contredire ceux obtenus par Castellano *et al.* (1994). Ces auteurs ont montré que le prétraitement par une dose non efficace du sulpiride potentialise l'affaiblissement de la mémoire causée par la morphine chez la souris. Cette contradiction pourrait être levée si on considère le type et/ou la phase de mémoire en question. En effet, l'étude réalisée par Castellano *et al.* (1994) interroge plutôt la phase de la consolidation de la mémoire dans un test d'évitement passif. Cette phase constitue le processus de passage de la mémoire à court terme à un stockage à long terme. Certains auteurs associent cette phase à la mémoire à long terme (Itoh, *et al.*, 1993; Ukai, *et al.*, 2001). Par contre, le comportement d'alternance spontané (notre étude) est associé à la mémoire à court terme (Itoh *et al.*, 1994; Ukai *et al.*, 1997, 2000, 2001).

En conclusion, les systèmes dopaminergiques ne seraient probablement pas impliqués dans la dégradation de la mémoire de travail à court terme induite par la morphine (notre étude). Par contre ces systèmes seraient impliqués dans les effets de la morphine sur la consolidation de la mémoire (Castellano *et al.*, 1994). Ceci montre par conséquent que les systèmes dopaminergique et opioïdergique peuvent interagir différemment selon le type et/ou la phase de mémoire considérés.

Analyse comparative des effets des différentes substances sur les activités locomotrice et exploratoire dans les différents tests comportementaux utilisés.

Les tableaux 5 et 6 représentent les effets des différentes substances sur les activités locomotrice et exploratoire dans les différents tests que nous avons utilisé. L'activité locomotrice est évaluée à travers des paramètres comportementaux qui sont le nombre de loges pénétrées (test de l'exploration libre), le nombre de cases traversées (test de la chambre claire-obscur) et le nombre de bras visités (test du labyrinthe). L'activité exploratoire est évaluée à travers un indice que nous avons établi pour mesurer l'exploration du compartiment nouveau du test de l'exploration libre (nombre de loges pénétrées dans le compartiment nouveau/nombre total de loges pénétrées *100) et celle du compartiment éclairé du test de la chambre claire-obscur (nombre de cases traversées dans le compartiment éclairé/nombre total de cases traversées *100)

Tableau 5: Effets des différentes substances sur l'activité locomotrice de la souris dans les tests de l'exploration libre, de la chambre claire-obscur et du labyrinthe en Y.

	Exploration libre Nombre de loges pénétrées			Chambre claire-obscur Nombre de cases traversées			Labyrinthe en Y Nombre de bras visités			
	<u>0.0625</u>	<u>0.125</u>	<u>0.25</u>	<u>0.0625</u>	<u>0.125</u>	<u>0.25</u>	<u>0.125</u>	<u>0.25</u>	<u>0.5</u>	<u>1</u>
Apo	-	-	-	ns	ns	-	-	-	-	-
Sul	<u>5</u> ns	<u>10</u> ns	<u>50</u> -	<u>5</u> -	<u>10</u> ns	<u>20</u> ns	<u>5</u> ns	<u>10</u> ns	<u>20</u> ns	// //
Mor	<u>1</u> +	<u>5</u> ns	<u>10</u> -	<u>1</u> ns	<u>5</u> -	<u>10</u> -	<u>1</u> ns	<u>2.5</u> ns	<u>5</u> ns	<u>10</u> +
Nal	<u>2</u> ns	<u>10</u> -	<u>50</u> -	<u>2</u> ns	<u>10</u> ns	<u>50</u> +	<u>2</u> ns	<u>5</u> ns	<u>10</u> ns	<u>50</u> ns

Les nombres soulignés représentent, pour chaque substance, les doses utilisées dans chaque test.

Apo : apomorphine, Sul : sulpiride, Mor : morphine, Nal : naloxone.

- : diminution, + : augmentation, ns : non significatif.

Tableau 6: Effets des différentes substances sur l'activité exploratoire de la souris dans les tests de l'exploration libre et de la chambre claire-obscur.

	Exploration libre			Chambre claire-obscur		
Apo	<u>0.0625</u> ns	<u>0.125</u> ns	<u>0.25</u> -	<u>0.0625</u> +	<u>0.125</u> +	<u>0.25</u> ns
Sul	<u>5</u> ns	<u>10</u> ns	<u>50</u> ns	<u>5</u> ns	<u>10</u> +	<u>20</u> ns
Mor	<u>1</u> ns	<u>5</u> -	<u>10</u> -	<u>1</u> ns	<u>5</u> -	<u>10</u> -
Nal	<u>2</u> ns	<u>10</u> ns	<u>50</u> +	<u>2</u> ns	<u>10</u> ns	<u>50</u> ns

Les nombres soulignés représentent, pour chaque substance, les doses utilisées dans chaque test.

Apo : apomorphine, Sul : sulpiride, Mor : morphine, Nal : naloxone.

- : diminution, + : augmentation, ns : non significatif.

Le tableau 5 montre que l'administration intrapéritonéale de l'apomorphine provoque, d'une manière générale, une réduction à la fois du nombre de loges pénétrées dans le test de l'exploration libre, du nombre de cases traversées dans le test de la chambre claire-obscur et du nombre de bras visités dans le test du labyrinthe en Y. Cependant, l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice de la souris varie selon le test comportemental (situation, contexte) auquel la souris est confrontée. En effet, les doses supérieures ou égales à 0.25 mg/kg d'apomorphine induisent une réduction de l'activité locomotrice dans les trois tests comportementaux. Par contre, les doses inférieures à 0.25 mg/kg induisent cette réduction uniquement dans les tests de l'exploration libre et du labyrinthe en Y et n'ont aucun effet significatif dans le test de la chambre claire-obscur.

Ce tableau montre également que le sulpiride à forte dose (50 mg/kg) induit une diminution du nombre de loges pénétrées dans le test de l'exploration libre. Cette dose a été écartée (résultats non présentés) dans les autres tests à cause de son effet dramatique sur l'activité locomotrice. En effet, elle induit de l'immobilité. Par contre, à faibles doses, le sulpiride n'affecte pas les différents paramètres étudiés à l'exception de la dose 5 mg/kg du sulpiride qui induit une réduction du nombre de cases traversées dans le test de la chambre claire-obscur.

Les effets de la morphine sur l'activité locomotrice dépendent à la fois de la dose et du test comportemental. En effet, la morphine à 1 mg/kg augmente alors qu'à 10 mg/kg elle diminue le nombre de loges pénétrées dans le test de l'exploration libre. Selon le test comportemental, la dose 1 mg/kg n'affecte plus l'activité locomotrice dans les tests de la chambre claire-obscur et du labyrinthe en Y. La dose 5 mg/kg de morphine diminue l'activité locomotrice dans le test de la chambre claire-obscur alors qu'elle ne l'affecte pas dans les deux autres tests. La dose 10 mg/kg de morphine réduit l'activité locomotrice dans les tests de l'exploration libre et de la chambre claire-obscur alors qu'elle l'augmente dans le test du labyrinthe en Y.

Les effets de la naloxone sur l'activité locomotrice dépendent également du test comportemental. La naloxone à faible dose (2 mg/kg) n'affecte aucun des trois paramètres considérés. La dose intermédiaire (10 mg/kg) de la naloxone induit une diminution du nombre de loges pénétrées dans le test de l'exploration libre alors qu'elle n'affecte plus ni le nombre de cases traversées dans la chambre claire-obscur ni le nombre de bras visités dans le test du labyrinthe. Cette variabilité d'effet de la naloxone est encore plus observable à forte dose (50 mg/kg) où la naloxone n'induisant aucun effet sur l'activité locomotrice mesurée dans le labyrinthe, elle réduit cette activité dans le test de l'exploration libre alors qu'elle l'augmente dans le test de la chambre claire-obscur.

Ces résultats montrent ainsi une variabilité dans les effets de ces substances sur l'activité locomotrice dans les différents tests utilisés. Ainsi, les effets de la morphine sur l'activité locomotrice dépendent à la fois de la dose et du test. En revanche, les effets de l'apomorphine, du sulpiride et de la naloxone dépendent uniquement du test comportemental.

Cette variabilité s'opère sur deux plans:

- le plan de "l'efficacité" où la substance produit le même effet (même tendance d'effet) dans les trois tests comportementaux avec des doses plus ou moins efficaces selon ces tests (cas de l'apomorphine et sulpiride).
- le plan de "la tendance d'effet" où la substance peut induire des effets opposés selon les tests utilisés (cas de la morphine et de la naloxone).

Le tableau 6 montre que les effets des différentes substances sur l'activité exploratoire peut également dépendre du test expérimental. En effet, les doses 0.0625 et 0.125 mg/kg d'apomorphine n'affecte pas l'activité exploratoire de la souris dans le test de l'exploration libre alors qu'elles l'augmentent dans le test de la chambre claire obscur. La dose 0.25

mg/kg d'apomorphine réduit l'activité exploratoire du compartiment nouveau du test de l'exploration libre alors qu'elle n'affecte pas celle du compartiment éclairé du test de la chambre claire-obscur. Le sulpiride, par contre n'est efficace que dans le test de la chambre claire-obscur. Les effets de la morphine sur l'activité exploratoire semble ne pas dépendre du contexte puisqu'elle réduit invariablement (aux mêmes doses) l'exploration du compartiment nouveau du test de l'exploration libre et du compartiment éclairé du test de la chambre claire-obscur. La naloxone ne semble être efficace que dans le test de l'exploration libre, particulièrement à forte dose (50 mg/kg) où elle induit une augmentation de l'activité exploratoire.

Cette variabilité nous amène à poser la question suivante: sommes-nous, à travers les différents paramètres relevés (nombre de loges, cases et bras) ou indice d'exploration, entrain d'évaluer les mêmes aspects comportementaux (activité locomotrice et activité exploratoire) ? Nous sommes tentés de répondre par l'affirmative puisque, concernant l'activité locomotrice, les trois paramètres relevés dans les trois tests sont de même nature, il s'agit de la mesure d'un déplacement ou d'une motilité de l'animal. Ce critère est respecté à travers les trois tests. Il en est de même pour l'indice de l'exploration dont construction obéit à la même formule.

Une hypothèse pouvant expliquer cette variabilité dans les effets des substances étudiées serait liée à la différence des états émotionnels relatifs aux trois tests comportementaux. D'une autre manière, les effets de ces substances sur les activités locomotrice et exploratoire pourraient être influencés par des états émotionnels différents relatifs à chaque test ou environnement qui modifieraient l'activité "basale" ou "spontanée" de l'animal. Il est à noter également que le temps d'observation diffère d'un test à l'autre et ceci pourrait participer à la variabilité de l'effet des substances sur l'activité des animaux.

En conclusion, ces résultats mettent en évidence l'importance de l'interaction entre la substance administrée et l'environnement dans l'émergence des activités locomotrice et exploratoire.

IV-2) Effets du stress expérimental

1) Concentration de la corticostérone dans le sérum

Le dosage du taux de la corticostérone dans le sérum a été entrepris afin d'évaluer la capacité relative des différentes périodes d'immobilisation à induire une situation de stress chez la souris. La figure 25 représente l'effet de différentes périodes d'immobilisations (15, 30, 60 et 120 min) sur la concentration de la corticostérone dans le sérum chez la souris. Les effets obtenus sont comparés au groupe témoin n'ayant subi aucun stress.

Cette figure montre que le stress provoque une augmentation du taux de la corticostérone dans le sang. Un maximum d'effet est obtenu avec une durée de stress de 30 min. Ce taux de corticostérone chute légèrement au fur et à mesure que la durée du stress augmente à 60 et 120 min, mais reste maintenu à un niveau significatif par rapport à celui enregistré chez les souris non stressées. L'analyse de la variance à un facteur révèle un effet significatif du stress sur la concentration sérique en corticostérone $F(4,17) = 13.456$, $p < 0.0001$.

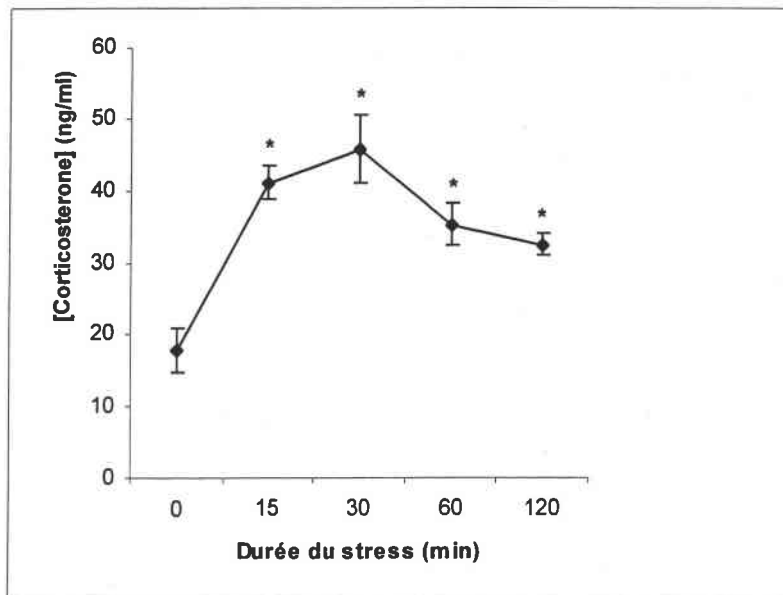


Fig. 25: Effets du stress par immobilisation sur la concentration de la corticostérone dans le sérum chez la souris. N=4-5 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris non stressées.

2) Test de l'exploration libre

Cinq lots de souris (10-14 animaux/lot) ont été utilisés au cours de cette expérience pour subir 0, 15, 30, 60 ou 120 min d'immobilisation. Les souris non stressées sont laissées dans leurs cages d'élevage. Le test de l'exploration libre est réalisé immédiatement après écoulement de chacune de ces périodes de stress.

L'application du stress, dans ce test, se déroule à la fin de la période de familiarisation des souris à un des deux compartiments. Les résultats sont donnés en terme de pourcentage de variation par rapport aux souris non stressées et sont représentés sur la figure 26.

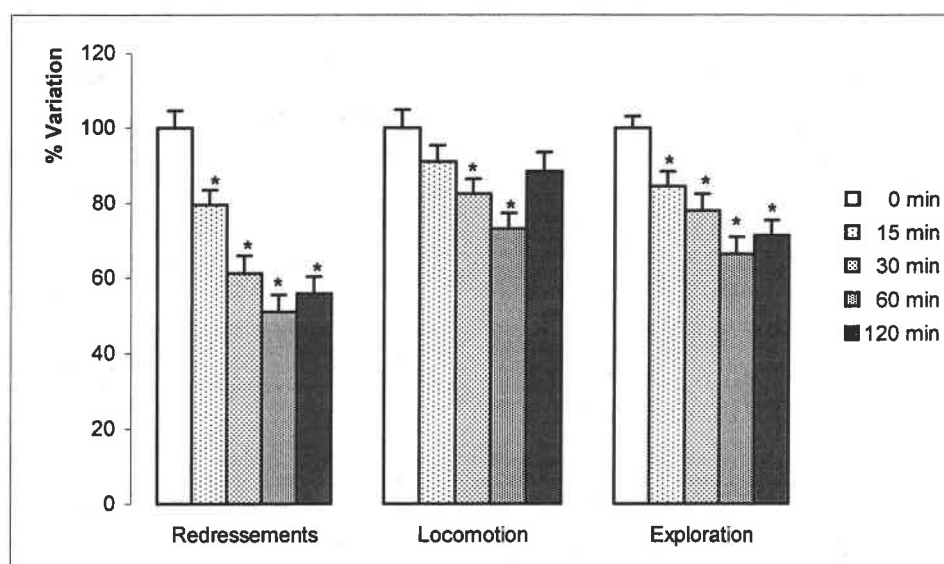


Fig. 26: Effets du stress par immobilisation sur le comportement de la souris dans le test de l'exploration libre. N=10-14 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris non stressées.

Comme le montre la Fig. 26, les premières durées de stress (15, 30 et 60 min) provoquent une réduction dose-dépendante du nombre de redressements et des l'activités locomotrice et exploratoire. Par contre, à 120 min d'immobilisation on assiste à une tendance au retour vers les valeurs des souris non stressées mais la différence reste statistiquement significative en particulier pour les redressements et l'exploration. L'analyse de la variance à un facteur révèle un effet significatif du stress sur le nombre de redressements $F(4,61) = 20.965$, $p < 0.0001$; sur l'activité locomotrice $F(4,61) = 4.865$, $p < 0.0001$ et sur l'activité exploratoire du compartiment nouveau de ce test $F(4,61) = 10.259$, $p < 0.0001$.

3) Test de la chambre claire-obscur

La figure 27 représente les résultats obtenus dans le test de la chambre claire-obscur chez cinq lots de souris qui ont subi chacun une des périodes d'immobilisation suivantes: 0, 15, 30, 60 et 120 min.

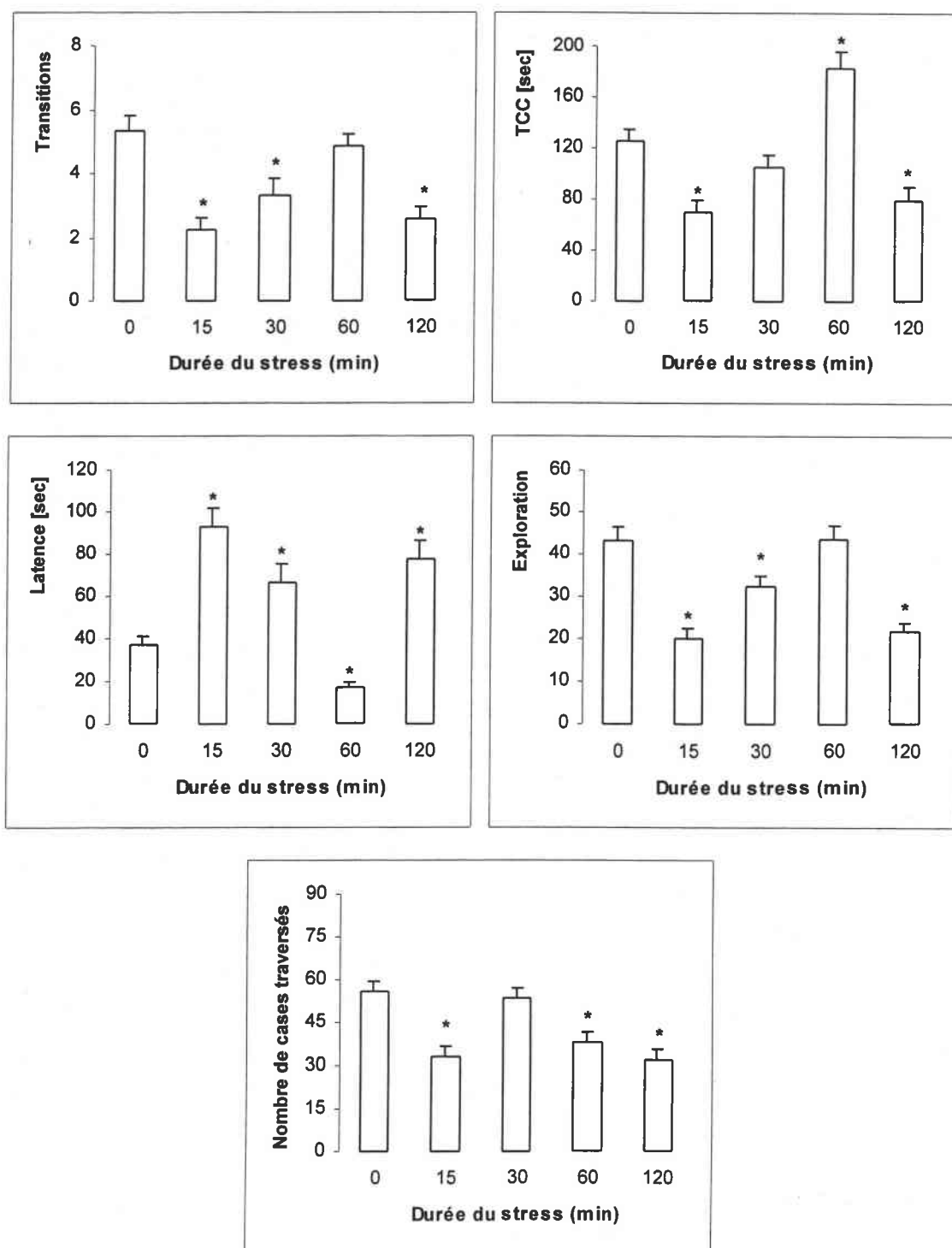


Fig. 27: Effets du stress par immobilisation sur le comportement de la souris dans le test de la chambre claire-obscur. N=10-14 ; * p < 0.05 comparé aux souris non stressées.

Cette figure montre que les durées de 15 min, 30 et 120 min d'immobilisation réduisent les transitions de la souris alors que la durée 60 min ne semble pas posséder d'effet sur ce paramètre. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du stress par immobilisation sur les transitions $F(4,55) = 17.044$, $p < 0.0001$. L'exploration du compartiment éclairé sous l'effet de l'immobilisation, présente la même réponse que celle obtenue pour les transitions. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du stress par immobilisation sur l'exploration du compartiment éclairé $F(4,55) = 17.515$, $p < 0.0001$.

Cette figure montre également que le stress possède un effet polyphasique sur le temps de latence de la première visite du compartiment éclairé. A courte (15 min) et longue (120 min) durée de stress, on assiste à une augmentation de cette latence alors qu'une durée intermédiaire de stress (60 min) provoque plutôt une réduction de cette latence. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du stress par immobilisation sur la latence de la première visite du compartiment éclairé $F(4,55) = 19.743$, $p < 0.0001$. Le stress provoque aussi un effet polyphasique sur le temps passé dans le compartiment éclairé. Cet effet est inversement proportionnel à celui observé pour la latence : 15 et 120 min de stress réduisent, alors que 60 min de stress augmente le cumul du temps passé dans le compartiment éclairé. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du stress par immobilisation sur la latence de la première visite du compartiment éclairé $F(4,55) = 17.8$, $p < 0.0001$. Cette figure montre aussi que le stress provoque une diminution du nombre de cases traversées par la souris sauf à la durée d'exposition de 30 min où il n'affecte pas ce paramètre. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du stress par immobilisation sur le nombre de cases traversées $F(4,55) = 11.486$, $p < 0.0001$.

4) Test du labyrinthe en Y

D'une manière similaire aux tests de l'exploration libre et de la chambre claire-obscur, nous avons appliqué différentes périodes d'immobilisation (15, 30, 60 et 120 min) à 4 groupes de souris et évalué leurs comportements d'alternance spontanée comparativement au groupe de souris non stressées (0 min). Les résultats de cette expérience sont présentés dans la figure 28.

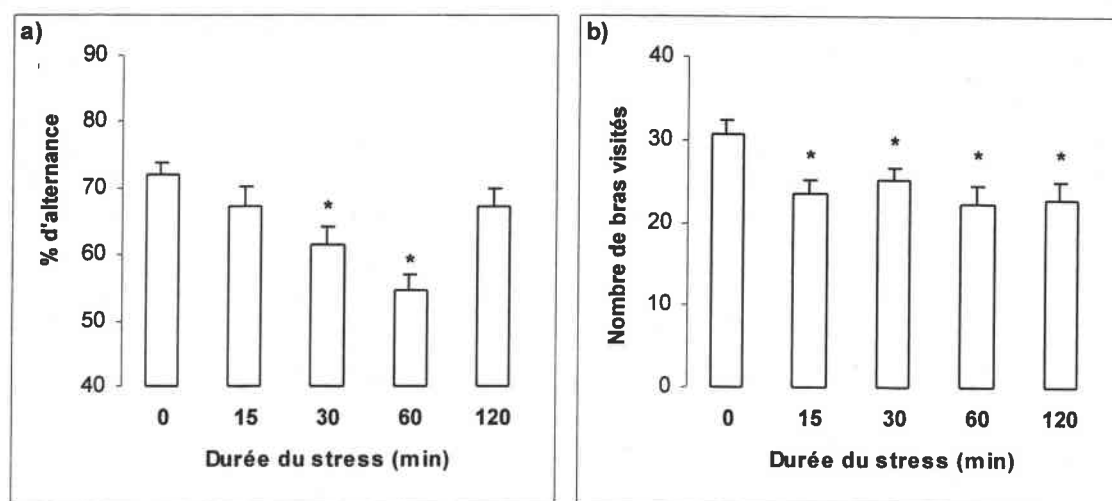


Fig. 28: Effets du stress par immobilisation sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez la souris dans le labyrinthe en Y. N=14 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris non stressées.

La Fig. 28a montre que l'immobilisation des souris provoque une phase de réduction du pourcentage d'alternance chez la souris avec un effet significatif à 30 et à 60 min de stress, suivie d'un retour, à 120 min de stress, de ce pourcentage vers les valeurs enregistrées chez les souris non stressées. L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du stress par immobilisation sur ce paramètre. $F(4,65) = 7.297$, $p < 0.0001$.

Les quatre durées du stress provoquent des diminutions, presque similaires, du nombre de bras visités (Fig. 28b). L'ANOVA à un facteur révèle un effet significatif du stress par immobilisation sur ce paramètre. $F(4,65) = 4.098$, $p < 0.0051$.

5) Discussion et conclusion

En accord avec d'autres travaux, les résultats montrent que le stress par immobilisation induit une augmentation du taux de la corticostérone dans le sang chez la souris. Cette augmentation est considérée comme un des marqueurs physiologiques de l'état d'un stress. Ces résultats montrent ainsi l'existence d'une situation de stress chez les animaux et confirment la validité de ce dispositif expérimental comme inducteur de stress. Ce modèle de stress a été ensuite adopté afin d'évaluer ses effets sur le comportement moteur (test de l'exploration libre), l'anxiété (test de la chambre claire-obscur) et la mémoire (test du labyrinthe en Y) chez la souris.

Nous avons ainsi pu observer que l'application de ce type de stress chez la souris dans le test de l'exploration libre provoquait une réduction du nombre de redressements et des activités locomotrice et exploratoire. Les résultats montrent aussi que l'effet du stress sur l'activité exploratoire ne peut être confondu avec son effet sur l'activité locomotrice puisque la durée 15 min d'immobilisation, n'ayant pas d'effet significatif sur l'activité locomotrice, réduit significativement l'activité exploratoire. Il en est de même pour la durée 120 min de stress, qui ne provoque qu'une légère diminution (non significative) de l'activité locomotrice, reste toujours efficace vis à vis de l'activité exploratoire. Selon nos résultats, nous pouvons également constater que les redressements semblent être plus sensibles à l'effet du stress que ne le sont l'activité locomotrice et l'activité exploratoire.

Dans le test de la chambre claire-obscur, les résultats montrent que le stress par immobilisation possède deux effets opposés sur les différents comportements étudiés. D'une part, un effet enregistré à courtes (15 et 30 min) et à longue (120 min) durées de stress et qui se manifeste par une réduction à la fois des transitions, du temps passé dans le compartiment éclairé ainsi que de l'exploration de ce compartiment et une augmentation du temps de latence de la première visite du compartiment éclairé. Cet effet s'apparenterait à un effet anxiogenic-like du stress à ces différentes durées. En revanche, la durée intermédiaire (60 min) de stress provoquerait plutôt un effet anxiolytic-like qui se manifeste principalement par une réduction de la latence et une augmentation du temps passé dans le compartiment éclairé. Ces effets sur les différents paramètres comportementaux semblent être indépendants des effets du stress sur l'activité locomotrice. MacNeil *et al.* (1997) ont montré seulement l'effet anxiénic-like observé après 30 min d'immobilisation chez la souris alors que les durées 15 et 60 min n'affectaient pas les comportements liés à l'anxiété. Ces résultats montrent qu'en plus de l'effet

anxiogénique largement démontré, que ce type de stress pourrait aussi avoir un profil anxiolytic-like et ceci dépendrait de la durée de l'immobilisation.

Les résultats montrent également que le stress par immobilisation induit une diminution des performances de la souris dans le test de l'alternance spontanée. Ces effets du stress sur la mémoire des souris dépendent de sa durée et sont indépendants de l'effet du stress sur l'activité locomotrice de l'animal. L'absence d'effet de la durée 120 min pourrait être liée à l'adaptation de la souris à l'immobilisation durant cette période si tenté qu'on puisse parler d'adaptation à de pareille durée.

Plusieurs autres études ont montré cet effet réducteur de différents types de stress sur la mémoire chez le rat et la souris dans différents tests comportementaux. Ces effets sont probablement dus aux perturbations que ce stress pourrait induire au niveau des systèmes de neurotransmission impliqués dans les processus de la mémoire.

Les résultats montrent également qu'il n'y a pas de corrélation entre les effets du stress sur la concentration de la corticostérone dans le sang de la souris et ses effets sur le comportement moteur, l'anxiété et la mémoire étudiés dans les tests de l'exploration libre, de la chambre claire-obscur et du labyrinthe en Y.

Au cours du chapitre suivant, nous allons étudier le rôle que joueraient les systèmes dopaminergiques et opioïdiques, ainsi que leurs interactions, dans le comportement moteur et la mémoire des souris stressées. Nous avons ainsi évalué les effets des différentes substances utilisées précédemment, à la fois seules et en association, chez des souris stressées par immobilisation pendant 30 et 60 min.

Nous avons choisi ces deux durées de stress d'une part à cause de leurs effets réducteurs sur les paramètres étudiés et d'autre part, pour évaluer l'influence de la durée du stress dans l'implication de ces systèmes.

Cette étude a été réalisée grâce à l'utilisation des tests de l'exploration libre et du labyrinthe en Y. Le test de la chambre claire-obscur a été écarté de cette étude en raison de la non-spécificité des effets des différentes substances des quelques résultats préliminaires.

L'administration des agonistes et des antagonistes en présence du stress se déroule selon le protocole décrit dans la page 36.

IV-3) Implications et interactions des systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans le comportement moteur et la mémoire chez la souris stressée

IV-3-1) Implications des systèmes dopaminergiques

1) Effets de l'apomorphine

1-1) Test de l'exploration libre

Trois doses d'apomorphine (0.0625, 0.125 et 0.25 mg/kg) ont été utilisées au cours de cette expérience. Ces doses ont été administrées à la fois à des souris non stressées et à des souris stressées par immobilisation pendant 30 et 60 min. Les résultats sont présentés sur la figure 29.

La Fig. 29a montre que les différentes doses de l'apomorphine n'affectent pas la réduction de l'activité locomotrice induite par 30 et 60 min de stress. L'effet de la dose 0.25 mg/kg d'apomorphine, qui semble exacerber la réduction de l'activité locomotrice induite par 30 min de stress, ne diffère pas significativement de l'effet de cette même dose chez les souris non stressées. Cette figure montre par contre, que le stress s'oppose à l'effet réducteur de l'apomorphine sur l'activité locomotrice (cas de l'apomorphine 0.125 mg/kg + 30 min de stress et apomorphine 0.25 mg/kg + 60 min de stress). L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif de l'apomorphine $F(3,117) = 42.731$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,117) = 3.99$, $p < 0.0211$ et une interaction entre l'apomorphine et le stress dans modulation de l'activité locomotrice $F(6,117) = 15.665$, $p < 0.0001$.

Les effets de l'association de l'apomorphine et du stress sur le nombre de redressements sont presque similaires à ceux observés sur l'activité locomotrice (Fig. 29b). L'apomorphine n'affecte pas la réduction du nombre de redressements induite par le stress. Cependant, le stress s'oppose à la réduction du nombre de redressements induite par l'apomorphine (cas de l'apomorphine 0.125 et 0.25 mg/kg + 30 min de stress et apomorphine 0.25 mg/kg + 60 min de stress). L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif de l'apomorphine $F(3,117) = 73.183$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,117) = 48.525$, $p < 0.0211$ et une interaction entre l'apomorphine et le stress dans la modulation du nombre de redressements $F(6,117) = 34.627$, $p < 0.0001$.

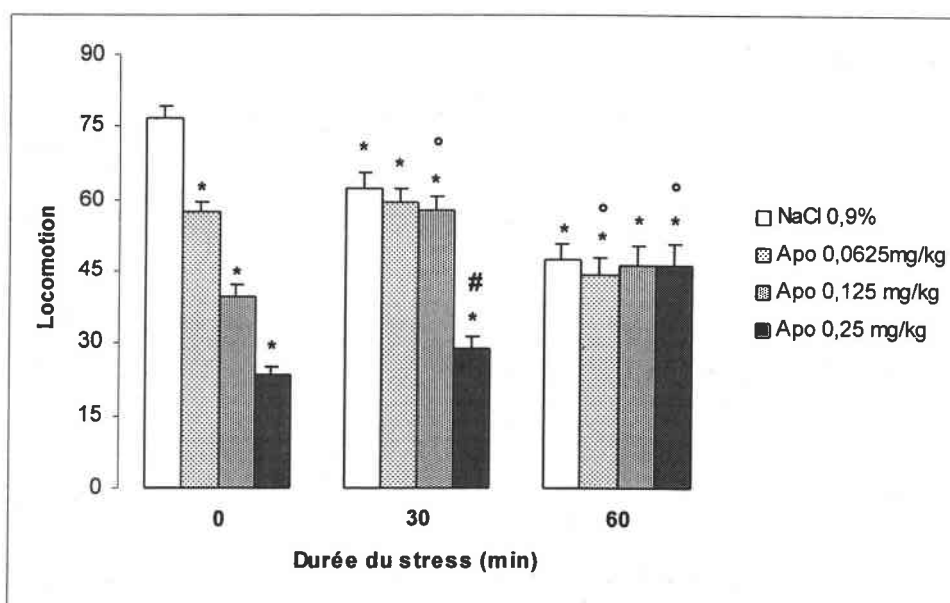


Fig. 29a : Effets de l'apomorphine (Apo: 0.0625, 0.125 et 0.25 mg/kg) sur l'activité locomotrice chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / non stressées.

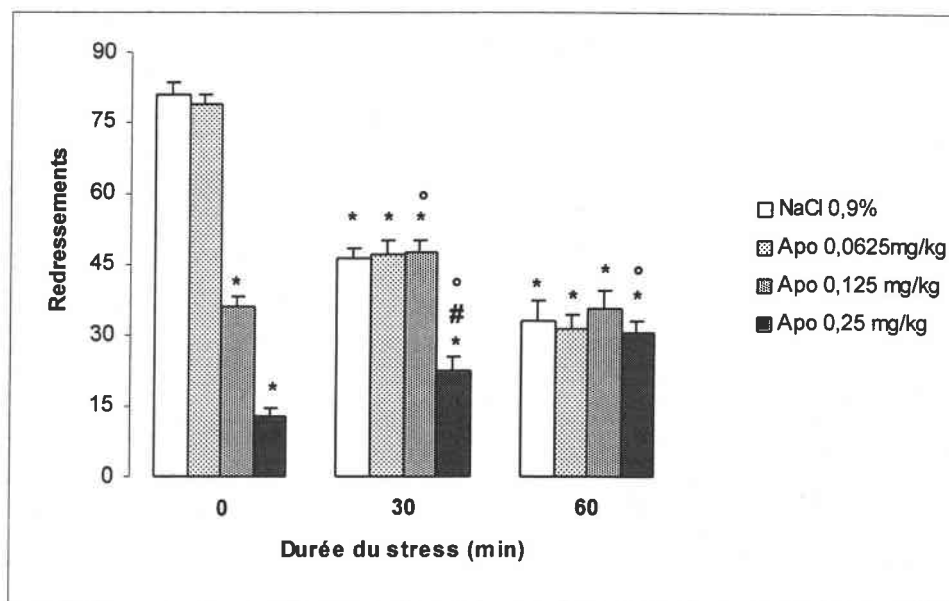


Fig. 29b : Effets de l'apomorphine (Apo: 0.0625, 0.125 et 0.25 mg/kg) sur le nombre de redressements chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / non stressées.

La Fig. 29c montre que l'apomorphine induit une potentialisation significative de la réduction de l'exploration du compartiment nouveau provoquée par l'exposition au stress expérimental pendant 30 min. Par contre, l'apomorphine n'affecte pas la réduction de l'activité exploratoire induite par la durée de 60 min de stress. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif de l'apomorphine $F(3,117) = 24.396, p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,117) = 93.633, p < 0.0001$ et une interaction entre l'apomorphine et le stress dans modulation de l'activité exploratoire $F(6,117) = 10.957, p < 0.0001$.

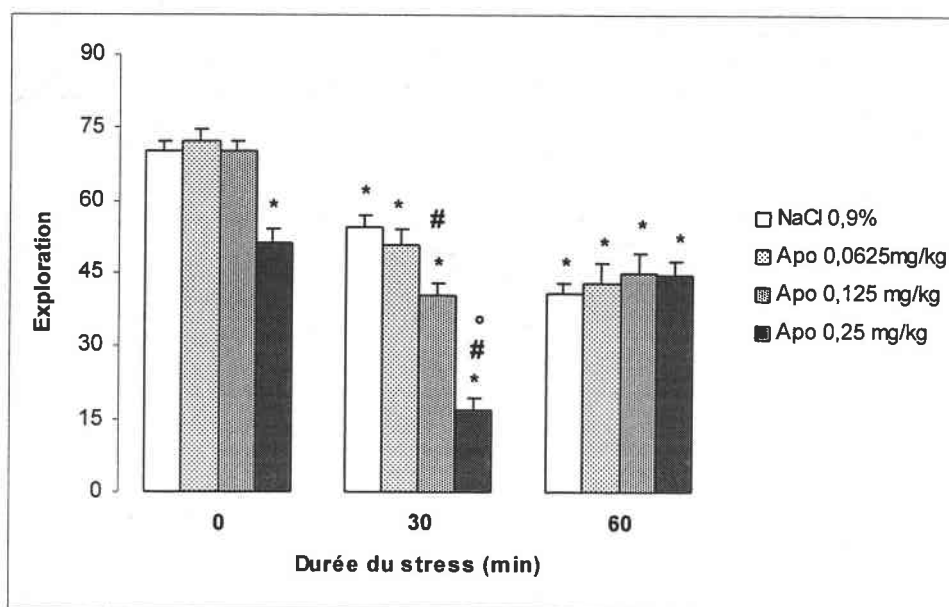


Fig. 29c : Effets de l'apomorphine (Apo: 0.0625, 0.125 et 0.25 mg/kg) sur l'activité exploratoire chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / non stressées.

1-2) Test du labyrinthe en Y

Nous avons sélectionné, pour cette expérience, deux doses d'apomorphine (une dose non efficace, 0.25 mg/kg et une dose efficace, 1 mg/kg) pour les administrer à la fois à des souris non stressées et à des souris stressées par immobilisation pendant 30 et 60 min. Les résultats sont présentés sur la figure 30.

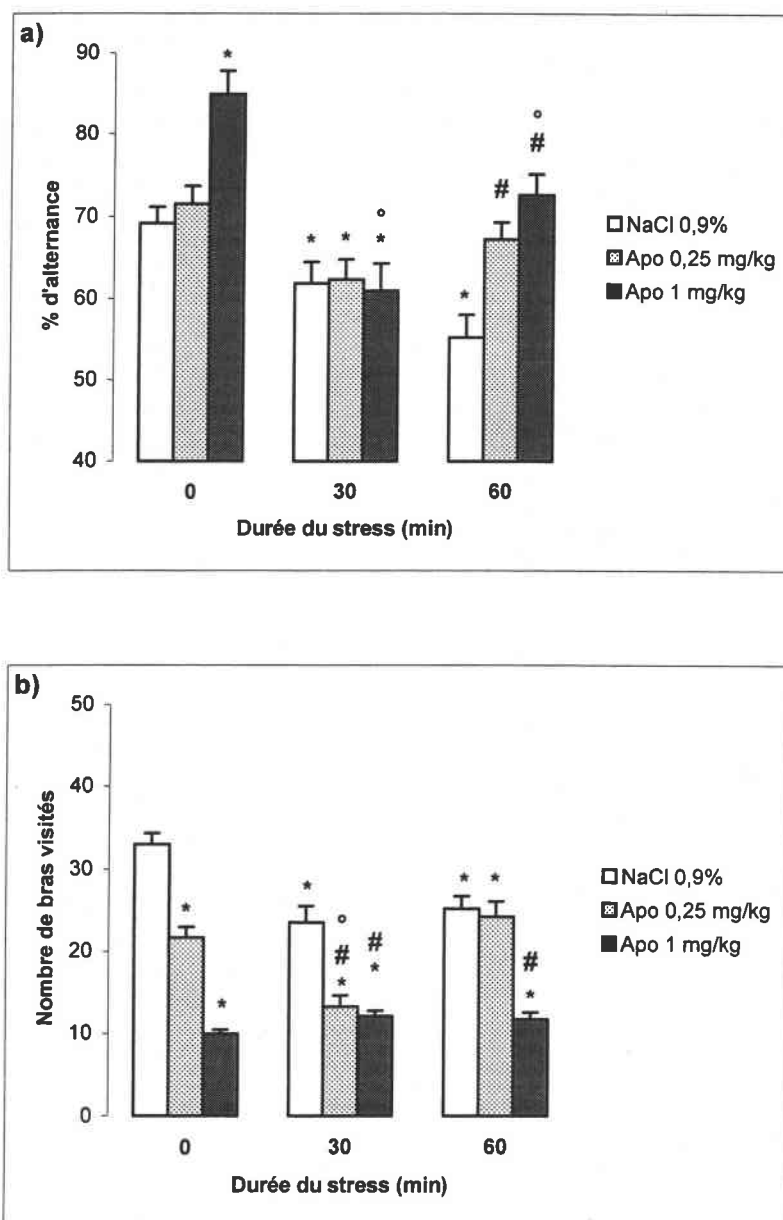


Fig. 30 : Effets de l'apomorphine (Apo: 0.25 et 1 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / non stressées.

La Fig. 30a montre que le traitement par l'apomorphine s'oppose significativement et d'une manière dose-dépendante à la réduction du pourcentage d'alternance induite par 60 min de stress alors qu'il n'affecte pas celle induite par 30 min de stress. Cette figure montre également qu'une période d'immobilisation de 30 min abolit l'augmentation induite par 1 mg/kg d'apomorphine sur le pourcentage d'alternance observé chez les souris non stressées. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,81) = 13.29$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,81) = 22.314$, $p < 0.0001$ et une interaction entre le traitement par l'apomorphine et le stress dans la modulation du pourcentage d'alternance chez la souris $F(4,81) = 5.249$, $p < 0.0008$.

La Fig. 30b montre que l'apomorphine à 0.25 mg/kg potentialise significativement la réduction du nombre de bras visités chez les souris ayant subi 30 min de stress alors qu'elle n'a aucun effet sur celle induite par 60 min de stress. A 1 mg/kg, l'apomorphine semble exacerber les réductions du nombre de bras visités induites à la fois par 30 et 60 min de stress mais cet effet ne diffère pas statistiquement de l'effet de l'apomorphine enregistré chez les souris non stressées. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du traitement par l'apomorphine $F(2,81) = 100$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,81) = 11.948$, $p < 0.0001$ et une interaction entre l'apomorphine et le stress dans la modulation de ce paramètre comportemental $F(4,81) = 9.761$, $p < 0.0001$.

2) Effets du sulpiride

2-1) Test de l'exploration libre

Trois doses du sulpiride (5, 10 et 50 mg/kg) ont été utilisées au cours de cette expérience. Ces doses ont été administrées à la fois à des souris non stressées et à des souris stressées par immobilisation pendant 30 et 60 min. Les résultats de cette expérience sont présentés sur la figure 31.

Comme le montre la Fig. 31a, le sulpiride à 5 mg/kg n'a aucun effet significatif, alors qu'à 10 mg/kg, il s'oppose significativement aux effets réducteurs du stress, 30 et 60 min, sur l'activité locomotrice. Le sulpiride à 50 mg/kg semble potentialiser cette réduction induite par le stress mais cet effet ne diffère pas statistiquement de celui de cette même dose du sulpiride chez les souris non stressées. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du sulpiride $F(3,118) = 90.656$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,118) = 30.533$, $p < 0.0001$ et une interaction entre le sulpiride et le stress dans leurs effets sur l'activité locomotrice $F(6,118) = 3.529$, $p < 0.0030$.

La Fig. 31b montre que le sulpiride à 5 et 10 mg/kg s'oppose à la réduction du nombre de redressements induite par l'application pendant 30 min du stress expérimental, alors que chez les souris exposées pendant 60 min au stress, seule la dose 10 mg/kg reste active dans l'opposition à l'effet du stress sur le nombre de redressements. En revanche, la plus forte dose du sulpiride (50 mg/kg) potentialise la réduction du nombre de redressements induite par le stress. Cet effet n'est significatif que chez les souris ayant subi 60 min d'immobilisation. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du sulpiride $F(3,118) = 58.869$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,118) = 108$, $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(6,118) = 6.65$, $p < 0.0001$.

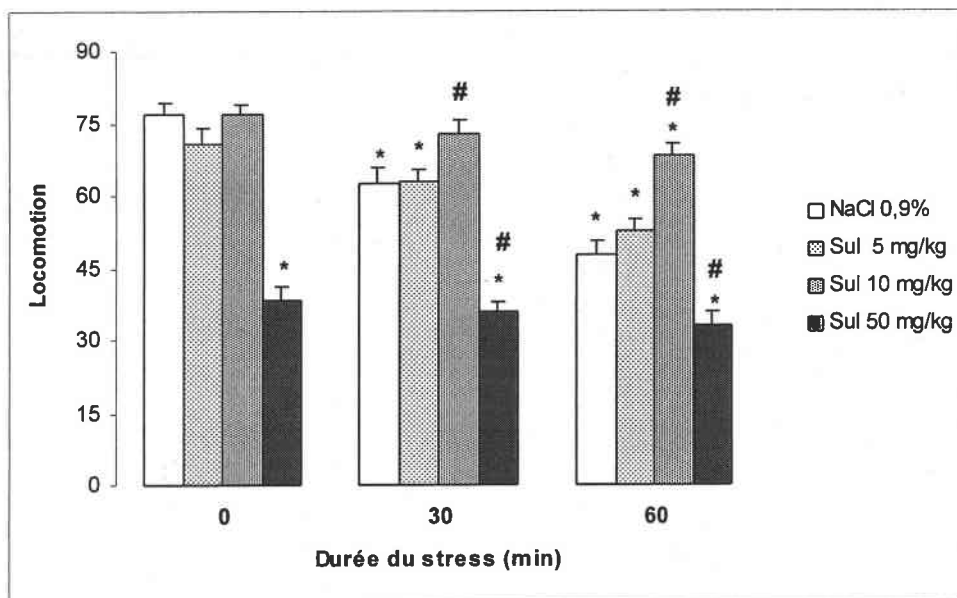


Fig. 31a : Effets du sulpiride (Sul: 5, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité locomotrice chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9% / non stressées.

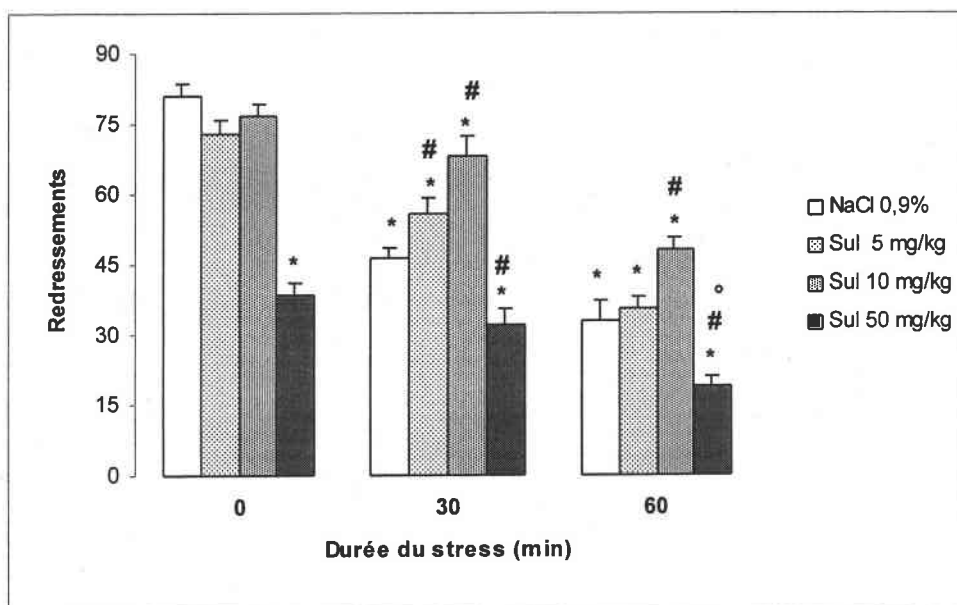


Fig. 31b : Effets du sulpiride (Sul: 5, 10 et 50 mg/kg) sur le nombre de redressements chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9% / non stressées.

La Fig. 31c montre que le sulpiride, aux trois doses utilisées, antagonise significativement la réduction de l'activité exploratoire induite par 30 min de stress, par contre, seules 10 et 50 mg/kg du sulpiride restent efficaces dans l'opposition à la réduction de l'activité exploratoire induite par 60 min de stress. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du sulpiride $F(3,118) = 8.305$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,118) = 87.397$, $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(6,118) = 3.859$ $p < 0.0001$.

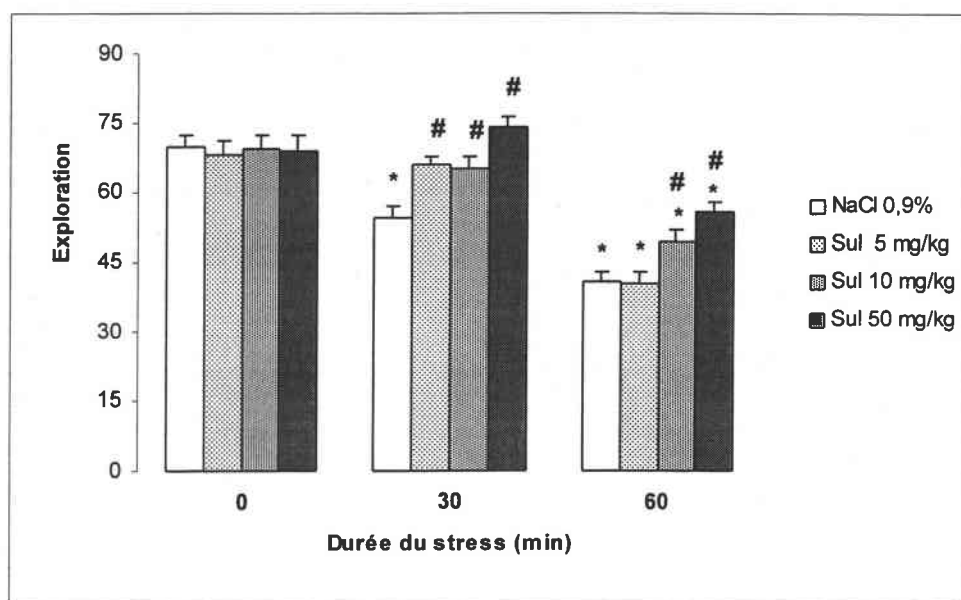


Fig. 31c : Effets du sulpiride (Sul: 5, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité exploratoire chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9% / non stressées.

2-2) Test du labyrinthe en Y

Nous avons sélectionné deux doses du sulpiride (une dose non efficace, 5 mg/kg et une dose efficace, 20 mg/kg) pour les administrer à la fois à des souris non stressées et à des souris stressées par immobilisation pendant 30 et 60 min. Les résultats sont présentés sur la figure 32.

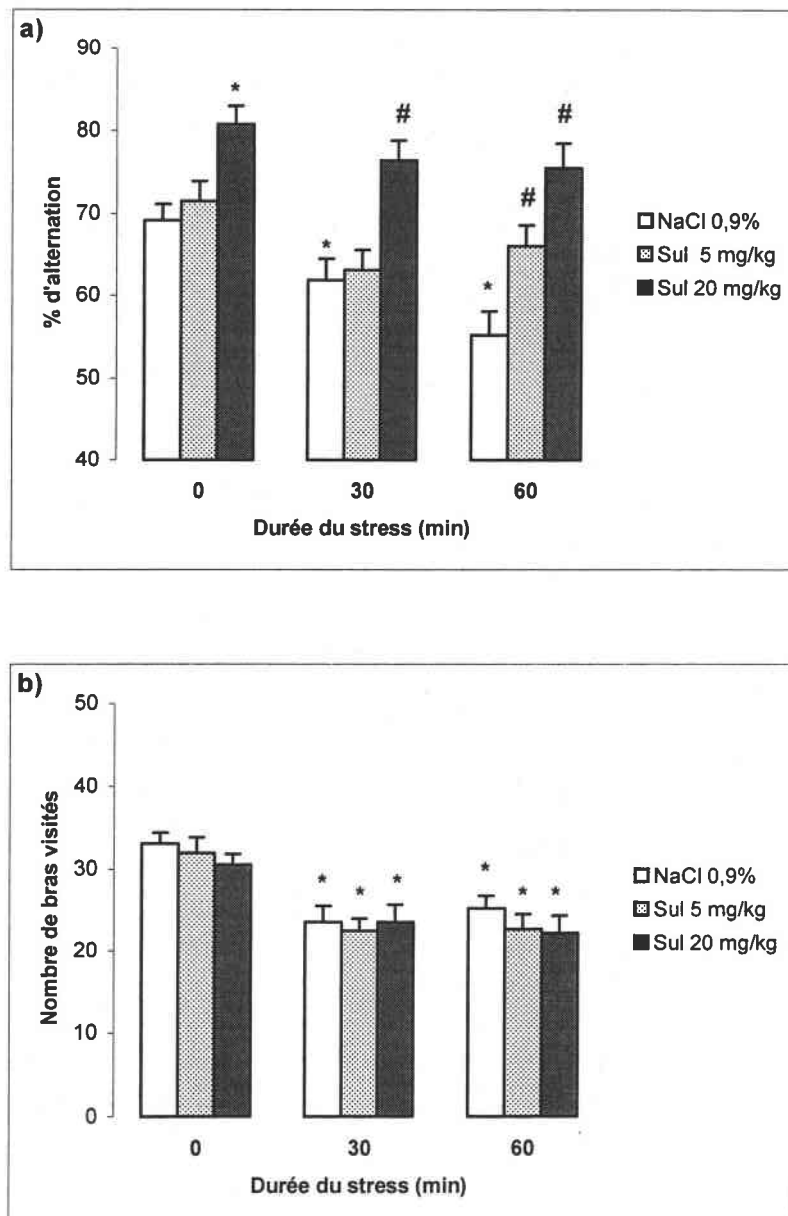


Fig. 32 : Effets du sulpiride (Sul: 5 et 20 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10 ; * p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées ; # p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; ° p < 0.05 comparé aux souris traitées par le sulpiride / NaCl 0.9% / non stressées.

Le traitement par le sulpiride à la dose 20 mg/kg semble s'opposer à la diminution du pourcentage d'alternance induite par 30 et 60 min d'immobilisation (Fig. 32a). Cet effet ne diffère pas de celui de cette même dose du sulpiride chez les souris non stressées. A 5 mg/kg, le sulpiride ne possède aucun effet sur la réduction du pourcentage d'alternance induite par 30 min de stress, par contre, il s'oppose significativement à celle induite par 60 min de stress. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du traitement par le sulpiride $F(2,81) = 30.041$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,81) = 9.01$, $p < 0.0001$ mais ne révèle pas d'interaction entre le sulpiride et le stress dans la modulation de ce paramètre comportemental chez la souris $F(4,81) = 1.389$, $p < 0.2453$.

La Fig. 32b montre que le sulpiride, aux deux doses utilisées, n'induit aucun effet significatif sur le nombre de bras visités chez les souris stressées. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet non significatif du traitement par le sulpiride $F(2,81) = 0.916$, $p < 0.4041$; un effet significatif du stress $F(2,81) = 23.012$, $p < 0.0001$ mais ne révèle pas d'interaction entre le sulpiride et le stress dans la modulation de ce paramètre comportemental chez la souris $F(4,81) = 0.25$, $p < 0.9086$.

3) Effets de l'association du sulpiride et de l'apomorphine

3-1) Test de l'exploration libre

Au cours de cette expérience, nous avons évalué les effets de deux doses du sulpiride (5 et 10 mg/kg) en association avec une dose d'apomorphine (0.125 mg/kg) à la fois chez des souris non stressées et des souris stressées par immobilisation pendant 30 min. Les résultats sont présentés sur la figure 33.

La Fig. 33a montre que l'administration du sulpiride (5 et 10 mg/kg) avant celle de l'apomorphine (0.125 mg/kg) chez les souris stressées semble provoquer une réduction de l'activité locomotrice de ces souris. Ces effets sont similaires et statistiquement significatifs comparés, à la fois, aux souris ayant subi uniquement le stress, aux souris traitées par l'apomorphine et ayant subi le stress et aux souris traitées par le sulpiride et ayant subi le stress. Cependant, Ces effets ne diffèrent pas statistiquement des effets de l'association du sulpiride et de l'apomorphine chez les souris non stressées. L'ANOVA à trois facteurs révèle une interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par l'apomorphine et le stress dans la modulation de l'activité locomotrice de la souris $F(2,115) = 8.329, p < 0.0004$.

Les effets de l'association du sulpiride et de l'apomorphine sur le nombre de redressements chez les souris stressées sont presque identiques à ceux obtenus par l'association de ces mêmes substances sur l'activité locomotrice des souris stressées (Fig. 33b). L'ANOVA à trois facteurs révèle une interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par l'apomorphine et le stress dans la modulation du nombre de redressements de la souris $F(2,115) = 20.911, p < 0.0001$.

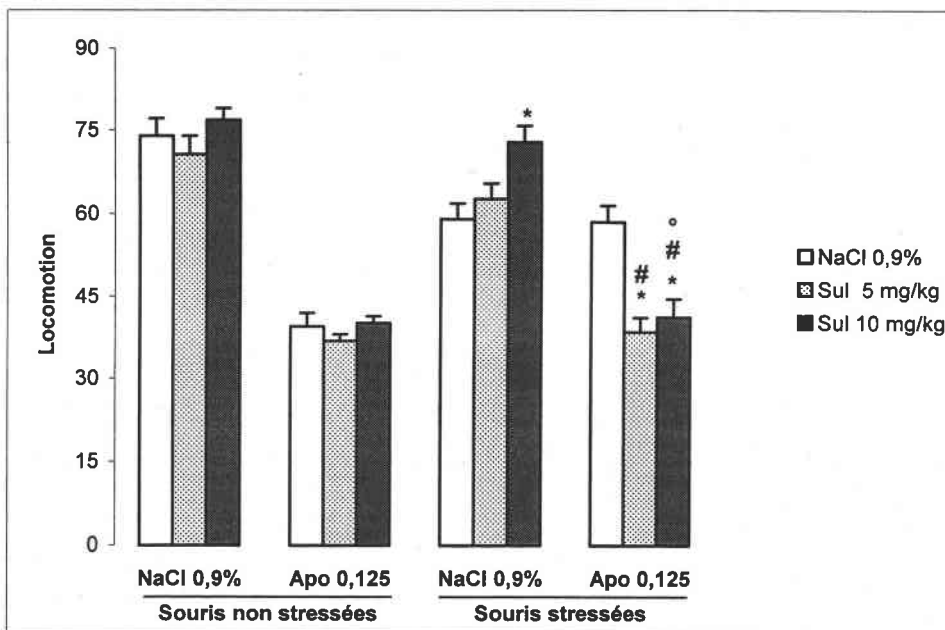


Fig. 33a : Effets de l'association du sulpiride (Sul: 5 et 10 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 0.125 mg/kg) sur l'activité locomotrice chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9% / stressées.

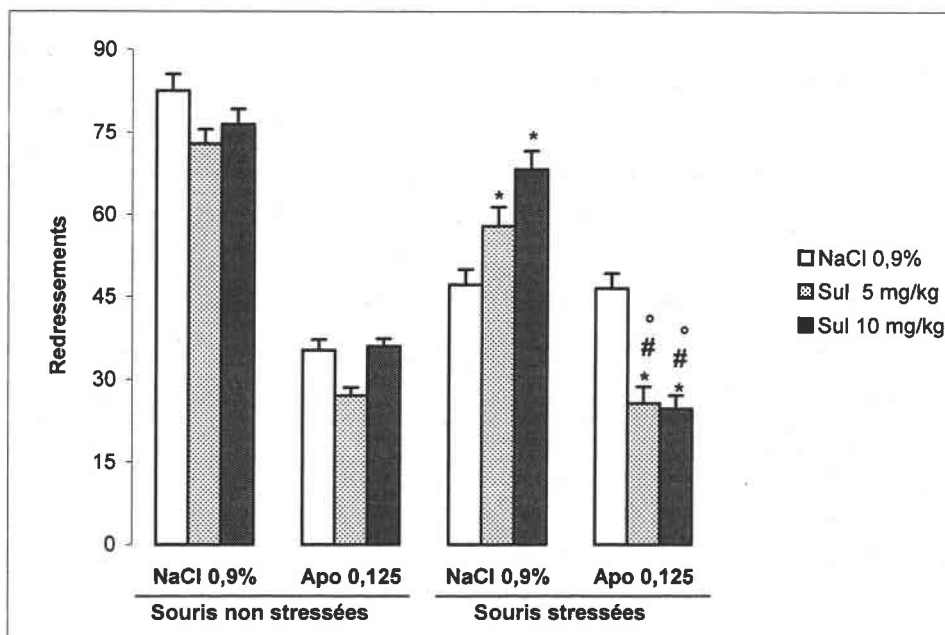


Fig. 33b : Effets de l'association du sulpiride (Sul: 5 et 10 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 0.125 mg/kg) sur le nombre de redressements chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9% / stressées ; + $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / Apomorphine / non stressées.

La Fig. 33c montre que le sulpiride semble antagoniser, d'une manière dose-dépendante, l'exacerbation, par l'apomorphine, de la réduction de l'activité exploratoire induite par le stress. Cependant, l'effet de l'association du sulpiride 5 mg/kg avec l'apomorphine chez les souris stressées ne diffère pas significativement de celui de cette même association chez les souris non stressées, alors que le traitement combiné du sulpiride 10 mg/kg et de l'apomorphine chez les souris stressées ne diffère pas significativement de celui enregistré chez les souris stressées et traitées uniquement par 10 mg/kg du sulpiride. Cependant, Le stress s'oppose à l'augmentation de l'activité exploratoire induite par l'association du sulpiride 10 mg/kg et de l'apomorphine 0.125 mg/kg. L'ANOVA à trois facteurs ne révèle pas d'interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par l'apomorphine et le stress dans la modulation de l'activité exploratoire chez la souris $F(2,115) = 2.026, p < 0.1379$.

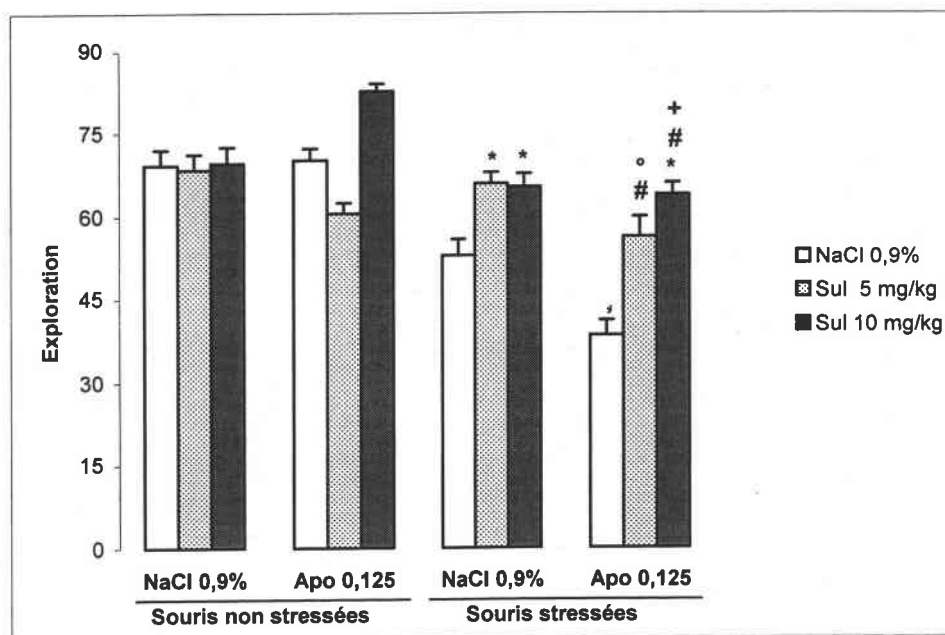


Fig. 33c : Effets de l'association du sulpiride (Sul: 5 et 10 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 0.125 mg/kg) sur l'activité exploratoire chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15 ; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées ; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / stressées ; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9% / stressées ; + $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / Apomorphine / non stressées.

3-2) test du labyrinthe en Y

Au cours de cette expérience, nous avons évalué les effets de deux doses du sulpiride (5 et 20 mg/kg) en association avec une dose d'apomorphine (1 mg/kg) à la fois chez des souris non stressées et des souris stressées par immobilisation pendant 60 min. Les résultats sont présentés sur la figure 34.

Comme le montre la Fig. 34a, l'antagonisme exercé par l'apomorphine (1 mg/kg) vis à vis de la réduction du pourcentage d'alternance chez les souris exposées au stress, semble être renforcé par le prétraitement par le sulpiride à 5 mg/kg, alors qu'à 10 mg/kg, le sulpiride semble être inefficace à cet égard. Cependant, les effets de l'association du sulpiride (5 et 10 mg/kg) et de l'apomorphine (1 mg/kg) chez les souris exposées au stress ne diffèrent pas statistiquement des effets de ces mêmes traitements chez les souris non stressées. L'ANOVA à 3 facteurs ne révèle pas d'interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par l'apomorphine et le stress dans la modulation du pourcentage d'alternance chez la souris $F(2,108) = 0.362$, $p < 0.6968$.

La Fig. 34b montre que le stress réduit l'opposition du sulpiride vis à vis de l'effet de l'apomorphine sur le nombre de bras visités puisqu'en présence du stress, le sulpiride à 5 mg/kg n'est plus effectif sur la réduction du nombre de bras visités induits par l'apomorphine, alors qu'à 20 mg/kg, l'antagonisme exercé par le sulpiride sur l'effet de l'apomorphine est moins important chez les souris stressées que chez les souris non stressées. L'ANOVA à 3 facteurs révèle une interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par l'apomorphine et le stress dans la modulation du nombre de bras visités par la souris $F(2,108) = 6.961$, $p < 0.0014$.

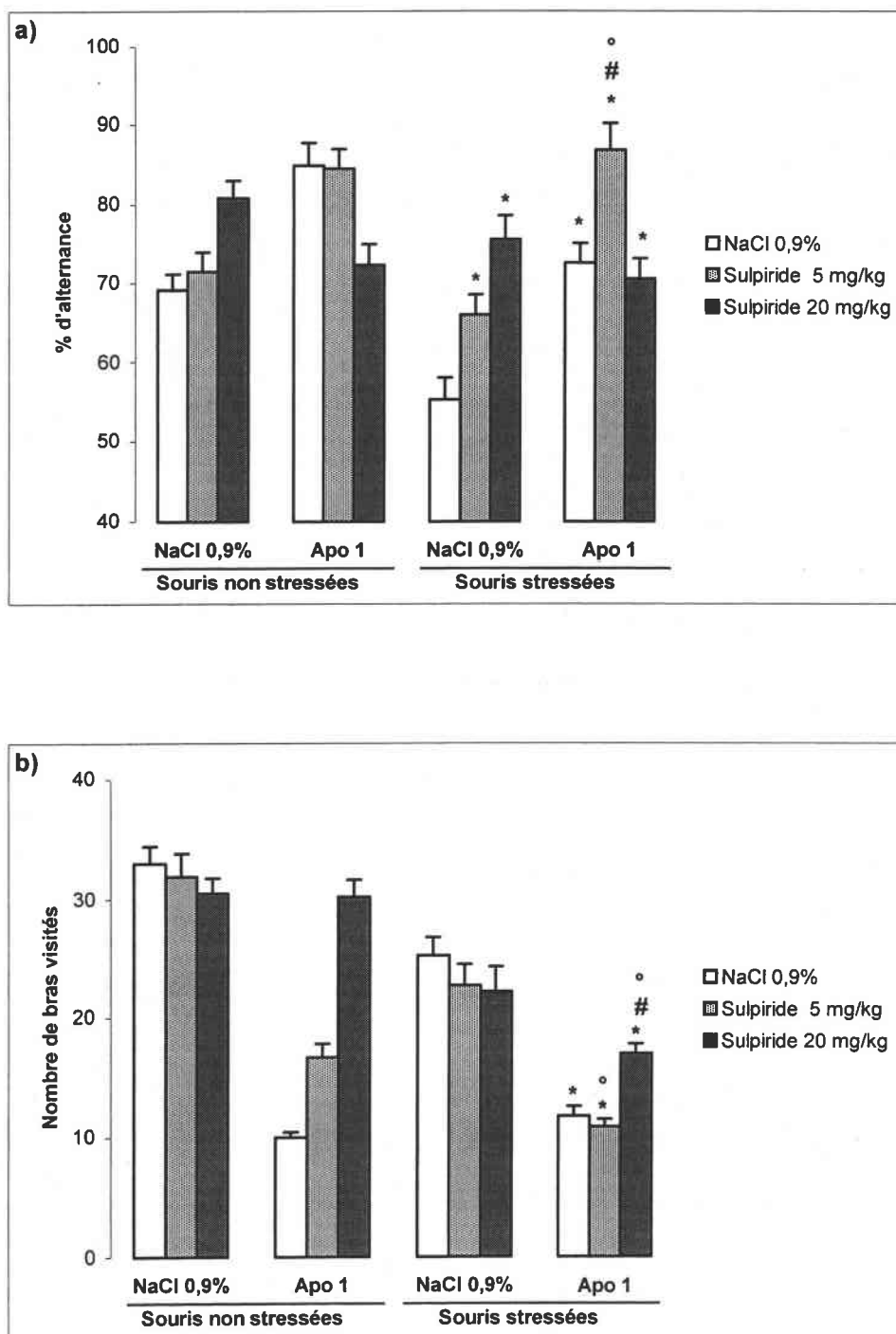


Fig. 34 : Effets de l'association du sulpiride (Sul: 5 et 20 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 1 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez les souris stressées (60 min d'immobilisation). N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl0.9% / NaCl0.9% / stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl0.9% / Apomorphine / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl0.9% / stressées. + $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / Apomorphine / non stressées.

4) Discussion et conclusion

Les résultats montrent que l'administration de l'apomorphine n'affecte pas la réduction de l'activité locomotrice des souris exposées au stress par immobilisation pendant 30 et/ou 60 min. En revanche, l'exposition au stress abolit l'effet réducteur de l'apomorphine sur l'activité locomotrice des souris. Ce résultat montre, ainsi, que le stress altère la sensibilité des souris à l'apomorphine vis à vis de l'activité locomotrice. Une hypothèse pouvant expliquer ce résultat viendrait de la possibilité d'une activation du système dopaminergique (ou l'activation d'autres systèmes) par l'application du stress qui neutraliserait l'effet présynaptique inhibiteur de l'apomorphine sur l'activité locomotrice.

L'hypothèse de l'implication de l'activation du système dopaminergique dans le blocage de l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice, porte en elle-même une contradiction. En effet, comment se fait-il que le stress provoque une diminution de l'activité locomotrice alors qu'il induit en même temps une activation du système dopaminergique qui, elle, augmente cette activité? Sur le plan neurochimique, plusieurs travaux ont montré qu'au cours d'un stress par immobilisation, on assiste à une augmentation rapide et transitoire de la libération de la dopamine et de ses métabolites dans les aires limbiques et corticales qui atteint son maximum 15 à 20 min du début du stress et diminue graduellement pour atteindre des valeurs en dessous des valeurs normales 50 à 60 min après même si les animaux sont encore soumis au stress. Ceci indique que la libération de la dopamine et de ses métabolites dans les aires limbiques et corticales sous des conditions de stress varie selon la durée du stress, alors que nos résultats montrent que le blocage de l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice est indépendant de la durée du stress puisqu'il est observé à la fois chez les souris ayant subi 30 min et celles ayant subi 60 min de stress. Ces données suggèrent que l'altération par le stress de la sensibilité à l'apomorphine vis à vis de l'activité locomotrice ne soit pas liée à une activation du système dopaminergique mais probablement à l'activation d'autre(s) système(s) qui bloquerait(ent) l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice.

L'administration d'une dose intermédiaire du sulpiride (10 mg/kg) s'oppose à l'effet réducteur du stress sur l'activité locomotrice des souris. En revanche, la plus faible (5 mg/kg) et la plus forte (50 mg/kg) dose du sulpiride n'induisent aucun effet significatif sur l'activité locomotrice des souris stressées. Ces résultats indiquent que le sulpiride possède essentiellement un effet antagonistique vis à vis de la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress. Cet effet du sulpiride est observé à la fois chez les souris ayant subi 30

min et celles ayant subi 60 min d'immobilisation. L'opposition exercée par le sulpiride vis à vis de l'effet réducteur du stress sur l'activité locomotrice résulterait de l'effet présynaptique qu'exercerait le sulpiride à cette dose (10 mg/kg). Cet effet présynaptique aboutirait à une augmentation de la transmission dopaminergique qui s'opposerait à l'effet du stress sur l'activité locomotrice. Cela suggère que l'effet du stress sur l'activité locomotrice passe par une inhibition du système dopaminergique. Cette suggestion est peu probable puisque l'inhibition du système dopaminergique à la fois d'une manière présynaptique (faibles doses d'apomorphine) ou postsynaptique (50 mg/kg de sulpiride) n'affecte pas l'activité locomotrice des souris stressées. Par conséquent, la réduction de l'activité locomotrice des souris stressées n'est probablement pas liée à une inhibition du système dopaminergique.

Cette suggestion est confortée par le fait que la dose d'apomorphine utilisée (dose inefficace chez les souris stressées) n'antagonise pas l'augmentation, par le sulpiride, de l'activité locomotrice des souris stressées. Nous constatons plutôt une conversion de l'augmentation de l'activité locomotrice induite par le sulpiride chez les souris stressées en une diminution de cette activité. D'une autre manière, il n'y aurait aucune compétition entre le sulpiride et l'apomorphine au niveau présynaptique. Ce résultat suggère que l'effet du sulpiride sur l'activité locomotrice des souris stressées ne soit pas lié à une action présynaptique sur le système dopaminergique et, par conséquent, son effet n'est probablement pas lié à une activation du dit système. Ceci renforce également la suggestion, citée auparavant, selon laquelle le blocage par le stress de l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice ne passerait pas par une activation du système dopaminergique.

L'opposition exercée par le sulpiride sur la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress pourrait être liée à ses effets sur d'autres systèmes de neurotransmission tel que le système cholinergique. En effet, il a été montré que le sulpiride provoque la libération de l'acétylcholine au niveau du striatum (Bertorelli & Consolo, 1990; Imperato *et al.*, 1994). Cette augmentation de la libération de l'acétylcholine au niveau du striatum est fortement corrélée à une augmentation de l'activité locomotrice (Toide *et al.*, 1989; Watanabe & Shimizu, 1998; Watanabe *et al.*, 1990).

La restauration de l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice des souris stressées et traitées par le sulpiride est en faveur de cette hypothèse puisque les gens atteints de la maladie de Parkinson sont traités à la fois par des agents favorisant la transmission dopaminergique et par des agents anticholinergiques.

En conclusion, ces données permettent de suggérer plusieurs hypothèses quant à l'interaction entre le système dopaminergique et le stress sur l'activité locomotrice des souris:

- i) la réduction de l'activité locomotrice des souris exposées au stress par immobilisation ne passerait probablement pas par le système dopaminergique.
- ii) l'effet du sulpiride sur l'activité locomotrice des souris stressées serait lié à ses effets sur d'autres systèmes de neurotransmission.
- iii) Le blocage de l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice chez les souris exposées au stress serait lié à l'implication d'autres systèmes de neurotransmission.

Les résultats concernant les effets de l'apomorphine sur le nombre de redressements chez les souris stressées sont presque similaires à ses effets sur l'activité locomotrice des souris stressées. En effet, les résultats montrent que l'apomorphine, aux doses utilisées, ne possède aucun effet sur la réduction du nombre de redressements chez les souris stressées par 30 et 60 min d'immobilisation. L'analyse de la variance à deux facteurs révèle une interaction entre l'apomorphine et le stress par immobilisation dans la modulation du nombre de redressements chez la souris. Cette interaction est de nature antagonistique et se manifeste par un blocage de l'effet de l'apomorphine sur le nombre de redressements sous l'effet de l'application du stress (apomorphine 0.125 et 0.25 mg/kg à 30 min de stress et apomorphine 0.25 mg/kg à 60 min de stress).

Le sulpiride interagit aussi avec le stress dans la modulation du nombre de redressements chez la souris. Cette interaction dépend de la dose du sulpiride. En effet, le sulpiride à 50 mg/kg (dose efficace chez les souris non stressées) potentialise la diminution du nombre de redressements induite par 60 min d'immobilisation. Par contre, à 5 et 10 mg/kg (doses inefficaces chez les souris non stressées), le sulpiride s'oppose à la diminution du nombre de redressements induite par 30 et 60 min de stress. Ceci indique, par conséquent, des interactions, comme l'indique l'analyse de la variance, entre le stress et le sulpiride de natures différentes : antagonistique à faible dose (5 et/ou 10 mg/kg) et synergique à forte dose du sulpiride (50 mg/kg). Les résultats montrent aussi que le prétraitement préalable par le sulpiride (5 et 10 mg/kg) n'antagonise pas le blocage, lié au stress, de l'effet de l'apomorphine sur le nombre de redressements de la souris.

Ces résultats suggèrent, comme dans le cas de l'activité locomotrice, l'implication d'autre(s) système(s) de neurotransmission dans le blocage de l'effet de l'apomorphine sur le nombre de redressements chez les souris exposées au stress expérimental.

En ce qui concerne l'activité exploratoire, les résultats montrent que l'effet de l'apomorphine sur la réduction de l'activité exploratoire chez les souris stressées dépend de la

durée du stress. En effet, l'apomorphine renforce, d'une manière dose-dépendante, la réduction de l'activité exploratoire induite par une durée de 30 min d'immobilisation, alors qu'elle ne provoque aucun effet significatif sur celle induite par une durée de 60 min d'immobilisation. Ceci montre, comme le révèle l'analyse de la variance, une interaction entre l'apomorphine et le stress dans la modulation de l'activité exploratoire chez la souris. Cette interaction est de nature synergique chez les souris exposées au stress pendant 30 min aboutissant à davantage de réduction de cette activité. En revanche, chez les souris exposées au stress pendant 60 min, cette interaction disparaît.

Les résultats montrent également que le sulpiride, aux doses utilisées, s'oppose à la réduction de l'activité exploratoire des souris soumises au stress pendant 30 et 60 min d'immobilisation. Ces résultats suggèrent une implication du système dopaminergique dans les effets du stress sur l'activité exploratoire.

Cependant, le prétraitement des souris par le sulpiride n'antagonise pas l'exacerbation, par l'apomorphine, de la réduction de l'activité exploratoire induite par 30 min de stress. Comme le montre l'analyse de la variance à trois facteurs, il n'y a pas d'interaction entre le sulpiride, l'apomorphine et le stress dans la modulation de l'activité exploratoire. Cette non-interaction s'expliquerait par le fait que l'effet de l'association du sulpiride 5 mg/kg avec l'apomorphine chez les souris stressées ne diffère pas significativement de celui de cette même association chez les souris non stressées, alors que le traitement combiné du sulpiride 10 mg/kg et de l'apomorphine chez les souris stressées ne diffère pas significativement de celui enregistré chez les souris stressées et traitées uniquement par 10 mg/kg du sulpiride.

Ces résultats suggèrent une implication indirecte des récepteurs dopaminergiques dans l'effet de l'apomorphine sur l'activité exploratoire chez les souris stressées.

Les résultats montrent également que l'augmentation de l'activité exploratoire induite par l'association du sulpiride et de l'apomorphine est réduite en présence du stress.

Les résultats concernant l'interaction entre le système dopaminergique et le stress dans la modulation de la mémoire montrent que l'effet de l'apomorphine sur la mémoire des souris stressées dépend de la durée du stress. En effet, les résultats montrent que le traitement par l'apomorphine s'oppose à la baisse de la mémoire chez les souris immobilisées pendant 60 min, alors qu'elle n'affecte pas celle des souris immobilisées pendant 30 min. Ces effets sont indépendants de l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice des souris stressées. Ces résultats indiquent, comme le révèle l'analyse de la variance, l'existence d'une interaction entre l'apomorphine et le stress quant à leurs effets sur la mémoire chez la souris. Cette

interaction est de nature antagonistique et dépend de la durée du stress dans la mesure où l'effet de l'apomorphine sur la mémoire est supprimé chez les souris exposées à 30 min de stress (le stress l'emporterait) alors que l'apomorphine s'oppose à la réduction des performances chez les souris exposées à 60 min de stress (l'apomorphine l'emporterait).

L'hypothèse de l'activation dopaminergique excessive pourrait expliquer les résultats obtenus chez les souris exposées à 30 min de stress. En effet, Impérato *et al.* (1991) ont montré que durant l'application d'un stress par immobilisation, on assistait à une augmentation de la libération de la dopamine dans les aires limbiques et corticales qui atteint son maximum 15 à 20 min du début du stress. Ainsi, l'augmentation de la libération de la dopamine, chez les souris exposées au stress pendant 30 min, en plus de l'administration de l'apomorphine pourrait aboutir à une hyperactivation dopaminergique responsable de l'annulation de l'effet de l'apomorphine sur la mémoire. L'hypothèse de l'hyperactivation dopaminergique ne serait pas valable dans le cas des souris exposées à 60 min de stress puisqu'on assiste sur le plan neurochimique à un retour vers les valeurs normales de la libération de la dopamine à cette durée et diminue graduellement pour atteindre des valeurs en dessous des valeurs normales au environ de 50 à 60 min alors que les animaux sont encore sous stress. Dans ce dernier cas, les résultats laissent supposer que l'effet du stress (immobilisation pendant 60 min) sur la mémoire chez la souris dans le labyrinthe en Y passe par une inhibition de la neurotransmission dopaminergique.

Les résultats montrent aussi que le seul effet notable du sulpiride sur les performances des souris stressées est observé après traitement par 5 mg/kg du sulpiride des souris ayant été exposées au stress pendant 60 min. Ceci pourrait être expliqué par l'hypothèse, déjà avancée, du mécanisme présynaptique de l'action du sulpiride qui s'opposerait à l'inhibition de la neurotransmission dopaminergique induite par 60 min de stress. Cependant, le prétraitement par le sulpiride, comme le montre l'analyse de la variance, n'affecte pas l'effet de l'apomorphine sur la mémoire chez les souris stressées. Les effets de l'association du sulpiride et de l'apomorphine avec celui du stress sur la mémoire des souris sont purement additifs et seraient liés à l'effet de l'association de ces deux substances chez les souris non stressées et/ou aux effets du sulpiride seul chez les souris stressées.

Ces résultats indiquent que l'effet d'opposition exercé par l'apomorphine sur les performances des souris exposées au stress ne passerait probablement pas par les récepteurs dopaminergiques D2 et suggèrent une implication indirecte de ces récepteurs dans l'effet du stress sur la mémoire chez la souris.

IV-3-2) Implications des systèmes opioïdergiques

1) Effets de la morphine

1-1) Test de l'exploration libre

Trois doses de morphine (1, 5 et 10 mg/kg) ont été utilisées au cours de cette expérience. Ces doses ont été administrées à la fois à des souris non stressées et à des souris stressées par immobilisation pendant 30 et 60 min. Les résultats sont présentés sur les figures 35a, b et c.

La Fig. 35a montre que l'effet de la morphine sur l'activité locomotrice des souris stressées dépend de la dose de la morphine. En effet, à 5 mg/kg (dose inefficace chez les souris non stressées), la morphine potentialise la réduction de l'activité locomotrice induite par 30 et 60 min d'immobilisation. Par contre, les doses efficaces de la morphine 1 et 10 mg/kg ne possèdent aucun effet significatif sur l'activité locomotrice des souris stressées. L'effet de 10 mg/kg de morphine sur l'activité locomotrice des souris stressées n'est pas statistiquement différent de celui de cette même dose chez les souris non exposées au stress. Cette figure montre également que le stress (30 et 60 min d'immobilisation) abolit l'augmentation de l'activité locomotrice induite par 1 mg/kg de morphine. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif de la morphine $F(3,114) = 79.429$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,114) = 80.323$, $p < 0.0001$ et une interaction entre la morphine et le stress dans la modulation de l'activité locomotrice $F(6,114) = 10.882$, $p < 0.0001$.

La morphine exacerbe aussi d'une manière dose-dépendante, mais similaire, la réduction du nombre de redressements induite par les deux durées de stress (Fig. 35b). L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif de la morphine $F(3,114) = 289$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,114) = 271.14$, $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(6,114) = 17.152$, $p < 0.0001$.

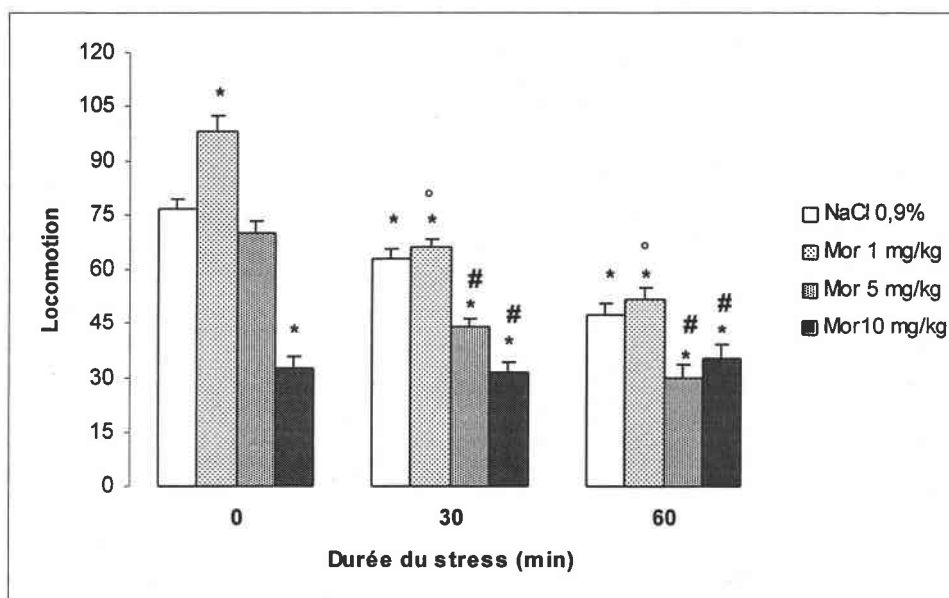


Fig. 35a : Effets de la morphine (Mor: 1, 5 et 10 mg/kg) sur l'activité locomotrice chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / non stressées.

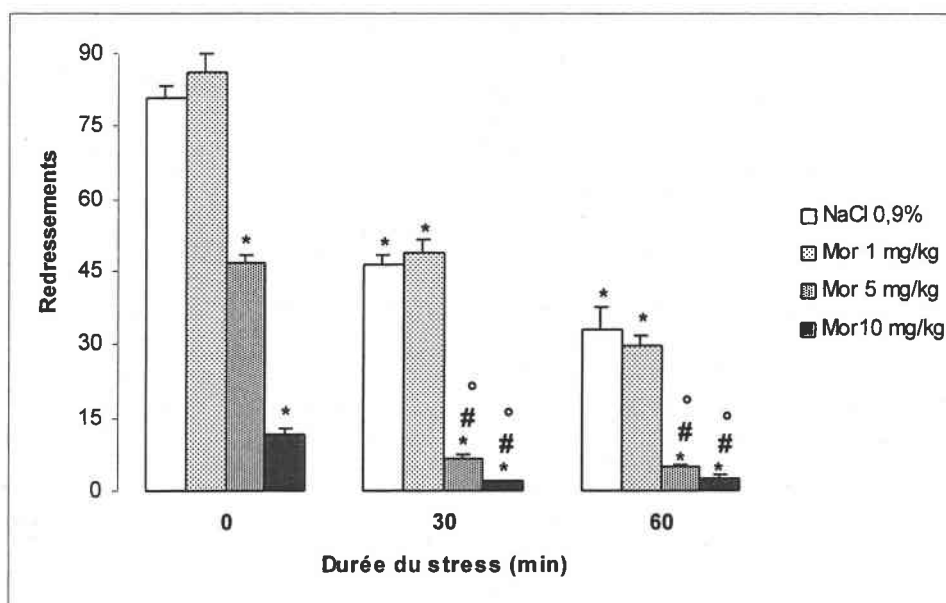


Fig. 35b : Effets de la morphine (Mor: 1, 5 et 10 mg/kg) sur le nombre de redressements chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / non stressées.

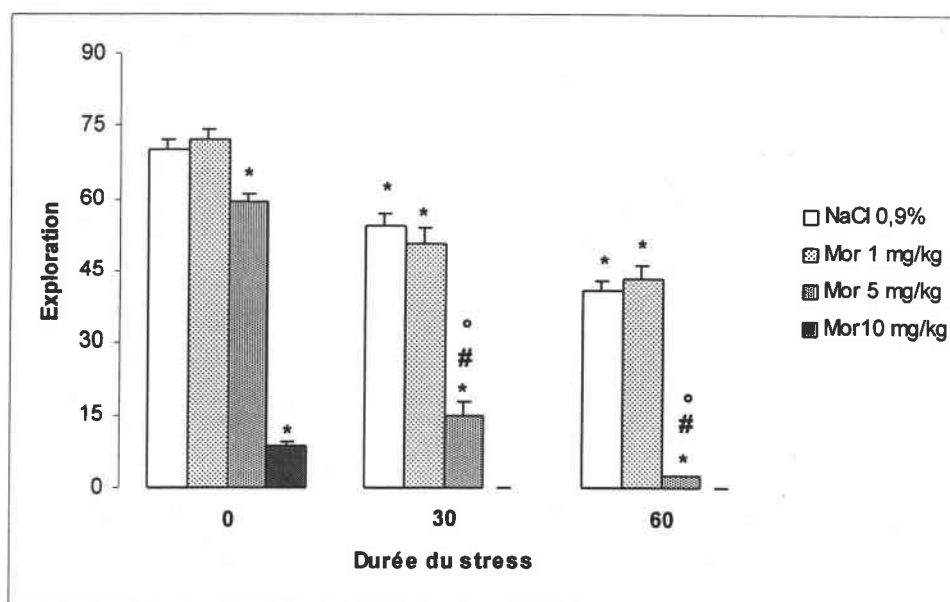


Fig. 35c : Effets de la morphine (Mor: 1, 5 et 10 mg/kg) sur l'activité exploratoire chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / non stressées.

La Fig. 35c montre que la faible dose de la morphine (1 mg/kg) ne possède aucun effet, par contre 5 mg/kg de morphine exacerbe, d'une manière dose-dépendante, la réduction de l'activité exploratoire induite par l'application du stress. La dose de 10 mg/kg de la morphine annule complètement l'activité exploratoire des souris stressées. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif de la morphine $F(3,114) = 341$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,114) = 189$, $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(6,114) = 19.028$, $p < 0.0001$.

1-2) Test du labyrinthe en Y

Nous avons sélectionné deux doses de morphine (une dose non efficace, 1 mg/kg et une dose efficace, 5 mg/kg) pour les administrer à la fois à des souris non stressées et à des souris stressées par immobilisation pendant 30 et 60 min. Les résultats sont présentés sur la figure 36.

La Fig. 36a montre que la dose 5 mg/kg de morphine semble potentialiser l'effet du stress par immobilisation pendant 30 min (et non pendant 60 min) sur le pourcentage d'alternance chez la souris. L'effet de cette dose enregistré chez les souris stressées ne diffère pas de son effet chez les souris non exposées au stress. La dose 1 mg/kg de morphine ne produit aucun effet sur le pourcentage d'alternance des souris exposées à 60 min d'immobilisation. Par contre, cette même dose exacerbe la réduction du pourcentage d'alternance induite par une durée de 30 min d'immobilisation. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du traitement par la morphine $F(2,81) = 4.984$, $p < 0.0091$; un effet significatif du stress $F(2,81) = 15.337$, $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(4,81) = 6.337$, $p < 0.0001$.

Comme le montre la figure 36b, le traitement par 1 mg/kg de morphine provoque une légère opposition (non significative) aux réductions du nombre de bras visités induites par 30 et 60 min d'immobilisation. Cette figure montre aussi que la morphine à 5 mg/kg s'oppose à la réduction du nombre de bras visités par les souris exposées à 30 min de stress. Le traitement des souris exposées à 60 min de stress aboutit à une augmentation de ce paramètre comportemental comparé aux souris témoins. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du traitement par la morphine $F(2,81) = 13.553$, $p < 0.0001$; un effet non significatif du stress $F(2,81) = 0.682$, $p < 0.5083$ et une interaction entre les deux facteurs $F(4,81) = 4.078$, $p < 0.0046$.

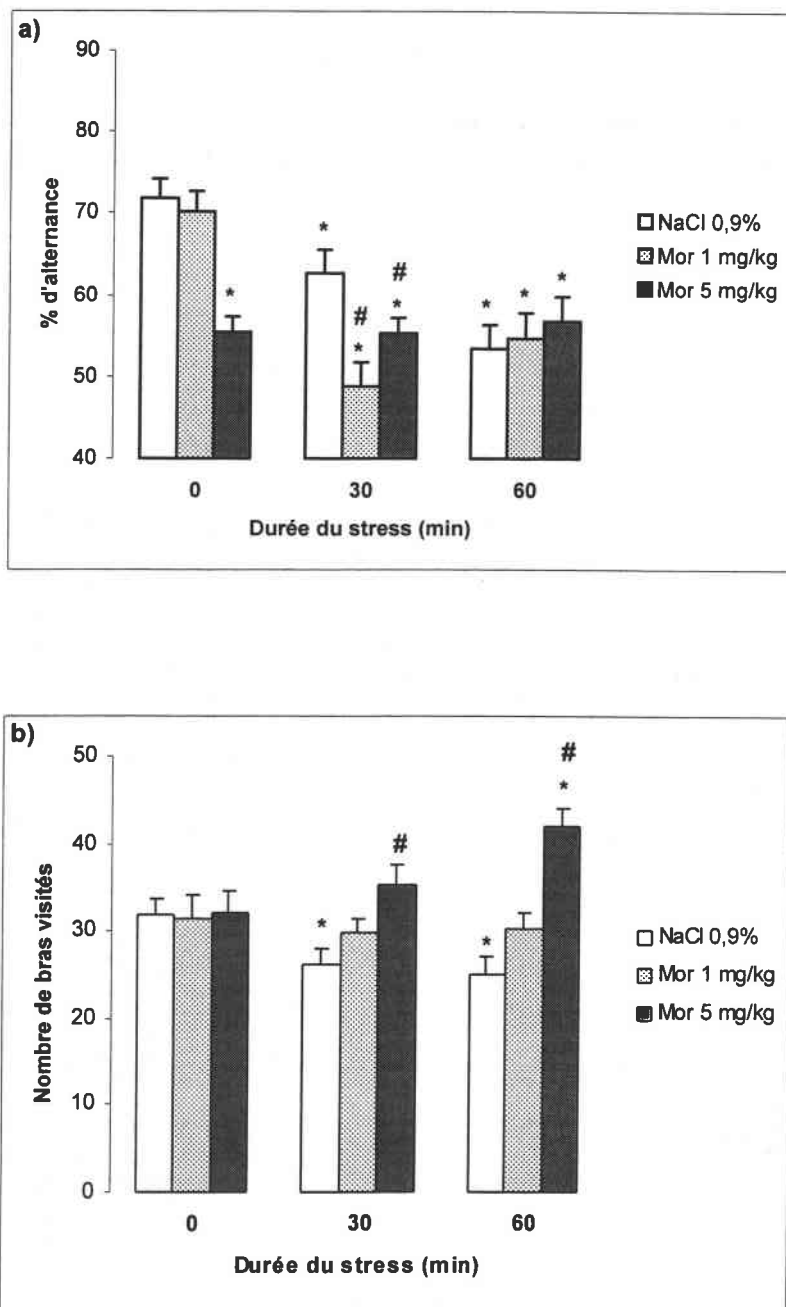


Fig. 36 : Effets de la morphine (Mor: 1 et 5 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées.

2) Effets de la naloxone

2-1) Test de l'exploration libre

Trois doses de la naloxone (2, 10 et 50 mg/kg) ont été utilisées au cours de cette expérience. Ces doses ont été administrées à la fois à des souris non stressées et à des souris stressées par immobilisation pendant 30 et 60 min. Les résultats sont présentés sur les figures 37a, b et c.

La Fig. 37a montre que la naloxone semble potentialiser, d'une manière dose-dépendante, la réduction de l'activité locomotrice induite par 30 min de stress alors qu'il semble s'opposer à celle induite par 60 min de stress. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif de la naloxone $F(3,108) = 4.595$, $p < 0.0046$; un effet significatif du stress $F(2,108) = 21.569$, $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(6,108) = 7.426$, $p < 0.0001$.

La Fig. 37b montre que la naloxone ne possède aucun effet sur la réduction du nombre de redressements induite par les deux durées du stress. Par contre, l'exposition au stress pendant 30 ou 60 min abolit l'effet de la naloxone sur le nombre de redressements. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif de la naloxone $F(3,108) = 6.168$, $p < 0.0007$; un effet significatif du stress $F(2,108) = 128$, $p < 0.0001$ et une interaction entre ces deux facteurs $F(6,108) = 2.865$, $p < 0.0125$.

La naloxone antagonise la réduction de l'activité exploratoire induite par 30 min de stress alors qu'il n'affecte pas celle induite par 60 min de stress (Fig. 37c). Par contre, 60 min d'immobilisation abolit l'augmentation de l'activité exploratoire induite par 50 mg/kg de naloxone. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif de la naloxone $F(3,108) = 9.717$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,108) = 166$, $p < 0.0001$ et une interaction entre la naloxone et le stress dans modulation de l'activité exploratoire $F(6,108) = 7.021$, $p < 0.0001$.

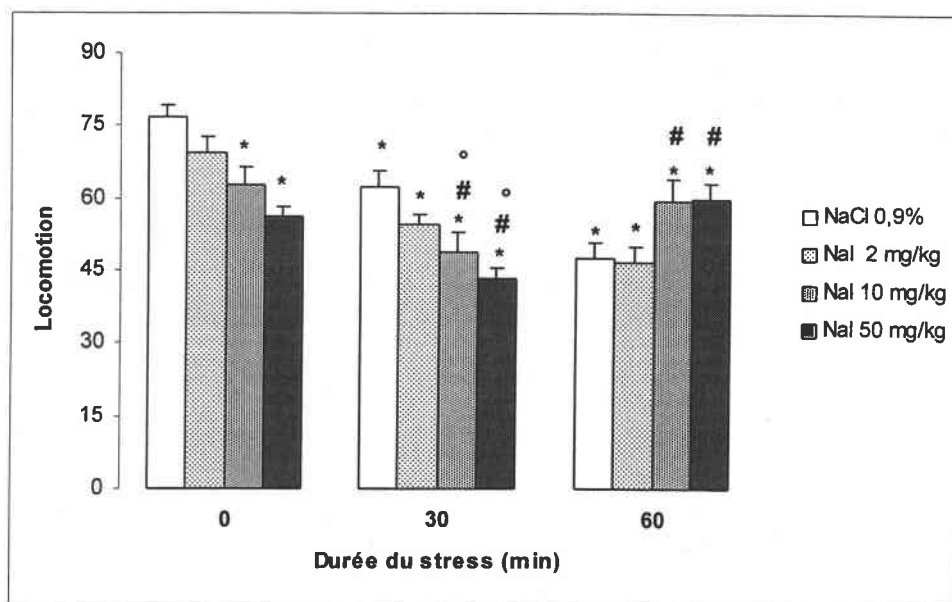


Fig. 37a : Effets de la naloxone (Nal: 2, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité locomotrice chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9% / non stressées.

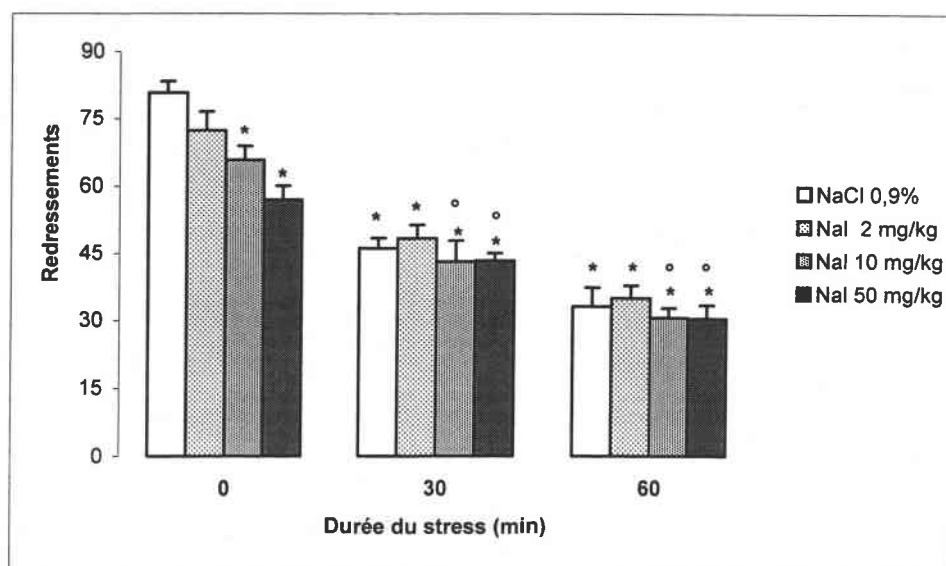


Fig. 37b : Effets de la naloxone (Nal: 2, 10 et 50 mg/kg) sur le nombre de redressements chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9% / non stressées.

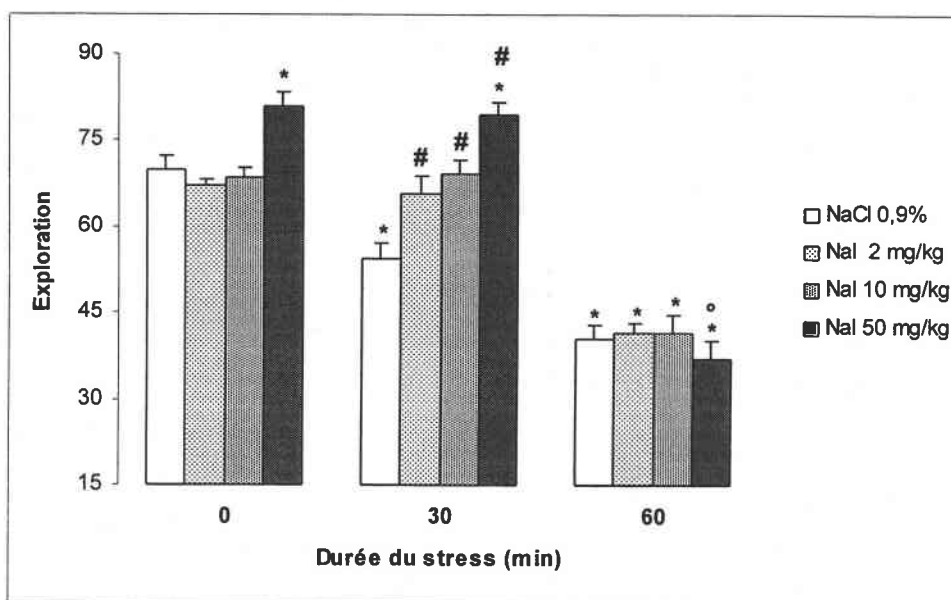


Fig. 37c : Effets de la naloxone (Nal: 2, 10 et 50 mg/kg) sur l'activité exploratoire chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9% / non stressées.

2-2) Test du labyrinthe en Y

Au cours de cette expérience, nous avons administré deux doses de la naloxone (5 et 10 mg/kg) à la fois à des souris non stressées et à des souris stressées par immobilisation pendant 30 et 60 min. Les résultats sont présentés sur la figure 38.

La Fig. 38a montre que la naloxone s'oppose d'une manière similaire aux effets du stress sur le pourcentage d'alternance induit par les deux durées du stress. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet significatif du traitement par la naloxone $F(2,81) = 10.691$, $p < 0.0001$; un effet significatif du stress $F(2,81) = 7.678$, $p < 0.0009$ mais ne révèle pas d'interaction entre le traitement par la naloxone et le stress dans la modulation du pourcentage d'alternance chez la souris $F(4,81) = 2.096$, $p < 0.0889$.

Les résultats donnés dans la Fig. 38b montrent que le traitement par la naloxone ne produit aucun effet significatif sur le nombre de bras visités chez les souris exposées au stress pendant 30 ou 60 min. L'ANOVA à deux facteurs révèle un effet non significatif du traitement par la naloxone $F(2,81) = 0.434$, $p < 0.6493$; un effet significatif du stress $F(2,81) = 18.057$, $p < 0.0001$ mais ne révèle pas d'interaction entre ces deux facteurs $F(4,81) = 0.632$, $p < 0.6412$.

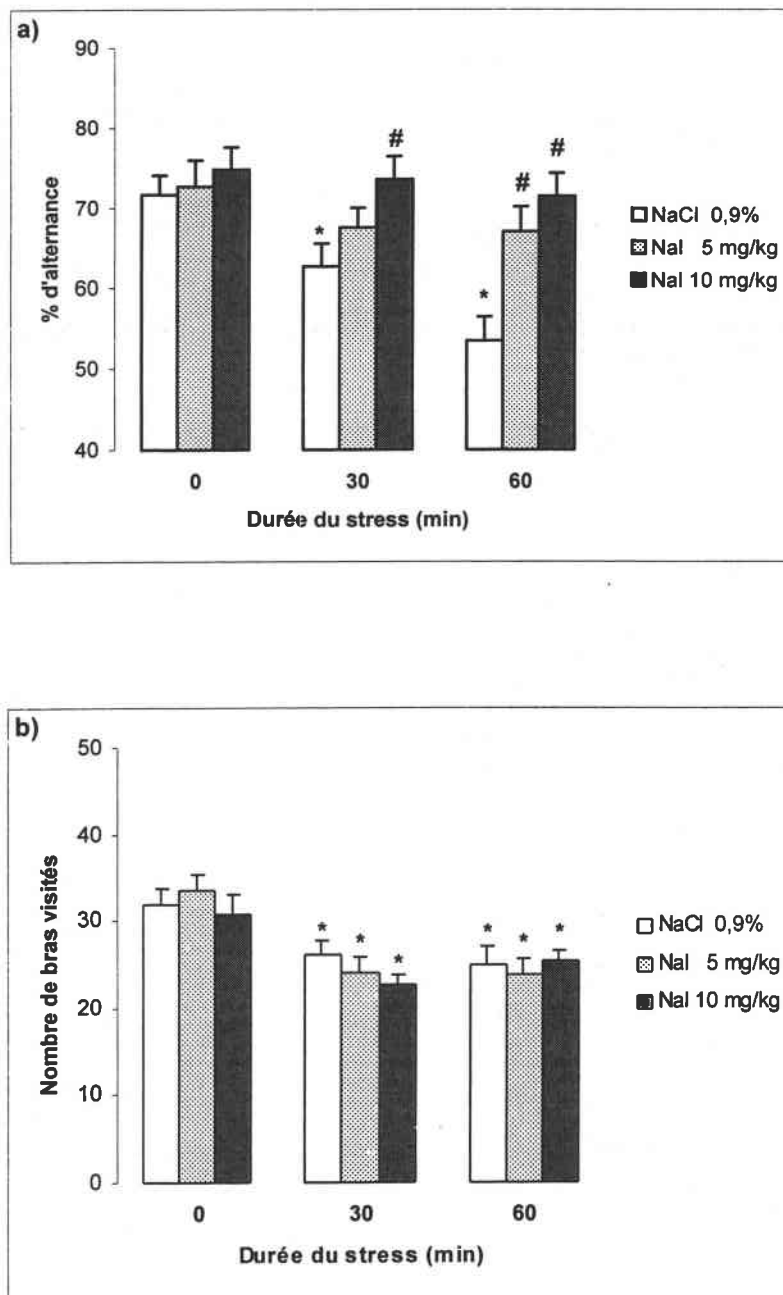


Fig. 38 : Effets de la naloxone (Nal: 5 et 10 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez les souris stressées (30 et 60 min d'immobilisation). N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / non stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées.

3) Effets de l'association de la naloxone et de la morphine

3-1) Test de l'exploration libre

Cette expérience a consisté en l'évaluation de l'effet du prétraitement par la naloxone (2 mg/kg) sur le comportement moteur des souris traitées par la morphine (5 mg/kg) en présence et en absence du stress (30 min d'immobilisation). Les résultats sont présentés sur les figures 39a, b et c.

Comme le montre la figure 39a, seule la dose 2 mg/kg de la naloxone est capable d'antagoniser significativement la potentialisation, par la morphine 5 mg/kg, de la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress. L'ANOVA à trois facteurs ne révèle pas d'interaction entre le prétraitement par la naloxone, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation de l'activité locomotrice de la souris $F(2,115) = 2.263$, $p < 0.1086$.

La Fig. 39b montre que les deux doses de la naloxone (2 et 10 mg/kg) antagonisent d'une manière significative et dose-dépendante la potentialisation par la morphine (5 mg/kg) de la réduction du nombre de redressements induit par le stress. L'ANOVA à trois facteurs révèle une interaction entre le prétraitement par la naloxone, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation du nombre de redressements $F(2,115) = 4.123$, $p < 0.0186$.

Le prétraitement par la naloxone chez des souris traitées par la morphine (5 mg/kg) et stressées, montre que la naloxone possède un effet antagonistique, dose-dépendant, vis à vis de l'effet potentialisateur de la morphine sur la réduction de l'activité exploratrice chez les souris stressées (Fig. 39c). L'ANOVA à trois facteurs révèle une interaction entre le prétraitement par la naloxone, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation de l'activité exploratoire chez la souris $F(2,115) = 3.803$, $p < 0.0252$.

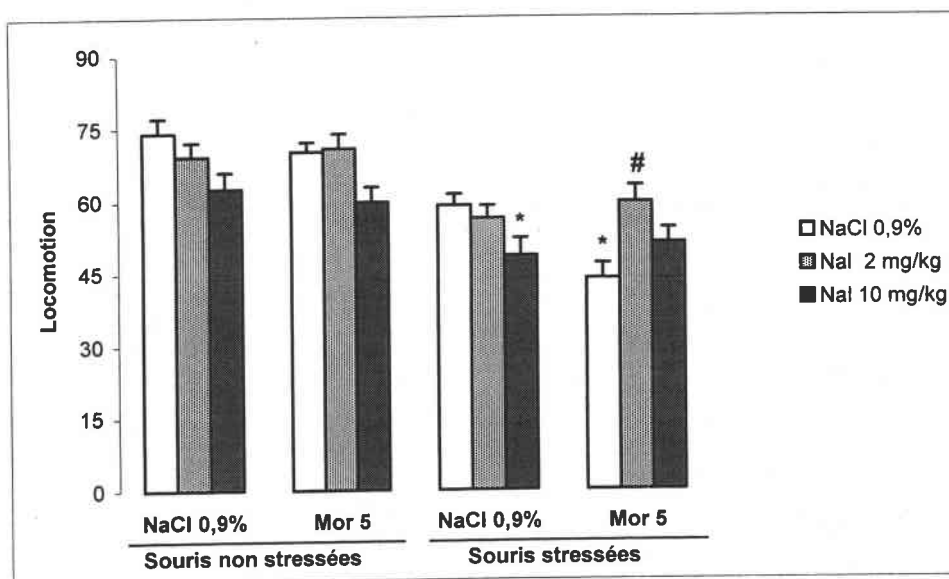


Fig. 39a : Effets de l'association de la naloxone (Nal: 2 et 10 mg/kg) et de la morphine (Mor: 5 mg/kg) sur l'activité locomotrice chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15; * p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / stressées.

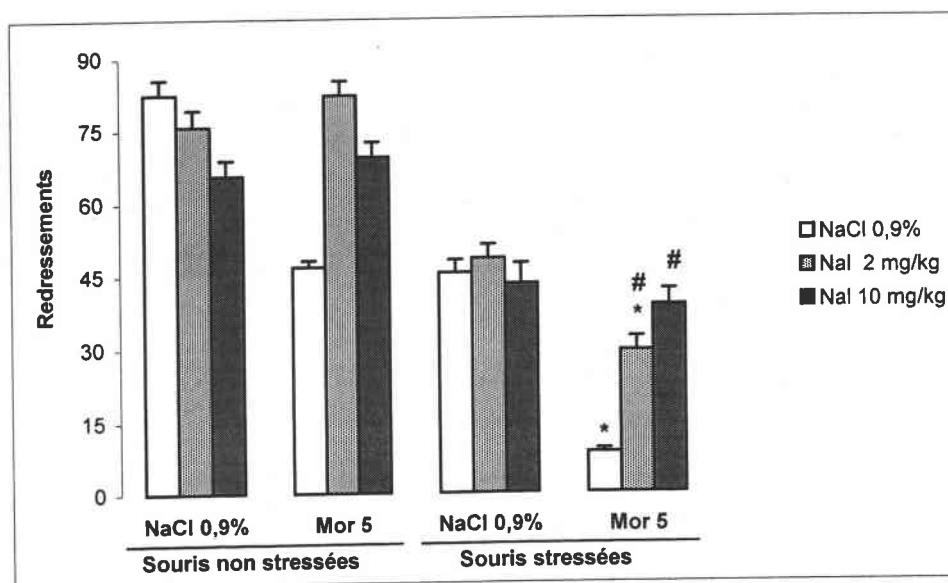


Fig. 39b : Effets de l'association de la naloxone (Nal: 2 et 10 mg/kg) et de la morphine (Mor: 5 mg/kg) sur le nombre de redressements chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15; * p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / stressées; + p < 0.05 comparé aux souris traitées par Naloxone / Morphine / non stressées.

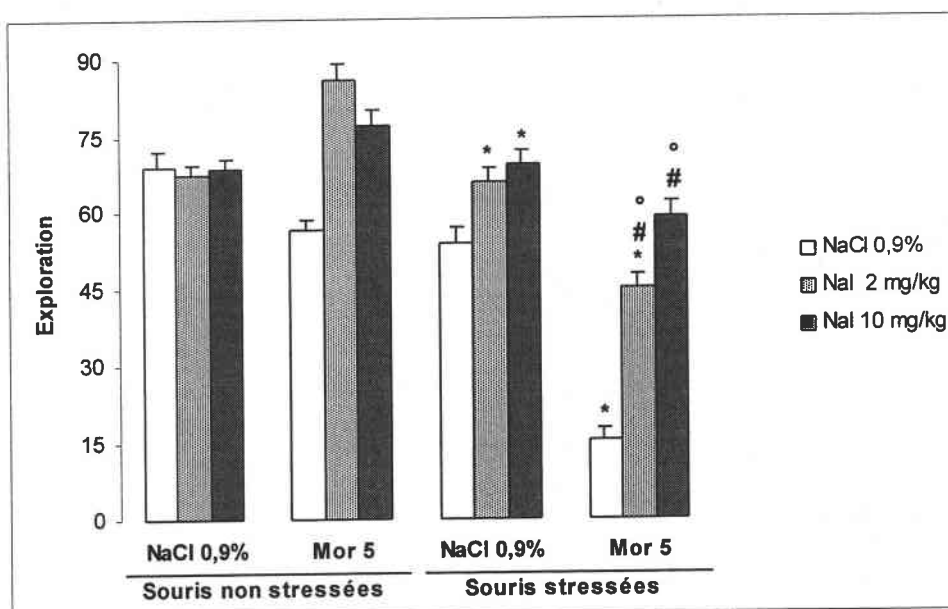


Fig. 39c : Effets de l'association de la naloxone (Nal: 2 et 10 mg/kg) et de la morphine (Mor: 5 mg/kg) sur l'activité exploratoire chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9% / stressées; + $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / Morphine / non stressées.

3-2) Test du labyrinthe en Y

Cette expérience a consisté en l'évaluation de l'effet du prétraitement par la naloxone (5 mg/kg) sur la mémoire des souris traitées par la morphine (1 mg/kg) en présence et en absence du stress (60 min d'immobilisation). Les résultats sont présentés sur les figures 40 a et b.

Comme le montre la Fig. 40a, la naloxone (5 mg/kg) s'oppose significativement à l'effet potentialisateur de la morphine sur le pourcentage d'alternance obtenu chez les souris exposées au stress pendant 60 min. L'ANOVA à trois facteurs ne révèle pas d'interaction entre la naloxone, la morphine et le stress $F(1,75) = 1.717, p < 0.1941$.

La Fig. 40b montre que la naloxone provoque les mêmes effets sur le nombre de bras visités par les souris stressées quelles soient traitées par la morphine ou non. L'ANOVA à trois facteurs ne révèle pas d'interaction entre le prétraitement par la naloxone, le traitement par la morphine et le stress $F(1,75) = 0.270, p < 0.6051$.

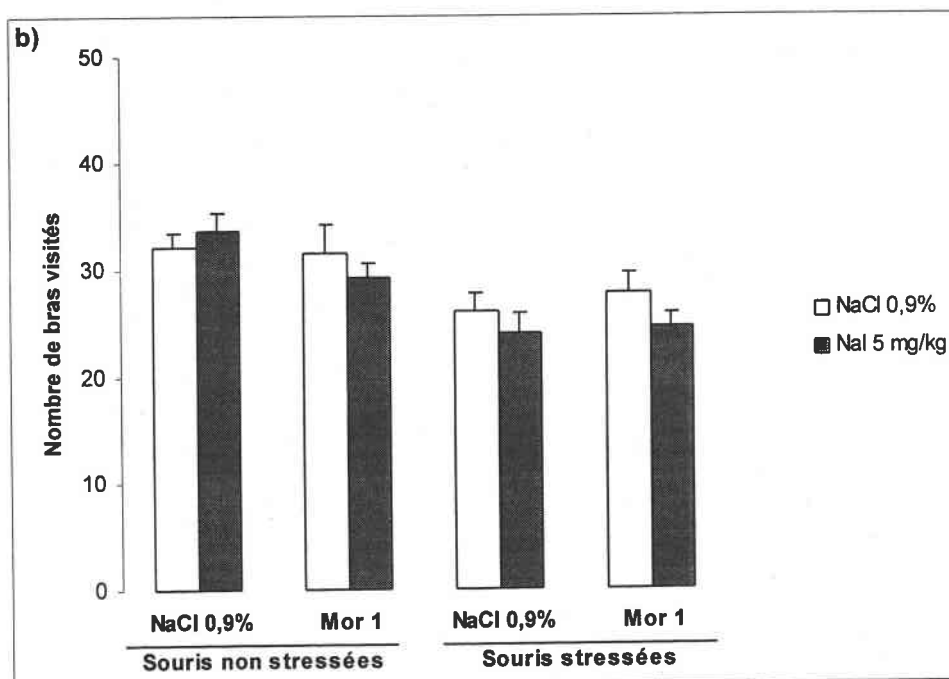
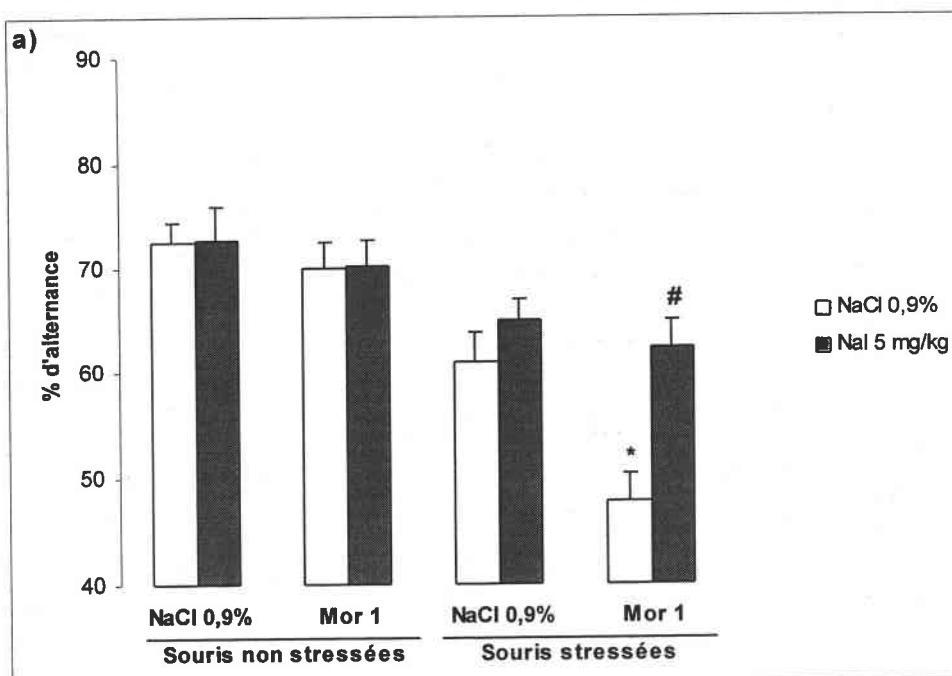


Fig. 40 : Effets de l'association de la naloxone (Nal: 5 mg/kg) et de la morphine (Mor: 1 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez les souris stressées (60 min d'immobilisation). N=10-13; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / stressées.

4) Discussion et conclusion

Les résultats montrent que la stimulation des récepteurs opioïdiques par la morphine exerce un effet facilitateur sur la réduction de l'activité locomotrice induite par l'exposition des animaux au stress. Cet effet dépend de la dose de la morphine puisqu'il est significatif uniquement à la dose de 5 mg/kg de morphine (dose inactive sur l'activité locomotrice des souris non stressées). En revanche, les doses efficaces chez les souris non stressées (1 et 10 mg/kg) n'affectent pas significativement l'activité locomotrice des souris stressées. Les résultats montrent également que l'augmentation de l'activité locomotrice, induite par 1 mg/kg de morphine chez les souris non stressées, est abolie par l'application du stress (30 et 60 min d'immobilisation). Par contre, la diminution de l'activité locomotrice induite par une dose efficace de morphine (10 mg/kg) n'est pas affectée par l'application du stress. Ces résultats montrent, comme le révèle l'analyse de la variance, une interaction entre la morphine et le stress dans la modulation de l'activité locomotrice chez la souris. D'une autre manière, la morphine facilite l'effet réducteur du stress sur l'activité locomotrice par contre, le stress abolit l'effet stimulant (faible dose, 1 mg/kg) mais n'affecte pas l'effet inhibiteur (forte dose, 10 mg/kg) de la morphine sur l'activité locomotrice.

La facilitation par la morphine de l'effet du stress sur l'activité locomotrice pourrait être liée à une libération des opioïdes endogènes enclenchée par l'application du stress qui, en s'ajoutant à la morphine exogène, aboutiraient à une dose finale efficace sur l'activité locomotrice des souris stressées. Cependant, le blocage des récepteurs opioïdiques par l'administration de la naloxone ne semble pas affecter la réduction de l'activité locomotrice chez les souris exposées aux deux périodes de stress. En effet, une analyse de variance détaillée montre que les effets de la naloxone et celui de l'immobilisation pendant 30 min sont purement additifs alors qu'à 60 min de stress, les effets obtenus par l'administration de 10 et 50 mg/kg de la naloxone ne diffèrent pas statistiquement de ceux de ces mêmes doses chez les souris non stressées. Ainsi, la naloxone ne posséderait aucun effet significatif vis à vis de la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress. Ce dernier résultat suggère, d'une part, que l'effet du stress sur l'activité locomotrice des souris ne soit pas lié aux opioïdes endogènes, supposés libérés par l'application du stress. D'autre part, ce résultat infirme l'hypothèse précédente selon laquelle la facilitation par la morphine de l'effet du stress sur l'activité locomotrice pourrait être liée une action des opioïdes endogènes. Ceci est conforté par le fait que lors de l'association de la naloxone et de la morphine chez les souris exposées à 30 min de stress,

l'analyse de la variance ne révèle aucune interaction entre la naloxone, la morphine et le stress dans leurs effets sur l'activité locomotrice. Ces résultats suggèrent que le système opioïdergique ne soit pas impliqué dans l'effet du stress sur l'activité locomotrice chez la souris.

Les résultats montrent également que la stimulation des récepteurs opioïdergiques par la morphine potentialise l'effet réducteur du stress sur le nombre de redressements. Cet effet n'est observé qu'à 5 et 10 mg/kg de morphine qui sont des doses efficaces sur les redressements des souris non stressées. Cet effet est indépendant de la durée du stress, puisque les effets observés aux doses de 5 et 10 mg/kg de morphine sont presque similaires chez les souris ayant subi 30 min d'immobilisation et chez celles ayant subi 60 min d'immobilisation. L'analyse de la variance montre une interaction entre le traitement par la morphine et le stress dans leurs effets sur le comportement de redressements chez la souris. Cette interaction est de nature synergique.

Le blocage des récepteurs opioïdergiques par différentes doses de la naloxone ne produit aucun effet sur le nombre de redressements chez les souris immobilisées pendant 30 ou 60 min. Ce résultat suggère que les opioïdes endogènes, libérés par l'application du stress, ne soient pas impliqués dans les effets du stress sur les redressements. D'autre part, l'analyse de la variance indique une interaction entre la naloxone et le stress dans leurs effets sur le comportement de redressement chez la souris. Cette interaction est de nature antagonistique et résulte de l'abolition par le stress de l'effet de la naloxone sur le nombre de redressements. Ceci laisse supposer que la libération des opioïdes endogènes, suite à l'application du stress, bloquerait l'effet de la naloxone. Cette hypothèse semble paradoxale et difficile à tenir vu les effets réducteurs à la fois de la morphine et du stress sur le nombre de redressements.

Les résultats montrent également que le prétraitement par la naloxone (2 et 10 mg/kg) antagonise d'une manière dose-dépendante l'exacerbation par la morphine (5 mg/kg) de l'effet du stress sur le nombre de redressements. Tous ces résultats suggèrent d'une part, que les récepteurs opioïdergiques soient impliqués directement dans la potentialisation par la morphine de l'effet du stress sur le comportement de redressements. D'autre part, les systèmes opioïdergiques ne semblent pas être impliqués dans les effets du stress sur les redressements chez la souris.

La stimulation des récepteurs opioïdergiques par la morphine aboutit à une potentialisation, dose-dépendante, de la réduction de l'activité exploratoire induite par le stress. Cet effet est observé, comme pour les redressements, aux doses efficaces de la morphine (5 et 10 mg/kg). Ce résultat montre une relation synergique entre le traitement par la morphine et le stress dans

leurs effets sur l'activité exploratoire chez la souris. La libération des opioïdes endogènes enclenchés par le stress en plus de la morphine exogène administrée pourraient être responsable de cette synergie entre les effets de la morphine et du stress sur le comportement exploratoire. Toutefois, cette hypothèse suppose que les opioïdes endogènes ont un effet réducteur sur le comportement exploratoire.

Les résultats montrent aussi que l'effet du blocage des récepteurs opioïdiques par la naloxone sur la réduction de l'activité exploratoire induite par le stress dépend de la durée du stress. Ainsi on constate que la naloxone s'oppose à la réduction de l'activité exploratoire chez les souris exposées à 30 min de stress alors qu'elle ne possède plus aucun effet sur l'activité exploratoire chez les souris ayant subi 60 min de stress. La naloxone possède ainsi un effet antagonistique vis à vis de la réduction de l'activité exploratoire induite par l'exposition au stress pendant 30 min. Cette relation antagonistique se vérifie aussi chez les souris ayant subi 60 min de stress, mais différemment, dans le sens où c'est le stress qui antagonise l'effet de la naloxone et tout particulièrement à forte dose (50 mg/kg). Cette dose induit une augmentation de l'activité exploratoire chez les souris non stressées. Ceci suggère que les opioïdes endogènes libérés par le stress aient un effet inhibiteur sur l'activité exploratoire et conforte l'hypothèse citée précédemment. En plus, la naloxone antagonise d'une manière dose-dépendante la potentialisation par la morphine de la réduction de l'activité exploratoire chez les souris exposées à 30 min de stress. Ces résultats suggèrent que le système opioïdique soit impliqué dans l'effet du stress sur l'activité exploratoire.

Dans le test du labyrinthe en Y, les résultats montrent que la stimulation des récepteurs opioïdiques par l'administration d'une dose efficace de morphine (5mg/kg) n'induit aucun effet significatif sur le comportement d'alternance spontanée chez les souris stressées (les effets de la morphine ne diffèrent pas statistiquement entre les souris témoins et les souris exposées aux différentes durées de stress). D'une autre manière, le stress n'affecte pas le comportement d'alternance spontanée induit par cette dose de morphine. En revanche, la dose non efficace de la morphine (1 mg/kg) accentue la réduction du comportement d'alternance spontanée observé chez les souris exposées à 30 min de stress alors qu'elle n'affecte pas celle induite par 60 min de stress. Par conséquent, cette interaction entre la morphine et le stress semble dépendre à la fois de la dose de la morphine et de la durée du stress.

A ce stade de l'analyse des données, deux suggestions peuvent être émises: i) la morphine, à dose non efficace, facilite l'effet du stress sur la mémoire (1 mg/kg de morphine + 30 min de stress). ii) la dégradation de la mémoire par immobilisation ne passerait probablement pas par

le système opioïdergique puisque la dose efficace de morphine (5 mg/kg) n'induit pas davantage d'effet sur la mémoire chez les souris stressées.

Les résultats montrent également que le blocage des récepteurs opioïdergiques par la naloxone semble s'opposer à l'effet de l'immobilisation sur le comportement d'alternance spontanée. Cependant, l'analyse de la variance à 2 facteurs ne révèle pas d'interaction entre la naloxone et le stress dans la modulation de ce comportement. Ce résultat pourrait être expliqué par l'absence de différence statistique entre les effets de la naloxone chez les souris exposées au stress pendant 30 min et celles exposées au stress pendant 60 min. D'une autre manière, cette opposition exercée par la naloxone semble se produire indépendamment de la durée du stress. Ce résultat renforce l'hypothèse postulée précédemment et suggère que les opioïdes endogènes libérés par le stress ne soient probablement pas impliqués dans la dégradation de la mémoire induite par le stress.

Concernant l'effet facilitateur de la morphine dans la dégradation de la mémoire chez les souris stressées, les résultats montrent que la naloxone semble s'opposer à l'exacerbation par la morphine de l'effet du stress sur la mémoire. Cependant, l'analyse de la variance à 3 facteurs ne révèle pas d'interaction entre la naloxone, la morphine et le stress dans la modulation du comportement d'alternance spontanée. Ces résultats suggèrent l'implication d'autre(s) système(s) dans l'effet facilitateur de la dégradation de la mémoire par la morphine chez les souris stressées.

Enfin, les effets de l'association de la morphine et du stress sur la mémoire ne peuvent être dépendants de ses effets sur l'activité locomotrice puisque l'administration de la morphine à 1 mg/kg ne provoque aucun effet significatif sur l'activité locomotrice des souris stressées. D'autre part, alors que l'association de la morphine 5 mg/kg et du stress (30 et 60 min) provoque des effets similaires sur la mémoire, cette même association provoque une augmentation de l'activité locomotrice qui dépend de la durée du stress: plus la durée du stress s'allonge, plus cette augmentation est importante.

En conclusion, nos résultats suggèrent une non implication de système opioïdergique ou des opioïdes endogènes dans la dégradation de la mémoire induite par le stress chez la souris. D'autre part, la facilitation par la morphine de la dégradation de la mémoire sous des conditions de stress impliquerait d'autre (s) système (s) de neurotransmission.

IV-3-3) Interactions entre les systèmes dopaminergiques et opioïdériques

1) Effets de l'association de la naloxone et de l'apomorphine

1-1) Test de l'exploration libre

Au cours de cette expérience, nous avons administré deux doses de la naloxone (2 et 10 mg/kg) préalablement à l'injection de l'apomorphine (0.125 mg/kg) chez des souris que nous avons ensuite exposé au stress pendant 30 min. Les résultats sont présentés sur les figures 41a, b et c.

La figure 41a montre que les combinaisons de la naloxone (2 et 10 mg/kg) avec l'apomorphine (0.125 mg/kg) avant l'application du stress (30 min d'immobilisation), produisent des effets réducteurs et similaires sur l'activité locomotrice de la souris. Ces effets sont statistiquement significatifs comparés à la fois aux souris traitées par l'apomorphine et stressées et aux souris stressées uniquement. Cependant, ces effets ne diffèrent pas statistiquement de ceux obtenus chez les souris stressées et traitées uniquement par ces mêmes doses de la naloxone. L'ANOVA à trois facteurs ne révèle pas d'interaction entre le prétraitement par la naloxone, le traitement par la morphine le stress dans la modulation de l'activité locomotrice chez la souris $F(2,115) = 0.045, p < 0.9559$.

De la même manière, le traitement combiné de la naloxone et de l'apomorphine produit une réduction du nombre de redressements chez les souris stressées. Ces effets sont similaires et ne diffèrent pas statistiquement des effets du traitement combiné de la naloxone et de l'apomorphine chez les souris non stressées (Fig. 41b). L'ANOVA à trois facteurs ne révèle pas d'interaction entre le prétraitement par la naloxone, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation du nombre de redressements chez la souris $F(2,115) = 2.019, p < 0.1374$.

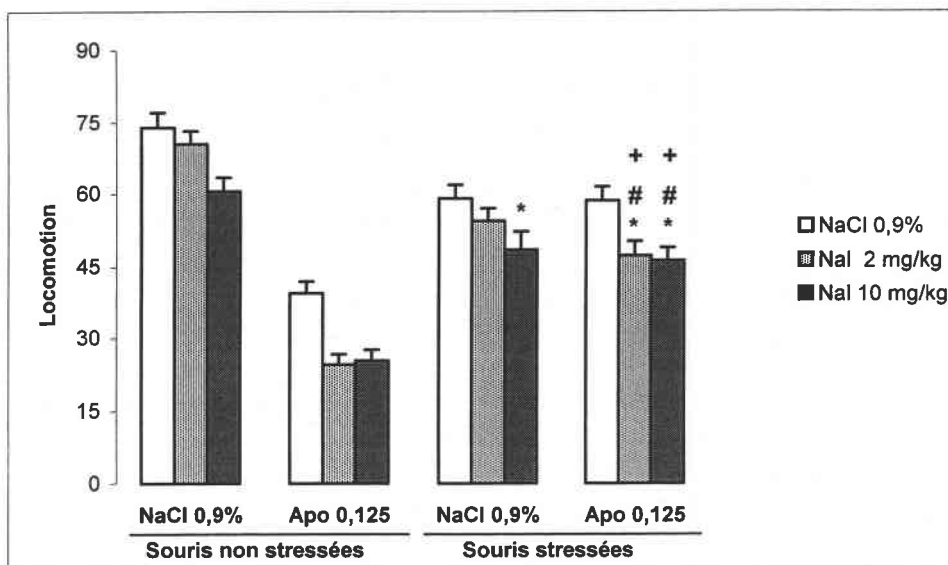


Fig. 41a : Effets de l'association de la naloxone (Nal: 2 et 10 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 0.125 mg/kg) sur l'activité locomotrice chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15; * p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / stressées; ° p < 0.05 comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9% / stressées; + p < 0.05 comparé aux souris traitées par Naloxone / Apomorphine / non stressées.

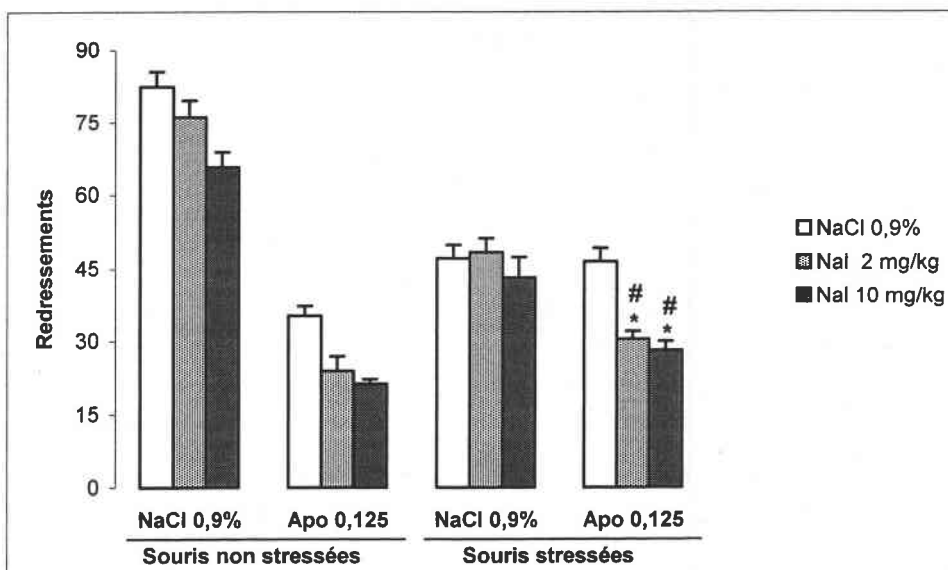


Fig. 41b : Effets de l'association de la naloxone (Nal: 2 et 10 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 0.125 mg/kg) sur le nombre de redressements chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15; * p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # p < 0.05 comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / stressées; ° p < 0.05 comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9% / stressées.

La figure 41c montre que le prétraitement par la naloxone semble antagoniser d'une manière significative et dose-dépendante l'exacerbation, par l'apomorphine, de la réduction de l'activité exploratoire induite par le stress. L'effet du traitement combiné de la naloxone 10 mg/kg et de l'apomorphine 0.125 mg/kg ne diffère pas statistiquement de celui de cette même dose de la naloxone chez les souris stressées. Cependant, le stress réduit l'effet de l'association de la naloxone et de l'apomorphine sur l'activité exploratoire. L'ANOVA à trois facteurs ne révèle pas d'interaction entre le prétraitement par la naloxone, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation de l'activité exploratoire chez la souris $F(2,115) = 1.81$, $p < 0.1683$.

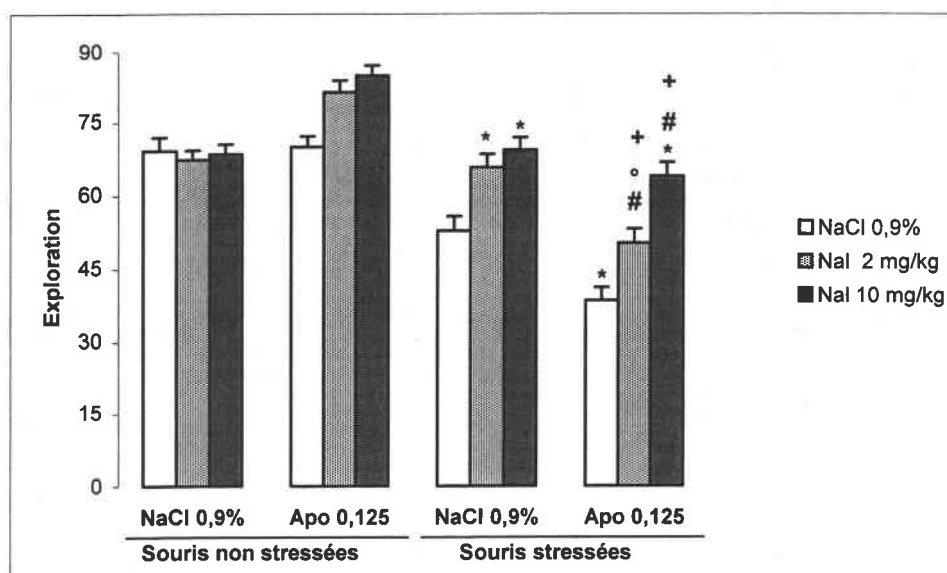


Fig. 41c : Effets de l'association de la naloxone (Nal: 2 et 10 mg/kg) et de l'apomorphine (Apo: 0.125 mg/kg) sur l'activité exploratoire chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Apomorphine / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / NaCl 0.9% / stressées; + $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Naloxone / Apomorphine / non stressées.

1-2) Test du labyrinthe en Y

Afin d'évaluer le rôle du système opioïdérique dans les effets de l'apomorphine sur la mémoire des souris exposées au stress expérimental, nous avons préadministré de la naloxone (2 et 5 mg/kg) chez des souris exposées à 60 min de stress et ayant reçu de l'apomorphine (0.5 mg/kg).

Cette expérience n'a donné aucun résultat exploitable. En effet, l'association de la naloxone et de l'apomorphine chez des souris exposées au stress, observées dans le test du labyrinthe en Y, fait émerger un comportement qui se caractérise par :

- beaucoup d'hésitation (tentatives d'entrée et de retrait) à entrer dans les différents bras du labyrinthe. Ce comportement s'accompagne fréquemment d'une "peur" de l'un des bras que l'animal finit par ne pas visiter.
- une exploration "altérée" des bras du labyrinthe. En effet, l'animal n'y va presque jamais jusqu'au bout du bras. Ceci se manifeste par trois attitudes : quand l'animal entre dans un bras, soit il le quitte aussitôt soit il s'immobilise à l'entrée quelques temps avant de le quitter ou bien il tente (sans succès) d'aller jusqu'au bout du bras avec un corps très allongé, les pattes antérieures se déplaçant alors que les pattes postérieures sont presque fixées au sol du labyrinthe.
- une attention accrue.
- une immobilité qui se situe presque à l'intersection des différents bras.
- des mictions et des défécations.

2) Effets de l'association du sulpiride et de la morphine

2-1) Test de l'exploration libre

Au cours de cette expérience, nous avons évalué les effets de deux doses du sulpiride (5 et 10 mg/kg) en association avec une dose de morphine (5 mg/kg) à la fois chez des souris non stressées et des souris stressées par immobilisation pendant 30 min. Les résultats sont représentés dans les figures 42a, b et c.

La figure 42a montre que le sulpiride ne possède aucun effet sur la facilitation par la morphine (5 mg/kg) de la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress. Cependant, le traitement par la morphine abolit l'augmentation de l'activité locomotrice induite par le sulpiride chez les souris stressées. Cette figure montre aussi que le stress réduit l'effet de l'association du sulpiride et de la morphine sur l'activité locomotrice. L'ANOVA à trois facteurs révèle une interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation de l'activité locomotrice chez la souris $F(2,116) = 20.1, p < 0.0001$.

La figure 42b montre également que le sulpiride ne possède pas d'effet significatif sur l'exacerbation par la morphine de l'effet du stress sur le nombre de redressements chez la souris. Les effets de l'association du sulpiride et de la morphine sur le nombre de redressements sont similaires en absence et présence du stress. La morphine abolit également l'effet du sulpiride sur le nombre de redressements des souris stressées. L'ANOVA à trois facteurs révèle une interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation du nombre de redressements chez la souris $F(2,116) = 3.537, p < 0.0323$.

La figure 42c montre que la plus faible dose du sulpiride (5 mg/kg) abolit complètement l'activité exploratoire des souris traitées par la morphine et stressées, mais cet effet ne diffère pas de celui de cette même dose du sulpiride chez les souris non stressées et traitées par la morphine. Par contre, à 10 mg/kg, le sulpiride s'oppose à l'exacerbation, par la morphine, de la réduction de l'activité exploratoire induite par le stress. L'application du stress semble s'opposer à la réduction de l'activité exploratoire induite par l'association du sulpiride (10 mg/kg) et de la morphine (5 mg/kg). L'ANOVA à trois facteurs révèle une interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation de l'activité exploratoire chez la souris $F(2,116) = 24.064, p < 0.0001$.

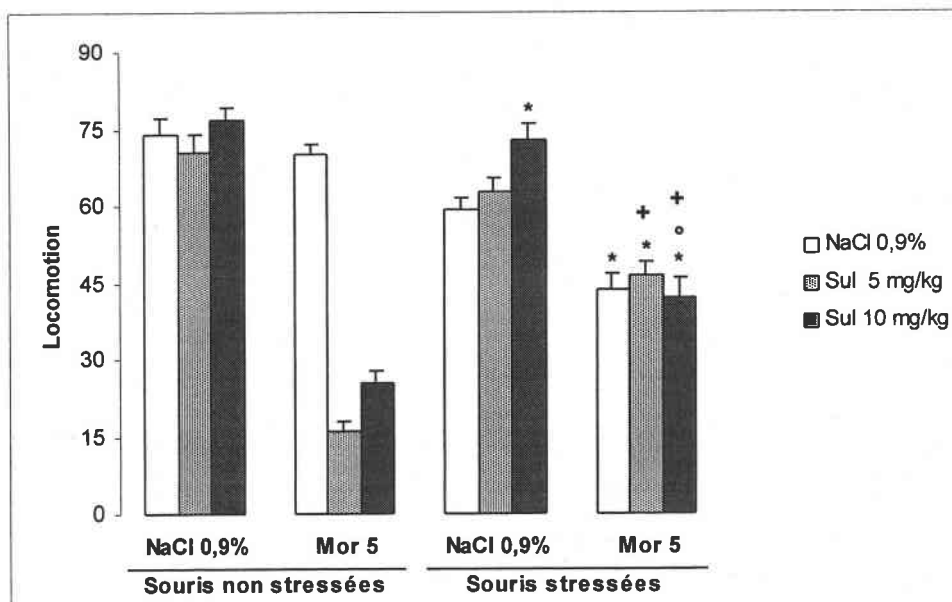


Fig. 42a : Effets de l'association du sulpiride (Sul: 5 et 10 mg/kg) et de la morphine (Mor: 5 mg/kg) sur l'activité locomotrice chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9% / stressées; + $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / Morphine / non stressées.

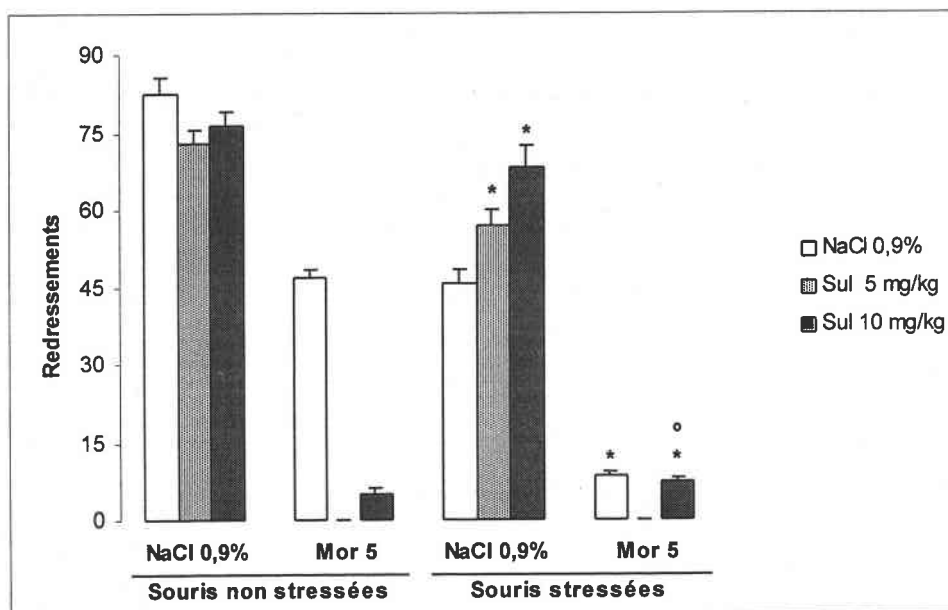


Fig. 42b : Effets de l'association du sulpiride (Sul: 5 et 10 mg/kg) et de la morphine (Mor: 5 mg/kg) sur le nombre de redressements chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9% / stressées.

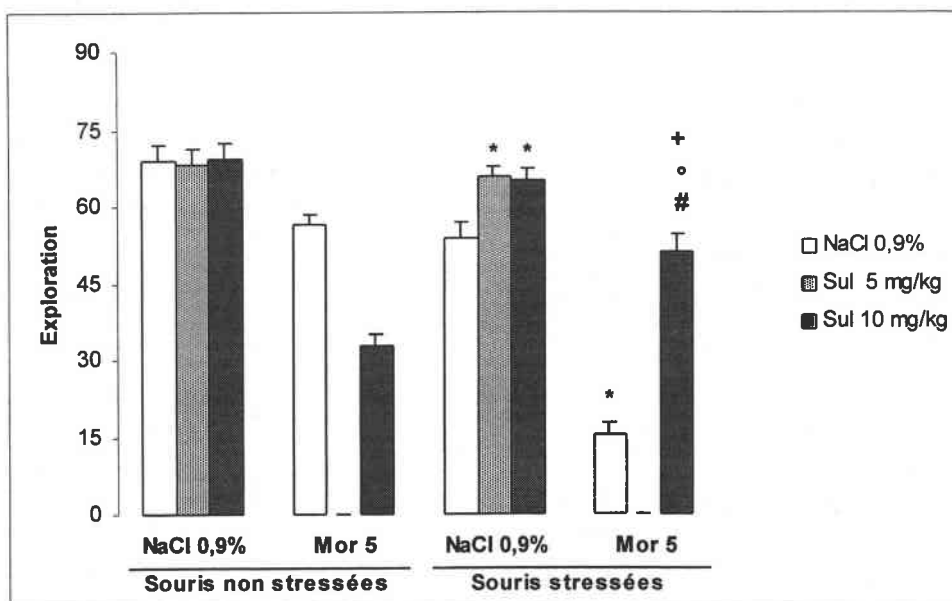


Fig. 42c : Effets de l'association du sulpiride (Sul: 5 et 10 mg/kg) et de la morphine (Mor: 5 mg/kg) sur l'activité exploratoire chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10-15; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / NaCl 0.9% / stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl 0.9% / Morphine / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl 0.9% / stressées; + $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / Morphine / non stressées.

2-2) Test du labyrinthe en Y

Au cours de cette expérience, nous avons évalué les effets de deux doses du sulpiride (5 et 20 mg/kg) en association avec une dose de morphine (1 mg/kg) à la fois chez des souris non stressées et des souris stressées par immobilisation pendant 30 min. Les résultats sont présentés sur les figures 43a et b.

La figure 43a montre que le sulpiride, particulièrement à 20 mg/kg, semble s'opposer à l'effet de la morphine sur le pourcentage d'alternance chez les souris stressées. Cette dose s'oppose également à l'effet du stress sur le pourcentage d'alternance des souris non traitées par la morphine. Cependant, l'ANOVA à 3 facteurs ne révèle pas d'interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation du paramètre considéré $F(2,111) = 1.217, p < 0.3001$.

Les résultats montrent aussi que l'association du sulpiride et de la morphine chez les souris exposées à 30 min d'immobilisation ne provoque aucun effet significatif sur le nombre de bras visités (Fig. 43b). L'ANOVA à 3 facteurs ne révèle pas d'interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation de ce paramètre comportemental $F(2,111) = 0.0380, p < 0.9630$.

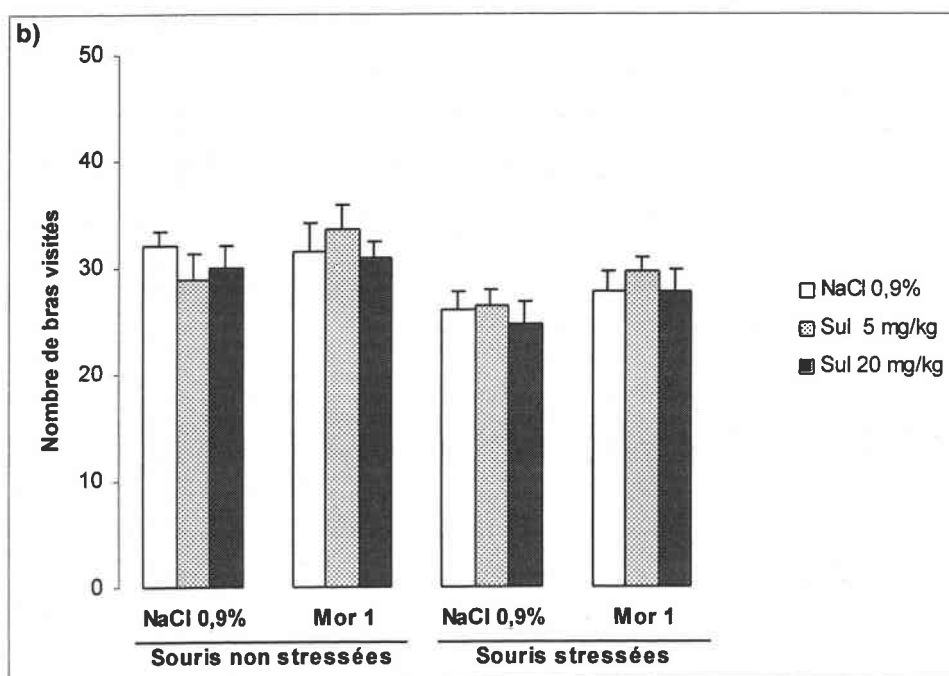
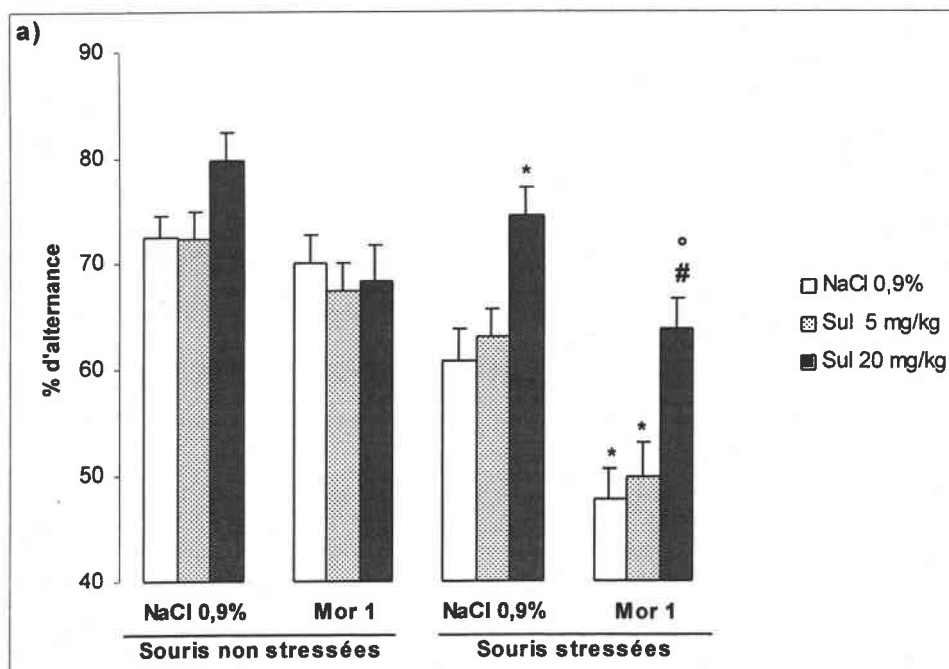


Fig. 43 : Effets de l'association du sulpiride (Sul: 5 et 20 mg/kg) et de la morphine (Mor: 1 mg/kg) sur a) le pourcentage d'alternance et b) le nombre de bras visités chez les souris stressées (30 min d'immobilisation). N=10; * $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl0.9% / NaCl0.9% / stressées; # $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par NaCl0.9% / Morphine / stressées; ° $p < 0.05$ comparé aux souris traitées par Sulpiride / NaCl0.9% / stressées.

3) Discussion et conclusion:

Les résultats montrent que le prétraitement par la naloxone n'affecte pas significativement le blocage, par le stress, de l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice et le nombre de redressements chez la souris. Les effets de l'association de la naloxone et de l'apomorphine observés chez les souris stressées résulteraient simplement des effets de la naloxone en association avec l'apomorphine chez des souris non stressées. Ceci suggère que le blocage, par le stress, des effets de l'apomorphine à la fois vis à vis de l'activité locomotrice et du nombre de redressements chez la souris n'implique probablement pas les récepteurs opioïdiques.

Il en est de même pour l'activité exploratoire. En effet, l'absence d'interaction entre le prétraitement par la naloxone, le traitement par l'apomorphine et le stress dans la modulation de l'activité exploratoire serait probablement lié à l'effet de ce même traitement combiné chez les souris non stressées (cas de naloxone 2 + apomorphine 0.125), alors que l'effet du traitement combiné de la naloxone à 10 mg/kg et de l'apomorphine 0.125 mg/kg ne diffère pas statistiquement de celui induit par cette même dose de la naloxone chez les souris stressées. Ceci indique que le prétraitement par la naloxone n'induit aucun effet significatif sur l'exacerbation, par l'apomorphine, de la réduction de l'activité exploratoire induite par le stress. Ce résultat suggère que l'exacerbation, par l'apomorphine, de la réduction de l'activité exploratoire chez les souris stressées ne soit probablement pas liée aux récepteurs opioïdiques.

L'association de la naloxone et de l'apomorphine chez les souris stressées a donné des résultats difficilement exploitables en terme d'effet sur la mémoire. En effet, dans ces conditions (naloxone + apomorphine + stress + labyrinthe en Y) nous avons observé des comportements qui pourraient indiquer un état d'anxiété chez la souris. Cette anxiété pourrait être à la source de la perturbation du comportement général de l'animal dans ce test. Les doses de la naloxone ont été diminuées dans cette expérience (2 et 5 mg/kg) comparativement à celles (10 et 50 mg/kg) utilisées en association avec l'apomorphine dans le test de la chambre claire-obscur, test qui a montré que l'association de la naloxone et de l'apomorphine a effectivement un effet anxiogène.

Les résultats montrent également que le sulpiride n'exerce aucun effet sur l'exacerbation par la morphine de la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress. Cependant, l'analyse de la variance indique une interaction entre le prétraitement par le sulpiride, le traitement par la morphine et le stress dans la modulation de l'activité locomotrice. Cette interaction s'expliquerait par l'abolition de l'effet du sulpiride (10 mg/kg) sur l'activité locomotrice des souris stressées après administration de la morphine. Ceci expliquerait aussi le changement de la nature de l'interaction entre le sulpiride et la morphine, vis à vis de l'activité locomotrice, qui est de nature synergique chez les souris non stressées et qui devient antagonistique chez les souris stressées. D'une autre manière, sous des conditions de stress, l'administration de la morphine s'opposerait à l'effet du sulpiride sur l'activité locomotrice. Nous pourrions ainsi suggérer que sous des conditions de stress, la morphine inhibe le système dopaminergique dont l'activation par le stress est nécessaire à la production des effets présynaptiques du sulpiride aboutissant ainsi à une abolition des effets du sulpiride sur l'activité locomotrice des souris stressées. Ces résultats suggèrent que la potentialisation par la morphine de la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress implique une inhibition de la transmission dopaminergique.

Les résultats montrent aussi que le sulpiride ne possède non plus aucun effet sur l'exacerbation par la morphine de la réduction du nombre de redressements induite par le stress. En effet, l'association du sulpiride et de la morphine aboutit à des effets similaires en présence et en absence du stress. Cependant, l'augmentation par le sulpiride de l'activité locomotrice des souris stressées (effet présynaptique) est abolie en présence de la morphine. Ces résultats suggèrent que l'effet de la morphine sur le nombre de redressements des souris stressées, comme dans le cas de l'activité locomotrice, passe par une inhibition de la transmission dopaminergique.

L'administration du sulpiride (particulièrement à 10 mg/kg) s'oppose à l'exacerbation par la morphine de la réduction de l'activité exploratoire induite par le stress. Ceci montre un changement de la nature de l'interaction entre le sulpiride et la morphine dans la modulation du comportement exploratoire après application du stress. En effet, le sulpiride facilite la réduction, par la morphine, de l'activité exploratrice chez les souris non stressées alors que chez les souris stressées, il s'oppose à l'effet de la morphine. Ces résultats suggèrent que l'exacerbation par la morphine de la réduction de l'activité exploratoire induite par le stress implique probablement les récepteurs dopaminergiques.

Nos résultats montrent également que le sulpiride semble s'opposer à l'exacerbation par la morphine de la dégradation de la mémoire induite par le stress. Cependant, l'analyse de la variance ne révèle pas d'interaction entre les trois facteurs dans la modulation de la mémoire. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que cette opposition serait probablement liée tout simplement à celle exercée par le sulpiride sur la dégradation de la mémoire chez les souris stressées et non traitées par la morphine. Ces résultats suggèrent que les récepteurs dopaminergiques D2 ne soient pas impliqués dans la potentialisation par la morphine de l'effet du stress sur la mémoire à court terme chez la souris.

CONCLUSION

GENERALE

CONCLUSION GENERALE

I- Comportement moteur

1) Activité locomotrice et stress

Les résultats montrent que l'inhibition de la transmission dopaminergique par de faibles doses d'apomorphine (doses présynaptiques) n'affecte pas l'activité locomotrice des souris stressées. Ceci suggère que la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress ne passe pas par une inhibition du système dopaminergique. D'autre part, l'inhibition de la transmission dopaminergique D2 par une forte dose du sulpiride (50 mg/kg, dose postsynaptique) n'affecte pas non plus l'activité locomotrice des souris stressées. Ce résultat suggère une non implication des récepteurs dopaminergiques D2 dans les effets du stress sur l'activité locomotrice chez la souris. Cependant, toute implication du système dopaminergique dans les effets du stress sur l'activité locomotrice n'est pas à écarter puisque l'activation de ce système par une dose présynaptique du sulpiride (10 mg/kg) s'oppose à la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress.

Les résultats montrent également que l'effet réducteur de l'apomorphine sur l'activité locomotrice des souris non stressées est abolit en présence du stress. D'une autre manière, sous des conditions de stress, les souris deviennent insensibles à l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice. Ceci pourrait être lié à une réactivation du système dopaminergique (ou l'activation d'autres systèmes) par le stress qui viendrait contrecarrer l'effet présynaptique de l'apomorphine sur l'activité locomotrice. Les opioïdes endogènes, libérés par le stress, ne seraient pas impliqués dans cet effet du stress puisque le blocage des récepteurs opioïdiques par la naloxone n'affecte pas l'abolition par le stress de l'effet de l'apomorphine sur l'activité locomotrice.

En conclusion, l'interaction entre le stress et le système dopaminergique dans la modulation de l'activité locomotrice des souris fait émerger deux hypothèses principales: i) les récepteurs dopaminergiques D2 ne seraient pas impliqués dans la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress, ii) le stress s'oppose aux effets de l'inhibition de la transmission dopaminergique sur l'activité locomotrice, laquelle opposition serait indépendante du système opioïdique.

L'étude de l'implication du système opioïdérique dans les effets du stress sur le comportement moteur a montré que la morphine facilite la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress. Cependant, le blocage des récepteurs opioïdériques par la naloxone n'affecte pas la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress. Ceci suggère que i) les opioïdes endogènes libérés par le stress ne soient pas impliqués dans l'effet du stress sur l'activité locomotrice et ii) les effets de la morphine sur l'activité locomotrice des souris stressées impliquent d'autre(s) système(s) de neurotransmission. D'autre part, nos résultats montrent également que le stress abolit l'effet stimulant de la morphine à faibles doses sur l'activité locomotrice (cas de la morphine à 1 mg/kg).

Le prétraitement avec le sulpiride n'affecte pas l'effet réducteur de la morphine sur l'activité locomotrice des souris stressées. L'association du sulpiride et de la morphine aboutit à une réduction de l'activité locomotrice chez les souris non stressées. Cet effet, que nous avons expliqué par une inhibition de la transmission dopaminergique par la morphine, est réduit chez les souris stressées. D'autre part, le stress s'oppose à la réduction de l'activité locomotrice induite par l'association du sulpiride et de la morphine. Ces données suggèrent que le stress réduise l'effet de la morphine sur le système dopaminergique aboutissant à une diminution de l'inhibition de la transmission dopaminergique et par conséquent une réduction de l'inhibition de l'activité locomotrice. Cette suggestion est confortée par le fait qu'en présence du stress, la morphine abolit l'effet présynaptique du sulpiride (activation du système dopaminergique) sur l'activité locomotrice. Ces résultats laissent supposer que la facilitation par la morphine de la réduction de l'activité locomotrice induite par le stress passe, en partie, par une inhibition de la transmission dopaminergique.

2) Redressements et stress

L'interaction entre le système dopaminergique et le stress dans la modulation du nombre de redressements chez la souris montre que l'effet réducteur du stress sur le nombre de redressements chez la souris pourrait être liée à une inhibition de la transmission dopaminergique. En effet, le blocage des récepteurs D2 par une forte dose du sulpiride (50 mg/kg) potentialise l'effet du stress sur le nombre de redressements. Par contre, l'activation de ce système par une dose présynaptique du sulpiride (5 et 10 mg/kg) s'oppose à l'effet du stress sur le nombre de redressements. Cependant, l'inhibition présynaptique du système dopaminergique par des faibles doses d'apomorphine n'affecte pas l'effet du stress sur le

nombre de redressements. Ces résultats suggèrent une implication indirecte du système dopaminergique dans l'effet du stress expérimental sur le nombre de redressements chez la souris.

D'autre part, le stress abolit les effets de l'inhibition de la transmission dopaminergique sur le nombre de redressements chez la souris. Ce blocage serait indépendant du système opioïdergique.

La réduction du nombre de redressements provoquée par le stress implique également les récepteurs opioïdergiques. Cette implication serait, comme dans le cas de l'activité locomotrice, indirecte et passerait par d'autre(s) système(s).

L'activation du système dopaminergique par une dose présynaptique du sulpiride n'affecte pas l'effet de la morphine sur le nombre de redressements chez les souris stressées. Cependant, l'augmentation par le sulpiride du nombre de redressements des souris stressées est abolie en présence de la morphine. Ces résultats suggèrent que l'effet de la morphine sur les redressements des souris stressées, comme dans le cas de l'activité locomotrice, passe par une inhibition de la transmission dopaminergique.

3) Activité exploratoire et stress

Les résultats concernant l'implication du système dopaminergique dans les effets du stress sur l'activité exploratoire montrent que les récepteurs dopaminergiques D2 sont impliqués dans cette activité chez la souris stressée puisque le prétraitement par le sulpiride s'oppose à l'effet du stress sur le comportement exploratoire. D'autre part, le traitement par l'apomorphine potentialise la réduction de l'activité exploratoire induite par le stress. Ce résultat suggère que la réduction de l'activité exploratoire provoquée par le stress soit liée à une inhibition de la transmission dopaminergique. Cependant, le sulpiride n'affecte pas la potentialisation par l'apomorphine de l'effet du stress sur l'activité exploratoire. Ceci suggère une implication indirecte de l'inhibition du système dopaminergique dans la réduction de l'activité exploratoire chez la souris stressée. Le blocage du système opioïdergique par la naloxone n'affecte pas non plus la potentialisation par l'apomorphine de l'effet du stress sur l'activité exploratoire. Ce résultat suggère une non implication de ce système dans l'effet de l'inhibition de la transmission dopaminergique sur le comportement exploratoire des souris stressées.

Nos résultats montrent également que la morphine potentialise l'effet réducteur du stress sur le comportement exploratoire. D'autre part, la naloxone s'oppose à l'effet du stress sur le comportement exploratoire. En plus, l'effet potentialisateur de la morphine sur le comportement exploratoire des souris stressées est antagonisé par la naloxone. Ces résultats suggèrent l'implication des récepteurs μ -opioïdiques et des opioïdes endogènes libérés par le stress dans la diminution du comportement exploratoire chez la souris.

L'activation du système dopaminergique par des doses présynaptiques du sulpiride abolit également l'effet potentialisateur de la morphine sur le comportement exploratoire des souris stressées. Ce résultat montre que l'effet de la morphine sur le comportement exploratoire des souris stressées passe également, en partie, par une inhibition du système dopaminergique.

II- Mémoire et stress

Les systèmes dopaminergiques sont impliqués dans la dégradation de la mémoire chez la souris stressée. Cette implication dépend de la durée du stress. Deux hypothèses ont été ainsi avancées pour expliquer cette dégradation de la mémoire: i) une hyperactivation du système dopaminergique (dans le cas d'une contention qui dure 30 min) et ii) une inhibition du système dopaminergique (dans le cas d'une contention qui dure 60 min). Cependant, dans le cas des souris exposées à 60 min de stress, l'effet de l'inhibition du système dopaminergique sur la mémoire n'est pas restauré par l'activation de ce même système par des doses présynaptiques du sulpiride. Ce résultat suggère une implication indirecte de l'inhibition du système dopaminergique dans la dégradation de la mémoire chez les souris stressées.

L'interaction entre le stress et différentes substances spécifiques du système opioïdique a montré que la morphine exerce un effet facilitateur de la dégradation de la mémoire induite par le stress. Cependant, cet effet n'est pas antagonisé par la naloxone. Ces résultats suggèrent l'implication d'autre(s) système(s) dans l'effet facilitateur de la dégradation de la mémoire par la morphine chez les souris stressées.

D'autre part, ni la naloxone ni une dose efficace de morphine n'affectent la dégradation de la mémoire induite par le stress. Ce dernier résultat suggère que les opioïdes endogènes libérés par le stress ne soient probablement pas impliqués dans la dégradation de la mémoire chez la souris stressée.

L'activation du système dopaminergique par une dose présynaptique du sulpiride n'affecte pas l'effet de la morphine sur la mémoire des souris stressées. Cependant, sous des conditions de

stress, l'association du sulpiride et de la morphine aboutit à une dégradation de la mémoire chez la souris. Ceci pourrait être lié à l'abolition par la morphine de l'effet du sulpiride sur la mémoire des souris non stressées. Laquelle abolition que nous avons expliqué auparavant par une inhibition qu'exercerait le système opioïdérique sur le système dopaminergique.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abercrombie, E.D.; Keefe, K.A.; DiFrischia, D.F.; Zigmond, M.J.** Differential effects of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens and medial frontal cortex. *J. Neurochem.* 52: 1655-1658; 1989.
- Adamec, R.** Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense: implications for understanding anxiety following traumatic stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 21: 755-765; 1997.
- Adamec, R.; Kent, P.; Anisman, H.; Shallow, T.; Merali, Z.** Neural plasticity, neuropeptides and anxiety in animals: implications for understanding and treating affective disorder following traumatic stress in humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23: 301-318; 1998.
- Ahmed, S.H. & Koob, G.B.** Cocaine- but not food-seeking behavior is reinstated by stress after extinction. *Psychopharmacology* 32: 289-295; 1997.
- Ajima, A.; Yamaguchi, T.; Kato, T.** Modulation of acetylcholine release by D₁, D₂ dopamine receptors in rat striatum under freely moving conditions. *Brain Res.* 518: 193-198; 1990.
- Akil, H.; Owens, C.; Gutstein, H.; Taylor, L.; Curran, E.; Watson, S.** Endogenous opioids: overview and current issues. *Drug Alcohol Depend.* 51: 127-140; 1998.
- Alabadie, M.S.; Kent, G.G.; Gawkrödger, D.J.** The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br. J. Dermatol.* 130: 199-203; 1994.
- Albonetti, M.E. & Farabollini, F.** Effects of single restraint on the defensive behavior of male and female rats. *Physiol. Behav.* 57: 431-437; 1995.
- Anisman, H. & Zacharko, R.M.** Multiple neurochemical and behavioral consequences of stressors: implications for depression. *Pharmacol Ther.* 46: 119-136; 1990.
- Anseloni, V.C.; Coimbra, N.C.; Morato, S.; Brandao, M.L.** A comparative study of the effects of morphine in the dorsal periaqueductal gray and the nucleus accumbens of rats submitted to the elevated plus-maze test. *Exp. Brain Res.* 129: 260-268; 1999.
- Armario, A.; Hernandez, J.; Bluethmann, H.; Hidalgo, J.** IL-6 deficiency leads to increased emotionality in mice: evidence in transgenic mice carrying a null mutation for IL-6. *J. Neuroimmunology* 92: 160-169; 1998.
- Baddeley, A.D.** *La mémoire humaine: théorie et pratique*, Presse Universitaire de Grenoble, Grenoble; 1993.
- Baddeley, A.D.; Bressi, S.; Della Salla, S.; Logie, R.; Spinnler, I.I.** The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain* 114: 2521-2542; 1991.
- Bechara, A. & van der Kooy, D.** Opposite motivational effects of endogenous opioids in brain and periphery. *Nature* 314: 533-534; 1985.
- Belzung, C. and Griebel, G.** Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav. Brain Res.* 125: 141-149; 2000a.
- Belzung, C.; EL Hage, W.; Moindrot, N.; Griebel, G.** Behavioural and neurochemical changes following predatory stress. *Neuropharmacology* 41: 400-408; 2001b.
- Belzung, C.; Misslin, R.; Vogel, E.** Behavioural effects of the benzodiazepine receptor partial agonist RO 16-6028 in mice. *Psychopharmacology* 97: 388-391; 1989.
- Bertorelli, R. & Consolo, S.** D1 and D2 dopaminergic regulation of acetylcholine release from striata of freely moving rats. *J. Neurochem.* 54: 2145-2148; 1990.
- Bhargava, H.N.** Effects of methionine-enkephalin and morphine on spontaneous locomotor activity: antagonism by naloxone. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 9: 167-171; 1978.

Blake, A.D.; Bot, G.; Tallent, M.; Law, S.F.; Li, S.; Freeman, G.C.; Reisine, T. Molecular regulation of opioids receptor. *Recept. Channels* 5: 231-235; 1997.

Bonneau, R.H.; Sheridan, J.F.; Feng, N.G.; Glaser, R. Stress-induced suppression of herpes simplex virus (HSV)-specific cytotoxic T lymphocyte and natural killer cell activity and enhancement of acute pathogenesis following local HSV infection. *Brain Behav. Immun.* 5: 170-192; 1991.

Brase, D.A.; Loh, H.H.; Way, E.L. Comparison of the effects of morphine on locomotor activity, analgesia and primary and protracted physical dependence in six mouse strains. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 201: 368-374; 1977.

Braun, A.R. & Chase, T.N. Obligatory D-1/D-2 receptor interaction in the generation of dopamine agonist related behaviors. *Eur. J. Pharmacol.* 131: 301-306; 1986.

Buezek, Y.; Lê, A.D.; Wang, A.; Stewart, J.; Shaham, Y. Stress reinstates nicotine seeking but not sucrose solution seeking in rats. *Psychopharmacology* 144: 183-188; 1999.

Buxbaum, D.M.; Yarbrough, G.G.; Carter, M.E. Biogenic amines and narcotic effects. I: Modification of morphine-induced analgesia and motor activity after alteration of cerebral amine levels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 185: 317-327; 1973.

Cabib, S. & Puglisi-Allegra, S. Different effect of apomorphine on climbing behavior and locomotor activity in three strains of mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 23: 555-557; 1985.

Cabib, S. & Puglisi-Allegra, S. Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology* 128: 331-342; 1996.

Cabib, S.; Oliverio, A.; Puglisi-Allegra, S. Stress-induced decrease of 3-methoxytyramine in the nucleus accumbens of the mouse is prevented by naltrexone pretreatment. *Life Sci.* 45: 1031-1037; 1989.

Calignano, A.; Persico, P.; Mancuso, F.; Sorrentino, L. Endogenous nitric oxide modulates morphine-induced changes in locomotion and food intake in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 231: 415-419; 1993.

Carli, M.; Pronterra, C.; Samanin, R. Effect of 5HTA agonists on stress-induced deficit in open field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic-like activity. *Neuropharmacology* 28: 471-476; 1989.

Carlson, K.R. & Seeger, T.F. Interaction of opiates and dopamine receptors: receptor binding and behavioral assays. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 16: 119-124; 1982.

Castellano, C. & Puglisi-Allegra, S. Effects of naloxone and naltrexone on locomotor activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 16: 561-563; 1982.

Castellano, C. & Puglisi-Allegra, S. Strain-dependent modulation of memory by stress in mice. *Behav. Neural Biol.* 38: 133-138; 1983.

Castellano, C.; Cestari, V.; Cabib, S.; Puglisi-Allegra, S. Post-training dopamine receptor agonists and antagonists affect memory storage irrespective of their selectivity for D1 and D2 receptors. *Behav. Neural Biol.* 56: 283-291; 1991.

Castellano, C.; Cestari, V.; Cabib, S.; Puglisi-Allegra, S. The effects of morphine on memory consolidation in mice involve both D1 and D2 dopamine receptors. *Behav. Neural Biol.* 61: 156-161; 1994.

Castellano, C.; Pavone, F.; Puglisi-Allegra, S. Morphine and memory in DBA/2 mice: effects of stress and of prior experience. *Behav. Brain Res.* 11: 3-10; 1984.

Castellano, C.; Zocchi, A.; Cabib, S.; Puglisi-Allegra, S. Strain-dependent effects of cocaine on memory storage improvement induced by post-training physostigmine. *Psychopharmacology* 123: 340-345; 1996.

Castro, R.; Abreu, P.; Calzadilla, C.H.; Rodriguez, M. Increased or decreased locomotor response in rats following repeated administration of apomorphine depends on dosage interval. *Psychopharmacology* 85: 333-339; 1985.

Cerbone, A. & Sadile, A. G. Behavioral habituation to spatial novelty: interference and non-interference studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 18: 497-518; 1994.

Cestari, V.; Castellano, C.; Cabib, S.; Puglisi-Allegra, S. Strain-dependent effect of post-training dopamine receptor agonists and antagonists on memory storage in mice. *Behav. Neural Biol.* 58: 58-63; 1992.

Chandler, C.J.; Starr, B.S.; Starr, M.S. Differential behavioral interactions between the dopamine D-1 antagonist SCH23390 and dopamine D-2 antagonists metoclopramide and sulpiride in nonhabituated mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 35: 285-289; 1990.

Civelli, O.; Bunzow, D.K.; Grandy, D.K. Molecular diversity of the dopamine receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 33: 281-307; 1993.

Clark, D. & White, F.J. D₁ dopamine receptor - the search for a function: a critical evaluation of D₁/D₂ dopamine receptor classification and its functional implications. *Synapse* 1: 347-388; 1987.

Cole, B.J.; Hillmann, M.; Seidelmann, D.; Klewer, M.; Jones, G.H. Effects of benzodiazepine receptor partial inverse agonists in the elevated plus-maze test of anxiety in the rat. *Psychopharmacology* 121: 118-126; 1995.

Costall, B.; Jones, B.J.; Kelly, M.E.; Naylor, R.J.; Tomkins, D.M. Exploration of mice in a black and white test box: validation of a model of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32: 777-785; 1989.

Costall, B.; Lim, S.K.; Naylor, R.J. Characterisation of the mechanisms by which purported dopamine agonists reduce spontaneous locomotor activity of mice. *Eur. J. Pharmacol.* 73: 175-188; 1981.

Couderau, J.P.; Debray, M.; Monier, C.; Bourre, J.M.; Frances, H. Isolation impairs place preference conditioning to morphine but not aversive learning in mice. *Psychopharmacology* 130: 117-123; 1997.

Damsma, G.; Tham, C.S.; Robertson, G.S.; Fibiger, H.C. Dopamine D₁ receptor stimulation increases striatal acetylcholine release in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 186: 335-338; 1990.

Dettmar, P.W.; Cowan, A.; Walter D.S. Naloxone antagonizes behavioural effects of d-amphetamine in mice and rats. *Neuropharmacology* 17: 1041-1044; 1978.

Deutch, A.Y.; Tam, S.; Roth, R.H. Footshock and conditioned stress increase 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in the ventral tegmental area but not in the substantia nigra. *Brain Res.* 33: 143-146; 1985.

Di Chiara, G. & Imperato, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85: 5274-5278; 1988a.

Di Chiara, G. & Imperato, A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244: 1067-1080; 1988b.

Diamond, D.M.; Park, C.R.; Heman, K.L.; Rose, G.M. Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus* 9: 542-552; 1999.

Domino, E.F.; Vasko, M.R.; Wilson, A.E. Mixed depressant and stimulant actions of morphine and their relationship to brain acetylcholine. *Life Sci.* 18: 361-376; 1976.

Dulawa, S.C.; Grandy, D.K.; Low, M.J.; Paulus, M.P.; Geyer, M.A. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J. Neurosci.* 19: 9550-9556; 1999.

Dunnett, S.B. & Bjorklund, A. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. *Nature* 399: A32-A39; 1999.

- Eliot, R.S. Stress and cardiovascular disease: mechanisms and measurement. *Ann. Clin. Res.* 19: 88-95; 1987.
- Endo, Y.; Nishimura, J.; Kobayashi, S.; Kimura, F. Chronic stress exposure influences local cerebral flow in the rat hippocampus. *Neuroscience* 93: 551-555; 1999.
- Fadda, F.; Argiolas, A.; Melis, M.R.; Tissari, A.H.; Onali, P. L.; Gessa, G.L. Stress-induced increase in the 3,4-dihydroxyphenilacetic acid (DOPAC) levels in the cerebral cortex and in the nucleus accumbens: reversal by diazepam. *Life Sci.* 23: 2219-2224; 1987.
- Fava, G.A.; Perini, G.I.; Santonastaso, P.; Fornasa, C.V. Life events and psychological distress in dermatologic disorders: psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *Br. J. Med. Psychol.* 53: 277-282; 1980.
- Ferrari, F. & Guiliiani, D. Behavioural assessment in rats of the antipsychotic potential of the potent dopamine D₂ receptor antagonist, (-)-eticlopride. *Pharmacol. Res.* 31: 261-267; 1995.
- Ferrari, F.; Tartoni, P.L.; Mangiafico, V. B-HT920 antagonizes rat neophobia in the X-maze test: a comparative study with other drugs active on adrenergic and dopaminergic receptors. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 298: 7-14; 1989.
- File, S.E. & Clarke, A. Exploration and motor activity after intraventricular ACTH, morphine and naloxone. *Behav. Brain Res.* 2: 223-227; 1981.
- Fink-Jensen, A.; Bardrum Nielsen, E.; Hansen, L.; Scheideler, M.A. Behavioral and neurochemical effects of the preferential dopamine D₃-receptor agonist *cis*-8-OH-PBZI. *Eur. J. of Pharmacol.* 342:153-161; 1998.
- Fournet, N.; Moreaud, O.; Roulin, J.L.; Naegele, B.; Pellat, J. Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: the central executive seems to work. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 60: 313-317; 1996.
- Fray, P.J.; Sahakian, B.J.; Robbins, T.W.; Koob, G.F.; Iverson, S.D. An observational method of quantifying the behavioural effects of dopamine agonists: contrasting effects of d-amphetamine and apomorphine. *Psychopharmacology* 69: 253-259; 1980.
- Funada, M.; Suzuki, T.; Narita, M.; Misawa, M. The role of dopamine D1-receptor in morphine-induced hyperlocomotion in mice. *Neurosci. Lett.* 169: 1-4; 1994.
- Gallagher, M. Naloxone enhancement of memory processes: effects of other opiate antagonists. *Behav. Neural Biol.* 35: 375-380; 1982.
- Galosy, R.A.; Clarke, L.K.; Vasko, M.R.; Crawford, I.L. Neurophysiology and neuropharmacology of cardiovascular regulation and stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 5: 137-157; 1981.
- Gasbarri, A.; Introini-Collison, I. B.; Packard, M. G.; Pacitti, C.; McGaugh, J. L. Interaction of cholinergic-dopaminergic systems in the regulation of memory storage in aversively motivated learning tasks. *Brain Res.* 627: 72-78; 1993.
- Gasbarri, A.; Sulli, A.; Innocenzi, R.; Pacitti, C.; Brioni, J.D. Spatial memory impairment induced by lesions of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience* 74: 1037-1044; 1996.
- Gasbarri, A.; Sulli, A.; Innocenzi, R.; Pacitti, C.; Puglisi-Allegra, S.; Cabib, S.; Castellano, C.; Introini-Collison, I. Strain-dependent effects of D2 dopaminergic and muscarinic-cholinergic agonists and antagonists on memory consolidation processes in mice. *Behav. Brain Res.* 86: 97-104; 1997.
- Gershanick, O.; Heikkila, R.E.; Duvoisin, R.C. Behavioural correlations of dopamine receptor activation. *Neurology* 33: 1489-1492; 1983.
- Goto, S.H.; Conceicao, I.M.; Ribeiro, R.A.; Frussa Filho, R. Comparison of anxiety measured in the elevated plus maze, open field and social interaction tests between spontaneously hypertensive rats and Wistar EPM-1 rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 26: 965-969; 1993.

Griebel, G.; Misslin, R.; Pawlowski, M.; Guardiola Lemaitre, B.; Guillaumet, G.; Bizot Espiard, J. Anxiolytic-like effects of a selective 5-HT_{1A} agonist, S20244, and its enantiomers in mice. *Neuroreport* 3: 84-86; 1992.

Guimarães, F.S.; Del Bel, E.A.; Podovan, C.M.; Mendonça Netto, S.E.; Titze-de-Almeida, R. Hippocampal 5-HT receptors and consolidation of stressful memories. *Behav. Brain Res.* 58: 133-139; 1993.

Haller, J. & Bakos, N. Stress-induced social avoidance. A new model of stress-induced anxiety? *Physiol. Behav.* 77: 327-332; 2002.

Hawkins, M.F.; Baumeister, A.A.; LaRue, R.H.; Uzelac, S.M.; Fountain, L.T.; Hindelang, A.C. Manipulation of central GABAergic and dopaminergic systems alters stress responding in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 3: 667-670; 2000.

Hecht, A. and Schiorring, E. Behavioral effects of low and high acute dose of morphine in solitary mice. *Psychopharmacology* 64: 73-79; 1979.

Heinrichs S.C.; Min, H.; Tamraz, S.; Carmouche, M.; Boehme, S.A.; Vale W.W. Anti-sexual and anxiogenic behavioral consequences of corticotrophin-releasing factor overexpression are centrally mediated. *Psychoneuroendocrinology* 22: 215-224; 1997.

Herman, J.P.; Guillonnet, D.; Dantzer, R.; Scatton, B.; Semerdjian-Rouquier, L.; Le Moal, M. Differential effects of inescapable footshocks and of stimuli previously paired with inescapable footshocks on dopamine turnover in cortical and limbic areas of the rat. *Life Sci.* 30: 2207-2214; 1982.

Herrera-Marschitz, M. & Ungerstedt, U. Evidence that striatal efferents relate to different dopamine receptors. *Brain. Res.* 323: 269-278; 1984.

Hiller, J.M.; Itzhak, Y.; Simon, E.J. Selective changes in μ -, δ - and κ -opioid receptor binding in certain limbic regions of the brain in Alzheimer's disease patients. *Brain Res.* 406: 17-23; 1987.

Hitzemann, R.; Curell, J.; Hom, D.; Loh, H. Effects of naloxone on d-amphetamine- and apomorphine-induced behavior. *Neuropharmacology* 21: 1005-1011; 1982.

Hodgson, T.L.; Dittrich, W.H.; Henderson, L.; Kennard, C. Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 37: 927-38; 1999.

Holt, V. Opioid peptide processing and receptor selectivity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 26: 59-77; 1986.

Hooks, M. S. ; Jones, D. N. ; Justice, J. B. Jr. ; Holtzman S. G. Naloxone reduces amphetamine-induced stimulation of locomotor activity and in vivo dopamine release in the striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42: 765-70; 1992.

Hu, X.T. & Wang, R.Y. Comparison of effects of D1 and D2 dopamine receptor agonists on neurons in the rat caudate putamen: an electrophysiological study. *J. Neurosci.* 8: 4340-4348; 1988.

Hull, E.M.; Eaton, R.C.; Markowski, V.P.; Moses, J.; Lumley, L.A.; Loucks, J.A. Opposite influence of medial preoptic D1 and D2 receptors on genital reflexes: implications for copulation. *Life Sci.* 51: 1705-1713; 1992.

Ikarashi, Y.; Takahashi, A.; Ishimaru, H.; Arai, T.; Maruyama, Y. Regulation of dopamine D₁ and D₂ receptors on striatal acetylcholine release in rats. *Brain Res. Bull.* 43: 107-115; 1997.

Imperato, A.; Puglisi-Allagra, S.; Casolini, P.; Angelucci, L. Changes in brain dopamine and acetylcholine release during and following stress are independent of the pituitary-adrenocortical axis. *Brain Res.* 538: 111-117; 1991.

- Imperato, A.; Puglisi-Allagra, S.; Casolini, P.; Zocchi, A.; Angelucci, L.** Stress-induced enhancement of dopamine and acetylcholine release in limbic structures: role of corticosterone. *Eur. J. Pharmacol.* 165: 337-338; 1989.
- Imperato, A.; Obinu, M.C.; Dazzi, L.; Gessa, G.L.** Does dopamine exert a tonic inhibitory control on the release of striatal acetylcholine in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 251: 271-279; 1994.
- Imperato, A.; Tanda, G.; Frau, R.; Di Chiara, G.** Pharmacological profile of dopamine receptor agonists as studied by brain dialysis in behaving rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245: 257-264; 1988.
- Imura, H.; Kato, Y.; Nakai, Y.; Nakao, K.; Tanaka, I.; Jingami, H.; Koh, T.; Yoshimasa, T.; Tsukada, T.; Suda, M.** Endogenous opioids and related peptides: from molecular biology to clinical medicine. *J. Endocrinol.* 107: 147-157; 1985.
- Introini, I.B.; McGaugh, J.L.; Baratti, C.M.** Pharmacological evidence of a central effect of naltrexone, morphine and β -endorphin and a peripheral effect of met- and leu-enkephalin on retention of an inhibitory response in mice. *Behav. Neural Biol.* 44: 434-446; 1985.
- Itoh, J.; Ukai, M.; Kameyama, T.** Dynorphin A-(1-13) potently improves the impairment of spontaneous alternation performance induced by the μ -selective opioid receptor agonist DAMGO in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269: 15-21; 1994.
- Itoh, T.; Murai, S.; Yoshida, H.; Masuda, Y.; Saito, H.; Chen, C.H.** Effects of methamphetamine and morphine on the vertical and horizontal motor activities in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 27: 193-197; 1987.
- Iwatsubo, K. & Clouet, D.H.** Effects of morphine and haloperidol on electrical activity of rat nigrostriatal neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 202: 429-443; 1977.
- Izquierdo, I. & Graudenz, M.** Memory facilitation by naloxone is due to the release of dopaminergic and beta-adrenergic systems from tonic inhibition. *Psychopharmacology* 67: 265-268; 1980.
- Jackson, D.M. & Hashizume, M.** Bromocriptine induces marked locomotor stimulation in dopamine-depleted mice when D_1 receptors are stimulated with SKF38393. *Psychopharmacology* 90: 147-149; 1986.
- Jackson, D.M.; Anden, N.; Dahlstrom, A.** Functional effect of dopamine in the nucleus accumbens and in some other dopamine-rich parts of the rat brain. *Psychopharmacologia* 45: 130-149; 1975.
- Jenner, P. & Olanow, C.W.** Understanding cell death in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 44: 72-84; 1998.
- Jodar, L.; Takahashi, M.; Kaneto, H.** Effects of footshock-, psychological- and forced swimming-stress on the learning and memory processes: involvement of opioidergic pathways. *Jpn. J. Pharmacol.* 67: 143-147; 1995.
- Joyce, E.M. & Iversen, S.D.** The effect of morphine applied locally to mesencephalic dopamine cell bodies on spontaneous motor activity in the rat. *Neurosci. Lett.* 14: 207-212; 1979.
- Kafetzopoulos, E.** Effects of amphetamine and apomorphine on locomotor activity after kainic acid lesion of the nucleus accumbens septi in the rat. *Psychopharmacology* 88: 271-274; 1986.
- Kalinichev, M.; Easterling, K.W.; Holtzman, S.G.** Periodic postpartum separation from the offspring results in long-lasting changes in anxiety-related behaviors and sensitivity to morphine in Lon-Evans mother rats. *Psychopharmacology* 152: 431-439; 2000.
- Kalivas, P.W. & Abhold, R.** Enkephalin release into the ventral tegmental area in response to stress: modulation of mesocorticolimbic dopamine. *Brain Res.* 41: 339-348; 1987.
- Kalivas, P.W.; Widerlov, E.; Stanley, G.; Breese, G.; Prange, A.J.** Enkephalin action on the mesolimbic system: a dopamine-dependent and dopamine-independent increase in locomotor activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 227: 229-237; 1983.

- Kameyama, T. & Ukai, M.** Multi-dimensional analysis of behavior in mice treated with morphine, endorphins and [des-tyrosine]-gamma-endorphin. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 19: 671-677; 1983.
- Kelley, A.E.; Stinus, L.; Iversen, S.D.** Interactions between D-Ala-Met-enkephalin, A10 dopaminergic neurons and spontaneous behavior in the rat. *Behav. Brain Res.* 1: 3-24; 1980.
- Kelly, P.H. & Iversen, S.D.** Selective 6-OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: abolishment of psychostimulant-induced locomotor activity in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 40: 45-56; 1976.
- Kelly, P.H. & Roberts, D.C.S.** Effects of amphetamine and apomorphine on locomotor activity after 6-OHDA and electrolytic lesions of the nucleus accumbens septi. *Pharm. Biochem. Behav.* 19: 137-143; 1983.
- Kelly, P.H.; Seviour, P.W.; Iversen, S.D.** Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Res.* 94: 507-522; 1975.
- Kennett, G.A.; Dickinson, S.L.; Curzon, G.** Enhancement of some 5-HT dependent behavioural responses following repeated immobilisation in rats. *Brain Res.* 330: 253-263; 1985.
- Kennett, G.A.; Dourish, C.T.; Curzon, G.** Antidepressant-like action of 5HT_{1A} agonists and conventional antidepressants in an animal model of depression. *Eur. J. Pharmacol.* 134: 265-274; 1987.
- Kohno, H.; Katayama, S.; Ohuchi, Y.; Ohkubo, Y.** Possible neural mechanisms involved in footshock stress-induced enhancement of exploratory behavior in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 22: 418-421; 1999.
- Kumar, V.; Singh, P.N.; Bhattacharya, S.K.** Anti-stress activity of Indian *Hypericum perforatum* L. *Indian J. Exp. Biol.* 39: 344-349; 2001.
- Lê, A.D.; Quan, B.; Juzystch, W.; Fletcher, P.J.; Joharchi, N.; Shaham, Y.** Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats. *Psychopharmacology* 135: 169-174; 1998.
- Lister, R.G.** Ethologically-based animal models of anxiety disorders. *Pharmacol. Ther.* 46: 321-340; 1990.
- Llorens-Cortes, C.; Pollard, H.; Schwartz, J.C.** Localisations of opiate receptors in substantia nigra: evidence by lesion studies. *Neurosci. Lett.* 12: 321-326; 1979.
- Loggi, G.; Laviola, G.; Alleva, E.; Chiarotti, F.** Morphine effects on mouse locomotor/exploratory activity: test dependency, test reliability, uni- and multivariate analyses. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 38: 817-822; 1991.
- Loh, H.H. & Ross, D.H.** Opiate action, catecholamines and locomotor activity in mice. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 20: 369-370; 1979.
- Longoni, R.; Spina, L.; Di Chiara, G.** Dopaminergic D₁ receptors: essential role in morphine-induced hypermotility. *Psychopharmacology* 93: 401-402; 1987.
- Luine, V.; Villegas, M.; Martinez, C.; McEwen, B.S.** Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res.* 639: 167-170; 1994.
- MacNeil, G.; Sela, Y.; McIntosh, J.; Zacharko, R.M.** Anxiogenic behavior in the light-dark paradigm following intraventricular administration of cholecystokinin-8S, restraint stress or uncontrollable footshock in the CD-1 mouse. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58: 737-746; 1997.
- Maddan, I.V.J.; Akil, H.; Patrick, R.L.; Barehas, J.D.** Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. *Nature* 256: 358-360; 1977.
- Makino, J.; Kato, K.; Maes, F.W.** Temporal structure of open field behavior in inbred strains. *Jpn. Psychol. Res.* 33: 145-152; 1991.
- Mansour, A.; Fox, C.A.; Akil, H.; Watson, S. J.** Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci.* 18: 22-29; 1995.

- Mansour, A.; Khachaturian, H.; Lewis, M.E.; Akil, H.; Watson, S.J.** Anatomy of CNS opioid receptors, *Trends Neurosci.* 11: 308-314; 1988.
- Mansour, A.; Khachaturian, H.; Lewis, M.E.; Akil, H. and Watson, S.J.** Autoradiographic differentiation of Mu, Delta, Kappa opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. *J. Neurosci.* 7: 2445-2464; 1987.
- Marié, R.M.; Rioux, P.; Eustache, F.; Travère, J.M.; Lechevalier, B.; Baron, J.C.** Clues about the functional anatomy of verbal working memory: a study of resting brain glucose metabolism in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2: 83-94; 1995.
- Martijena, I.D.; Clvo, N.; Volosin, M.; Molina, V.A.** Prior exposure to a brief restraint session facilitates the occurrence of fear in response to a conflict situation: behavioral and neurochemical correlates. *Brain Res.* 752: 136-142; 1997.
- Mather, L.E.** Trends in the pharmacology of opioids: implications for the pharmacotherapy of pain. *Eur. J. Pain* 5 : 49-57; 2001.
- Matsuoka, N.; Arakawa, H.; Kodama, H.; Yamaguchi, I.** Characterization of stress-induced sudden death in cardiomyopathic hamsters. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284: 125-135; 1998.
- Matthews, R.T. & German, D.C.** Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neuroscience* 11: 617-625; 1984.
- Mayorga, A.J. & Lucki, I.** Limitations on the use of the C57BL/6 mouse in the tail suspension test. *Psychopharmacology* 155: 110-112; 2001.
- McBlane, J.M. & Handley, S.** Effects of two stressors on behaviour in the elevated X-maze: preliminary investigation of their interaction with 8-OHDPAT. *Psychopharmacology* 116: 173-182; 1994.
- McDaniel, W.F.; Compton, D.M.; Smith, S.R.** Spatial learning following posterior parietal or hippocampal lesions. *Neuroreport* 5: 1713-1717; 1994.
- Meller, E.; Bohmaker, K.; Goldstein, M.; Friedhoff, A.J.** Inactivation of D1 and D2 dopamine receptors by N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline in vivo: selective protection by neuroleptics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 233: 656-662; 1985.
- Mendonça Netto, S.E. & Guimarães, F.S.** Role of 5-HT_{1A} receptors on elevated plus-maze exploration after a single restraint experience. *Behav. Brain Res.* 77: 215-218; 1996.
- Mendonça, F.H. & Guimarães, F.S.** Intra-hippocampal administration of cycloheximide attenuates the restraint-induced deficit of an elevated plus-maze. *Behav. Brain Res.* 91: 207-211; 1998.
- Mendonça, F.H.; Felix, F.H.; Del Bel, E.A.; Guimarães, F.S.** Intraventricular cycloheximide attenuates the restraint-induced long-lasting effect on plus-maze exploration. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 29: 501-505; 1996.
- Messing, R.B.; Jensen, R.A.; Martinez, J.L.; Spiehler, V.R.; Vasquez, B.J.; Soumireu-Mourat, B.; Liang, K.C.; McGaugh, J.L.** Naloxone enhancement of memory. *Behav. Neural Biol.* 27: 266-275; 1979.
- Miczek, K.A.; Thompson, M.L.; Shuster, L.** Naloxone injections into periaqueductal grey area and arcuate nucleus block analgesia in defeated mice. *Psychopharmacology* 87: 39-42; 1985.
- Miller, J.D.; Speciale, S.G.; McMillen, B.A.; German, D.C.** Naloxone antagonism of stress-induced augmentation of frontal cortex dopamine metabolism. *Eur. J. Pharmacol.* 98: 437-439; 1984.
- Misslin, R. & Cigrang, M.** Does neophobia necessarily imply fear or anxiety? *Behav. Proc.* 12: 45-50; 1986.
- Misslin, R.** Contribution à l'étude des conduites néotiques chez la souris. Thèses Sciences, Université Louis Pasteur, Strasbourg, 1983.

- Misslin, R. Griebel, G.; Saffroy Spittler, M.; Vogel, E.** Anxiolytic and sedative effects of 5-HT_{1A} ligands, 8-OH-DPAT and MDL 73005EF in mice. *Neuroreport* 1: 267-270; 1990.
- Moghaddam, B. & Bunney, B.S.** Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. *J. Neurochem.* 54: 1755-1760; 1990.
- Motta, V. & Brandao, M.L.** Aversive and antiaversive effects of morphine in the dorsal periaqueductal gray of rats submitted to the elevated plus-maze test. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 44: 119-125; 1993.
- Motta, V.; Penha, K.; Brandao, M.L.** Effects of microinjections of mu and kappa receptor agonists into the dorsal periaqueductal gray of rats submitted to the elevated plus-maze test. *Psychopharmacology* 120: 470-474; 1995.
- Mucha, R.F. & Iversen, S.D.** Reinforcing properties of morphine and naloxone revealed by conditioned place preferences: a procedural examination. *Psychopharmacology* 82: 241-247; 1984.
- Murphy, B.L.; Arnsten, A.F.T.; Goldman-Rakic, P.S.; Roth, R.H.** Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 1325-1329; 1996.
- Narita, M.; Funada, M.; Suzuki, T.** Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol. Ther.* 89: 1-15; 2001.
- Narita, M.; Suzuki, T.; Funada, M.; Misawa, M.; Nagase, H.** Blockade of the morphine-induced increase in turnover of dopamine on the mesolimbic dopaminergic system by k-opioid receptor activation in mice. *Life Sci.* 52: 397-404; 1993a.
- Narita, M.; Takahashi, Y.; Takamori, K.; Funada, M.; Suzuki, T.; Misawa, M.; Nagase, H.** Effects of k-agonist on the antinociception and locomotor enhancing action induced by morphine in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 62: 15-24; 1993b.
- Nishimura, J.; Endo, Y.; Kimura, F.** A long-term stress exposure impairs learning performance in rats. *Neurosci. Lett.* 273: 125-128; 1999.
- Offermeier, J. & van Rooyen, J.M.** A comparative study of the locomotor activity effects of apomorphine and the 'atypical dopamine agonists' (Piribedil and S3608). *Life Sci.* 38: 895-903; 1986.
- Ofri, D.; Fan, L.Q.; Simon, E.; Holler, J.M.** Lesioning of the nucleus basalis of Meynert has differential effects on μ -, δ - and κ -opioid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res.* 581: 252-260; 1992.
- Ogren, S.O. & Fuxe, K.** D₁ and D₂ receptor antagonists induce catalepsy via different striatal pathways. *Neurosci. Lett.* 85: 333-338; 1988.
- Öhman, A.** Anxiety. *Encyclopedia of stress* 1: 226-231; 2000. George Fink, Academic press. USA.
- Olson, G.A.; Olson, R.D.; Vaccarino, A.L.; Kastin, A.J.** Endogenous opiates. *Peptides.* 19: 1791-1843; 1998.
- Oscos, A.; Martinez, J.L.; McGaugh, J.L.** Effects of post-training *d*-amphetamine on acquisition of an appetitive autoshaped lever press response in rats. *Psychopharmacology* 95: 132-134; 1988.
- Packard, M.G. & McGaugh, J.L.** Quinpirole and *d*-amphetamine administration post-training enhances memory on spatial and cued discriminations in a water maze. *Psychobiology* 22: 54-60; 1994.
- Packard, M.G. & White, N.M.** Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by post-training intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav. Neurosci.* 105: 295-306; 1991.
- Packard, M.G. & White, N.M.** Memory facilitation produced by dopamine agonists: Role of receptor subtype and mnemonic requirements. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 33: 511-518; 1989.

- Padgett, D.A.; Sheridan, J.F.; Dorne, J.; Berntson, G.G.; Candelora, J. Glaser, R.** Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 7231-7235; 1998.
- Paré, W.P. & Glavin, G.B.** Restraint stress in biomedical research: a review. *Neurosci. Behav. Reviews* 10: 339-370; 1986.
- Park, S. & Holzman, P.S.** Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch. Gen. Psychiatry* 49: 975-982; 1992.
- Park, S.; Holzman, P.S.; Goldman-Rakic, P.S.** Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 52: 821-828; 1995.
- Parks, C.L.; Robinson, P.S.; Sibille, E.; Shenk, T.; Toth, M.** Increased anxiety of mice lacking the Serotonin1A receptor. *Proc Natl. Acad. Sci.* 95: 10734-10739; 1998.
- Pich, E.M. & Samanin, R.** Disinhibitory effects of buspirone and low doses of sulpiride and haloperidol in two experimental anxiety models in rats: possible role of dopamine. *Psychopharmacology* 89: 125-30; 1986.
- Piercy, M.F.; Camacho-Ochoa, M.; Smith, M.W.** Functional roles of dopamine-receptors subtypes. *Clinical Neuropharmacol.* 18: 34-42; 1995.
- Pijnenberg, A.J.J. & Van Rossum, J.M.** Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. *J. Pharm. Pharmacol.* 25: 1003-1005; 1973.
- Pijnenberg, A.J.J.; Honig, W.M.M.; Van Der Heyden, J.A.M.; Van Rossum, J.M.** Effects of chemical stimulation of the mesolimbic dopamine system upon locomotor activity. *Eur. J. Pharmacol.* 35: 45-48; 1976.
- Pillon, B.; Ertle, S.; Deweer, B.; Sarazin, M.; Agid, Y.; Dubois, B.** Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 34: 77-85; 1996.
- Platel, A. & Porsolt, R. D.** Habituation of exploratory activity in mice: a screening test for memory enhancing drugs. *Psychopharmacology* 78: 346-352; 1982.
- Ploeger, G. E.; Spruijt, B. M.; Cools, A. R.** Effects of haloperidol on acquisition of spatial learning task. *Physiol. Behav.* 52: 979-983; 1992.
- Podovan, C.M. & Guimarães, F.S.** Restraint-induced hypoactivity in an elevated plus-maze. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 33: 79-83; 2000.
- Prado-Alcalá, R.A.** Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory. *Life Sci.* 37: 2135-2142; 1985.
- Privette, T.H. & Terrian, D.M.** Kappa opioid agonists produce anxiolytic-like behavior on the elevated plus-maze. *Psychopharmacology* 118: 444-450; 1995.
- Puech, A.J.; Simon, P.; Boissier, J.R.** Benzamides and classical neuroleptics: comparison of their actions using 6 apomorphine induced effects. *Eur. J. Pharmacol.* 50: 291-300; 1978.
- Quartermain, D.; Stone, E.A.; Charbonneau, G.** Acute stress disrupts risk assessment behavior in mice. *Physiol. Behav.* 59: 937-940; 1996.
- Raab, A.; Seizinger, B.R.; Herz, A.** Continuous social defeat induces an increase of endogenous opioids in discrete brain areas of the Mongolian gerbil. *Peptides* 6: 387-392; 1985.
- Racagni, G.; Bruno, F.; Iuliano, E.; Paoletti, R.** Differential sensitivity to morphine-induced analgesia and motor activity in two inbred strains of mice: Behavioral and biochemical correlations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 209: 111-116; 1979.

- Radlowska, M. & Pempkowiak, J.** Stress-70 as indicator of heavy metals accumulation in blue mussel *Mytilus edulis*. *Environ. Int.* 27: 605-608; 2002.
- Ragozzino, M.E. & Gold, P.E.** Glucose injections into the medial septum reverse the effects of intraseptal morphine infusions on hippocampal acetylcholine output and memory. *Neuroscience* 68: 981-988; 1995.
- Ragozzino, M.E. & Gold, P.E.** Task-dependent effects of intra-amygdala morphine injections: attenuation by intra-amygdala glucose injections. *J. Neurosci.* 14: 7478-7485; 1994.
- Ragozzino, M.E.; Parker, M.E.; Gold, P.E.** Spontaneous alternation and inhibitory avoidance impairments with morphine into the medial septum: Attenuation by glucose administration. *Brain Res.* 597: 241-249; 1992.
- Ramboz, S.; Oosting, R.; Amara, D.A.; Kung, H.F.; Blier, P.; Mendelsohn, M.; Mann, J.J.; Brunner, D.; Hen, R.** Serotonin receptor 1A knock-out: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl. Acad. Sci.* 95: 14476-14481; 1998.
- Ray, C.A.; Strutt, M.; Camacho-Ochoa, M.; Piercy, M.F.** Synergistic and antagonistic interactions of dopamine D1 and D2 agonists: a 2-deoxyglucose autoradiography study. *Neurosci. Abst.* 18: 996; 1992.
- Ray, A.; Henke, P.G. & Sullivan, R.M.** Effects of intra-amygdalar dopamine agonists and antagonists on gastric stress lesions in rats. *Neurosci. Lett.* 84: 302-306; 1988.
- Robertson, G.S. & Robertson, H.A.** D₁ and D₂ dopamine agonist synergism: separate sites of action? *Trends Pharmacol. Sci.* 8: 295-299; 1987.
- Rodgers, R.J. & Cole, J.C.** Effects of scopolamine and its quaternary analogue in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Behav. Pharmacol.* 6: 283-289; 1995.
- Rodgers, R.J.; Cao, B.J.; Dalvi, A.; Holmes, A.** Animal models of anxiety: an ethological perspective. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30: 289-304; 1997.
- Rogers, D.C.; Costall, B.; Domeney, A.M.; Gerrard, P.A.; Greener, M.; Kelly, M.E.; Hagan, J.J.; Hunter, A.J.** Anxiolytic profile of ropinirole in the rat, mouse and common marmoset. *Psychopharmacology* 151: 91-97. 2000.
- Ross, S.B.; Jackson, D.M.; Edwards, S.R.** The involvement of dopamine D1 and D2 receptors in the locomotor stimulation produced by (+)-amphetamine in naive and dopamine-depleted mice. *Pharmacol. Toxicol.* 64: 72-77; 1989.
- Saito, H.** Inhibitory and stimulatory effects of morphine on locomotor activity in mice: biochemical and behavioral studies. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 35: 231-235; 1990.
- Salamone, J.D.** The involvement of nucleus accumbens in dopamine appetitive and aversive motivation. *Behav. Brain. Res.* 61: 117-133; 1994.
- Saller, C.F. & Salama, A.I.** Dopamine receptor subtypes: in vivo biochemical evidence for functional interaction. *Eur. J. Pharmacol.* 109: 297-300; 1985.
- Sanger, D.J.; Perrault, G.; Morel, E.; Joly, D.; Zivkovic, B.** Animal models of anxiety and the development of novel anxiolytic drugs. *Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 15: 205-212; 1991.
- Sarter, M.; Bodewitz, G.; Stephens, D.N.** Attenuation of scopolamine-induced alteration behaviour by antagonist but not inverse agonist and agonist beta-carbolines. *Psychopharmacology* 94: 491-495; 1988.
- Sautel, F.; Griffon, N.; Sokoloff, P.; Schwartz, J.-C.; Launay, C.; Simon, P.; Costentin, J.; Schoenfelder, A.; Garrido, F.; Mann, A.; Wermuth, C.G.** Nafadotride, a potent preferential dopamine D₃ receptor antagonist, activates locomotion in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275: 1239-1246; 1995.
- Schad, C. A.; Justice, J. B.; Holtzman, S. G.** Naloxone reduces the neurochemical and behavioral effects of amphetamine but not those of cocaine. *Eur. J. Pharmacol.* 275: 9-16; 1995.

- Schmaltz, K. & Katz, R.J.** Y-maze behavior in the mouse after morphine or an enkephalin analog. *Psychopharmacology* 74: 99-100; 1981.
- Schnur, P.; Bravo, F.; Trujillo, M.; Rocha, S.** Biphasic effects of morphine on locomotor activity in hamsters. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18: 357-361; 1983.
- Selye, H.** A syndrome produced by divers nocuous agents. *Nature* 138: 32; 1936.
- Servatius, R.J; Salameh, G.; Coyle, K.M.; Paré, W.P.** Restraint stress. *Encyclopedia of stress* 3: 376-377; 2000. George Fink, Academic press. USA.
- Setlow, B. & McGaugh, J. L.** D2 dopamine receptor blockade immediately post-training enhances retention in hidden and visible platform versions of the water maze. *Learn. Mem.* 7: 187-191; 2000.
- Shaham, Y.; Erb, S.; Stewart, J.** Stress-induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats: a review. *Brain Res. Rev.* 33: 13-33; 2000.
- Sharif, N.A. & Hughes, J.** Discrete mapping of brain mu and delta opioid receptors using selective peptides: quantitative autoradiography, species differences and comparison with kappa receptors. *Peptides* 10: 499-522; 1989.
- Singh, R.K.; Nath, G.; Acharya, S.B.; Goel, R.K.** Pharmacological actions of *Pongamia pinnata* roots in albinos rats. *Indian J. Exp. Biol.* 35: 831-836; 1997.
- Sinha, R.; Catapano, D.; O'Mally, S.** Stress-induced craving and stress responses in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology* 142: 343-351; 1999.
- Smythe, J.W.; Bhatnagar, S.; Murphy, D.; Timothy, C.; Costall, B.** The effects of intrahippocampal scopolamine infusions on anxiety in rats as measured by the black-white box test. *Brain Res. Bull.* 45: 89-93; 1998.
- Smythe, J.W.; Murphy, D.; Bhatnagar, S.; Timothy, C.; Costall, B.** Muscarinic antagonists are anxiogenic in rats tested in the black-white box. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 54: 57-63; 1996.
- Smythe, J.W.; Murphy, D.; Timothy, C.; Costall, B.** Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticoid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 56: 507-513; 1997.
- Sokoloff, P.; Andrieux, M.; Besancon, R.; Pilon, C.; Martres, M.P.; Giros, B.; Schwartz, J.C.** Pharmacology of human dopamine D₃-receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D₂-receptor. *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sec.* 225:331-337; 1992.
- Spanagel, R.; Herz, A.; Bals-Kubik, R.; Shippenberg, T.S.** Beta-endorphin-induced locomotor stimulation and reinforcement are associated with an increase in dopamine release in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 104: 51-56; 1991.
- Spanagel, R.; Herz, A.; Shippenberg, T.S.** Identification of the opioid receptor types mediating b-endorphin-induced alterations in dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* 190: 177-184; 1990a.
- Spanagel, R.; Herz, A.; Shippenberg, T.S.** The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *J. Neurochem.* 55: 1734-1740; 1990b.
- Stähle, L.** Do autoreceptors mediate dopamine agonist-induced yawning and suppression of exploration ? A critical review. *Psychopharmacology* 106: 1-13; 1992.
- Staton, D.M. & Solomon, P.R.** Microinjections of D-amphetamine into the nucleus accumbens and caudate-putamen differentially affect stereotypy and locomotion in the rat. *Physiol. Psychol.* 12: 159-162, 1984.
- Stefanski, V. & Ben-Eliyahu, S.** Social confrontation and tumor metastasis in rats: defeat and beta-adrenergic mechanisms. *Physiol. Behav.* 60: 277-282; 1996.

- Steptoe, A.** Stress effects, overview. Encyclopedia of stress 3: 510-411; 2000. George Fink, Academic press. USA.
- Stillman, M.J.; Shukitt-Hale, B.; Levy, A.; Lieberman, H.R.** Spatial memory under acute cold and restraint stress. *Physiol. Behav.* 64: 605-609; 1998.
- Stöhr, T.; Almeida, O.F.X.; Landgraf, R.; Shippenberg, T.S.; Holsboer, F.; Spanagel, R.** Stress- and corticosteroid-induced modulation of the locomotor response to morphine in rats. *Behav. Brain Res.* 103 : 85-93; 1999.
- Stoof, J.C. & Kebabian, J.W.** Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.* 35: 2281-2296; 1984.
- Strupp, B. J.; Bunsey, M.; Levitsky, D.; Kesler, M.** Time-dependent effects of post-trial amphetamine treatment in rats: Evidence for enhanced storage of representational memory. *Behav. Neural Biol.* 56: 62-76; 1991.
- Sudha, S. & Pradhan, N.** Behavioral consequences of predictable vs. unpredictable shocks in rats. *Physiol. Behav.* 54: 243-247; 1993.
- Sudha, S. & Pradhan, N.** Stress-induced changes in regional monoamine metabolism and behavior in rats. *Physiol. Behav.* 57: 1061-1066; 1995.
- Suzuki, T.; Maeda, J.; Funada, M.; Misawa, M.** The D₃-receptor agonist (±)-7-hydroxy-N,N-di-n-propyl-2-aminotetralin (7-OH-DPAT) attenuates morphine-induced hyperlocomotion in mice. *Neurosci. Lett.* 187:45-48; 1995.
- Svensson, K.; Carlsson, A.; Huff, R.M.; Kling-Petersen, T.; Waters, N.** Behavioral and neurochemical data suggest functional differences between dopamine D2 and D3 receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 263: 235-43; 1994a.
- Svensson, K.; Carlsson, A.; Waters, N.** Locomotor inhibition by the D₃ ligand *R*-(+)-7-OH-DPAT is independent of changes in dopamine release. *J. Neural Transm.* 95: 71-74; 1994b.
- Székely, J.I.; Migléc, E.; Ronai, A.Z.** Biphasic effects of a potent enkephalin analogue (D-Met²,Pro⁵)-enkephalinamide and morphine on locomotor activity in mice. *Psychopharmacology* 71: 299-301; 1980.
- Thiel, C. M.; Huston, J. P.; Schwarting R. K. W.** Hippocampal acetylcholine and habituation learning. *Neuroscience* 85: 1253-1262; 1998.
- Tidey, J.W. & Miczek, K.A.** Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: an in vivo microdialysis study. *Brain Res.* 721: 140-149; 1996.
- Timothy, C.; Costall, B.; Smythe, J.W.** Effects of SCH23390 and raclopride on anxiety-like behavior in rats tested in the black-white box. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 62: 323-327; 1999.
- Toide, K.** Effects of scopolamine on extracellular acetylcholine and choline levels and on spontaneous motor activity in freely moving rats measured by brain dialysis. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 33: 109-113; 1989.
- Tomaz, C.; Aguiar, M.S.; Nogueira P. J. C.** Facilitation of memory by peripheral administration of substance P and naloxone using avoidance and habituation tasks. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 14: 447-453; 1990.
- Toyoshi, T.; Ukai, M.; Kameyama, T.** [D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly-ol⁵]enkephalin, but not [D-Pen², L-Pen⁵]enkephalin, specifically inhibits behaviors induced by the dopamine D2 agonist RU24213. *Eur. J. Pharmacol.* 201: 41-46; 1991.
- Treit, D.** Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 9: 203-222; 1985.

- Trichopoulos, D.; Katsouyanni, K.; Zavitsanos, X.; Tzonou, A.; Dalla-Vorgia, P.** Psychological stress and fatal heart attack: the Athens (1981) earthquake natural experiment. *Lancet* 1: 441-444; 1983.
- Ukai, M. & Kameyama, T.** Multi-dimensional analysis of behavior in mice treated with U-50,488H, a potent purported kappa (non-mu) opioid agonist. *Brain Res.* 337: 352-356; 1985.
- Ukai, M.; Toyoshi, T.; Kameyama, T.** Receptor-selective opioid peptides fail to affect behavioral responses induced by a low dose of apomorphine in the mouse. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 46: 587-591; 1993a.
- Ukai, M.; Kobayashi, T.; Kameyama, T.** Dynorphin A-(1-13) attenuates basal forebrain-lesion-induced amnesia in rats. *Brain Res.* 625: 355-356; 1993b.
- Ukai, M.; Kobayashi, T.; Mori, K.; Shinkai, N.; Sasaki, Y.; Kameyama, T.** Attenuation of memory with Tyr-D-Arg-Phe- β -Ala-NH₂, a novel dermorphin analog with high affinity for μ -opioid receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 287: 245-249; 1995.
- Ukai, M.; Monma, J.; Shinkai, N.; Sasaki, Y.; Kameyama, T.** Effects of Tyr-D-Arg-Phe- β -Ala-NH₂, a novel dermorphin analog, on elevated plus-maze learning and spontaneous alternation performance in mice. *Gen. Pharmacol.* 29: 453-456; 1997a.
- Ukai, M.; Mori, K.; Hashimoto, S.; Kobayashi, T.; Sasaki, Y.; Kameyama, T.** Tyr-D-Arg-Phe- β -Ala-NH₂, a novel dermorphin analog, impairs memory consolidation in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 239: 237-240; 1993c.
- Ukai, M.; Takada, A.; Sasaki, Y.; Kameyama, T.** Stimulation of δ_1 - and δ_2 -opioid receptors produces amnesia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 338: 1-6; 1997b.
- Ukai, M.; Toyoshi, T.; Kameyama, T.** DAGO ([D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly-ol]enkephalin) specifically reverses apomorphine-induced increase in rearing and grooming in the mouse. *Brain Res.* 557: 77-82; 1991.
- Ukai, M.; Toyoshi, T.; Kameyama, T.** DAMGO ([D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly-ol]enkephalin), but not DPLPE ([D-Pen², L-Pen⁵]enkephalin), specifically inhibits methamphetamine-induced behavioral responses in the mouse. *Neuropharmacology* 32(10): 1019-1024; 1993d.
- Ukai, M.; Toyoshi, T.; Kameyama, T.** Dynorphin A(1-13) modulates apomorphine-induced behaviors using a multidimensional behavioral analyses in the mouse. *Brain Res.* 499: 299-304; 1989a.
- Ukai, M.; Toyoshi, T.; Kameyama, T.** Dynorphin A(1-13) preferentially inhibits behaviors induced by D2 dopamine agonist RU24213 but not by the D1 dopamine agonist SKF39383. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42: 755-759; 1992a.
- Ukai, M.; Toyoshi, T.; Kameyama, T.** Effects of [D-Ala², D-Leu⁵] enkephalin and [D-Ala², L-Pen⁵]enkephalin on apomorphine-induced motor activity in the mouse. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 41: 171-176; 1992b.
- Ukai, M.; Toyoshi, T.; Kameyama, T.** Multi-dimensional analysis of behavior in mice treated with the delta opioid agonists DADL (D-Ala²-D-Leu⁵-enkephalin) and DPLPE (D-Pen²-Pen⁵-enkephalin). *Neuropharmacology* 28: 1033-1039; 1989b.
- Ukai, M.; Toyoshi, T.; Kameyama, T.** Multidimensional behavioral analyses show dynorphin A(1-13) modulation of methamphetamine-induced behaviors in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 222: 7-12; 1992c.
- Ukai, M.; Watanabe, Y.; Kameyama, T.** Effects of endomorphins 1 and 2, endogenous μ -opioid receptor agonists, on spontaneous alternation performance in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 395: 211-215; 2000.
- Ukai, M.; Watanabe, Y.; Kameyama, T.** Endomorphins 1 and 2, endogenous μ -opioid receptor agonists, impair passive avoidance learning in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 421: 115-119; 2001.
- Ukai, M.; Yamada, S.; Kameyama, T.** Naloxone reverses the inhibitory effects of dynorphin-A on motor activity in the mouse. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 20: 815-818; 1984.

- van Dijken, H.H.; Mos, J.; van der Heyden, J.A.; Tilders, F.J.** Characterization of stress-induced long-term behavioural changes in rats: evidence in favor of anxiety. *Physiol. Behav.* 52: 945-951; 1992.
- Waddington, J.L. & O'Boyle, K.M.** The D₁ dopamine receptor and the search for its functional role: from neurochemistry to behaviour. *Rev. Neurosci.* 1: 157-184; 1987.
- Waddington, J.L.** Behavioural correlates of the action of the selective D₁ dopamine receptor antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 35: 3661-3667; 1986.
- Wadenberg, M.L.; Ericson, E.; Magnusson, O.; Alhenius, S.** Suppression of conditioned avoidance behavior by the local application of (-)sulpiride into the ventral, but not the dorsal, striatum of the rat. *Biol. Psychiatry* 28: 297-307; 1990.
- Walker, J.M.; Berntson, G.G.; Paulucci, T.S.; Champney, T.C.** Blockade of endogenous opiates reduces activity in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 14: 113-116; 1981.
- Walters, J.R.; Bergstrom, D.A.; Carlson, J.H.; Chase, T.N.; Braun, A.R.** D₁ dopamine receptor activation required for post-synaptic expression of D₂ agonist effects. *Science* 236: 719-722; 1987.
- Wan, R.Q.; Givens, B.G.; Olton, D.S.** Opioid modulation of working memory: intraseptal, but not intraamygdaloid, infusions of β -endorphin impair performance in spatial alternation. *Neurobiol. Learn. Mem.* 63: 74-86; 1995.
- Watanabe, H. & Shimizu, H.** Effect of anticholinergic drugs on striatal acetylcholine release and locomotor activity in freely moving rats studied by brain microdialysis. *J. Pharmacol.* 51: 75-82; 1989.
- Watanabe, H.; Shimizu, H.; Matsumoto, K.** Acetylcholine release detected by transtriatal dialysis in freely moving rats correlates spontaneous motor activity. *Life Sci.* 47: 829-832; 1990.
- Waters, N.; Svensson, K.; Haadsma-Svensson, S.R.; Smidt, M.W.; Carlsson, A.** The dopamine D₃-receptor: A postsynaptic receptor inhibitory on rat locomotor activity. *J. Neural Transm.* 94: 11-19; 1993.
- Watts, J.; Stevens, R.; Robinson, C.** Effects of scopolamine on radial maze performance in rats. *Physiol. Behav.* 26: 845-851; 1981.
- Westerink, B.H.C.; de Boer, P.; Timmerman, W.; de Vries, J.B.** In vivo evidence for the existence of autoreceptors on dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons in the brain. *Ann. N.Y. Acc. Sci.* 604: 492-504; 1990.
- White, F.W.** D₁ dopamine receptor stimulation enables the inhibition of nucleus accumbens neurons by a D₂ receptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 135: 101-105; 1987.
- Wilkerson, A. & Levin, E.D.** Ventral hippocampal dopamine D₁ and D₂ systems and spatial working memory in rats. *Neuroscience* 89: 743-749; 1999.
- Wilson, R.S.; Kasniack, A.W.; Klawans, H.L.; Garron, D.C.** High speed memory scanning in Parkinsonism. *Cortex* 16: 67-72; 1980.
- Winslow, J.T. & Miczek, K.A.** Naltrexone blocks amphetamine-induced hyperactivity, but not disruption of social and agonistic behavior in mice and squirrel monkeys. *Psychopharmacology* 96: 493-499; 1988.
- Witte, D.R.; Bots, M.L.; Hoes, A.W.; Grobbee, D.E.** Cardiovascular mortality in Dutch men during 1996 European football championship: longitudinal population study. *Br. J. Med.* 321: 1552-1554; 2000.
- Wood, P.L.; Altar, C.A.; Kim, H.S.** presynaptic inhibition of nigrostriatal dopamine release in the mouse: Lack of cross tolerance between apomorphine, GBL and CGS 10746B. *Life Sci.* 42: 1503-1506; 1988.
- Wood, P.L.; Cheney, D.L.; Costa, E.** An investigation of whether septal γ -aminobutyrate-containing interneurons are involved in the reduction in the turnover rate of acetylcholine elicited by substance P and β -endorphin in the hippocampus. *Neuroscience* 4: 1479-1484; 1979.

Wu, W.; Yamaura, T.; Murakami, K.; Murata, J.; Matsumoto, K.; Watanabe, H.; Saiki, I. Social isolation stress enhanced liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells by suppressing immune responses in mice. *Life Sci.* 66: 1827-1838; 2000.

Zocchi, A. & Pert, A. Increases in striatal acetylcholine by (+)-SKF-38393 are mediated through D1 dopamine receptors in striatum and not the frontal cortex. *Brain Res.* 627: 186-192; 1993.

RESUME

Le stress est connu pour ses effets délétères, entre autre, sur le comportement locomoteur, exploratoire et la mémoire. Le modèle de stress utilisé au cours de ce travail 'stress par contrainte' nous a permis, dans une première étape de montrer ces perturbations à travers des paramètres à la fois physiologiques et comportementaux. Dans une deuxième étape, nous avons utilisé ce modèle afin d'étudier les implications et les interactions entre les systèmes dopaminergiques et opioïdiques dans les effets du stress expérimental sur le comportement locomoteur, exploratoire et la mémoire chez la souris. L'utilisation des agonistes et des antagonistes de ces systèmes nous a ainsi permis de montrer, à travers différents tests comportementaux, que les systèmes opioïdiques ne sont pas impliqués dans les effets du stress sur l'activité locomotrice, les redressements et la mémoire alors qu'ils sont impliqués dans ses effets sur l'activité exploratoire. Les systèmes dopaminergiques sont également impliqués, mais indirectement, dans les effets du stress sur les redressements, l'activité exploratoire et la mémoire alors qu'ils ne le sont pas dans l'activité locomotrice des souris stressées. En plus, ces deux systèmes interagissent d'une manière complexe dans la modulation des effets du stress sur les différents aspects étudiés. D'autre part, les résultats montrent que le stress altère la sensibilité des systèmes dopaminergiques et opioïdiques vis à vis des réponses comportementales et mnésiques étudiés.

Mots clefs: Stress, Comportement moteur, Comportement exploratoire, Mémoire, Système dopaminergique, Système opioïdique, Interaction, Souris.