

Université de Montréal

Les effets des antagonistes du type NMDA sur la densité des récepteurs
dopaminergiques D₁, D₂, NMDA et AMPA au niveau des noyaux gris centraux et
du noyau accumbens du rat

Par

Helen-Maria Vasiliadis

Département de pharmacologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du
grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en pharmacologie

© Helen-Maria Vasiliadis

Avril 1998



W
4
U58
1998
V.098

Université de Montréal

Les effets des perturbations du type FMGA sur la santé des adolescents
dépendent de la durée de l'exposition et du niveau de l'exposition. Les résultats de
la présente recherche sont les suivants :

Université de Montréal
Département de psychologie
Centre de recherche

Mémoire présenté à l'École des études supérieures en vue de l'obtention du
Grade de maître en psychologie (M.Sc.)

par

Marie-France Tremblay

1998



Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Les effets des antagonistes du type NMDA sur la densité des récepteurs
dopaminergiques D₁, D₂, NMDA et AMPA au niveau des noyaux gris centraux et
du noyau accumbens du rat

présenté par :

Helen-Maria Vasiliadis

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dewar, Karen, Ph.D

Elie, Robert, M.D, Ph.D

Lavoie, Pierre-André, Ph.D

Reader, Tomas, M.D, Ph.D

Mémoire accepté le 26 Août 1998

Table des matières

Sommaire.....	viii
Liste des figures.....	x
Liste des tableaux.....	xi
Liste des abréviations.....	xiv
Remerciements.....	xvii

Chapitre I: Caractérisation des récepteurs dopaminergiques et

glutamatergiques.....	1
1.1 Caractérisation des récepteurs dopaminergiques.....	2
1.1.1 La sous-famille des récepteurs D1.....	4
1.1.1.1 Les agonistes pharmacologiques des récepteurs de la sous-famille D1.....	5
1.1.1.2 Les antagonistes pharmacologiques des récepteurs de la sous-famille D1.....	7
1.1.2 La sous-famille des récepteurs D2.....	7
1.1.2.1 Les récepteurs D2.....	7
1.1.2.2 Les agonistes pharmacologiques des récepteurs D2.....	9
1.1.2.3 Les antagonistes pharmacologiques des récepteurs D2.....	9
1.1.3 Les récepteurs D3.....	12
1.1.3.1 Les agonistes pharmacologiques des récepteurs D3.....	12
1.1.3.2 Les antagonistes pharmacologiques des récepteurs D3.....	13
1.1.4 Les récepteurs D4.....	13
1.1.4.1 Les agonistes pharmacologiques des récepteurs D4.....	14

1.1.4.2 Les antagonistes pharmacologiques des récepteurs D4.....	14
1.1.5 Mécanisme des signaux de transduction au niveau des neurones	14
1.1.5.1 La voie des seconds messagers induits par les récepteurs D1.....	14
1.1.5.2 La voie des seconds messagers induits par les récepteurs D2.....	14
1.1.6 Les autorécepteurs dopaminergiques.....	17
1.1.7 Implications comportementales des récepteurs dopaminergiques.....	18
1.2 Caractérisation des récepteurs glutamatergiques.....	20
1.2.1 Les récepteurs NMDA.....	21
1.2.1.1 La biologie moléculaire du récepteur NMDA.....	25
1.2.2 Les récepteurs AMPA.....	28
1.2.2.1 La biologie moléculaire du récepteur AMPA.....	29
1.2.3 Les récepteurs ionotropes kaïnates.....	31
1.2.4 Les récepteurs métabotropes.....	33
1.2.5 Les antagonistes des récepteurs glutamatergiques.....	36
1.2.5.1 Les antagonistes des récepteurs NMDA.....	36
1.2.5.2 Les antagonistes des récepteurs non-NMDA.....	38
1.2.5.3 Les antagonistes des récepteurs métabotropes.....	39
1.2.6 Les agonistes des récepteurs glutamatergiques.....	40
1.2.6.1 Les agonistes des récepteurs NMDA.....	40
1.2.6.2 Les agonistes des récepteurs AMPA.....	41
1.2.6.3 Les agonistes des récepteurs kaïnates.....	41
1.2.6.4 Les agonistes des récepteurs métabotropes.....	42

Chapitre II: Circuits neuronaux des noyaux gris centraux.....	43
2.1 Introduction.....	44
2.2 Anatomie fonctionnelle des noyaux gris centraux.....	45
2.3 Propriétés physiologiques des cellules du néostriatum.....	47
2.4 Description fonctionnelle du mouvement volontaire normal au niveau du système extrapyramidal.....	48
2.5 Description fonctionnelle du mouvement volontaire du type parkinsonien au niveau du système extrapyramidal.....	51
2.6 Le système mésolimbique.....	55
2.6.1 Le rôle du système mésolimbique dans la motivation.....	55
2.6.2 Le rôle des neuroleptiques classiques au niveau du système mésolimbique.....	57
2.7 La dyskinésie tardive.....	59
Chapitre III: La Problématique.....	61
3.1 La problématique.....	62
Chapitre IV: La Méthodologie.....	64
4.1 Matériels et méthodes.....	65
4.1.1 Préparation des rats expérimentaux.....	65
4.1.2 Médicaments à l'étude.....	65
4.2 Préparations cérébrales.....	66
4.2.1 Coupes cérébrales.....	66

4.2.2 Préparation de lames gélatinisées.....	67
4.3 Radioliation des préparations cérébrales.....	68
4.3.1 Autoradiographie des récepteurs D1.....	68
4.3.2 Autoradiographie des récepteurs D2.....	69
4.3.3 Autoradiographie des récepteurs NMDA.....	70
4.3.4 Autoradiographie des récepteurs AMPA.....	71
4.4 Quantification des radioligands.....	72
4.5 Quantification des récepteurs par autoradiographie.....	73
4.6 Zones cérébrales étudiées.....	75
4.7 Les médicaments à l'étude.....	75
4.7.1 Les ligands radioactifs.....	76
4.7.2 Les médicaments.....	76
4.8 Analyses statistiques.....	77
Chapitre V: Résultats.....	79
5.1 Effet de la dénervation sur la radioliation des récepteurs NMDA, D1, D2 et AMPA.....	81
5.2 Radioliation des ligands au caudé-putamen rostral.....	83
5.2.1 Radioliation du MK-801 tritié.....	83
5.2.2 Radioliation de l'AMPA tritié.....	83
5.2.3 Radioliation du SCH 23390 tritié.....	84
5.2.4 Radioliation du YM-09151-2 tritié.....	85

5.3 Radioliation des ligands au caudé-putamen caudal.....	87
5.3.1 Radioliation du MK-801 tritié.....	87
5.3.2 Radioliation de l'AMPA tritié.....	88
5.3.3 Radioliation du SCH 23390 tritié.....	89
5.3.4 Radioliation du YM-09151-2 tritié.....	90
5.4 Radioliation des ligands à la substance noire.....	92
5.4.1 Radioliation du MK-801 tritié.....	92
5.4.2 Radioliation de l'AMPA tritié.....	93
5.4.3 Radioliation du SCH 23390 tritié.....	94
5.4.4 Radioliation du YM-09151-2 tritié.....	96
5.5 Radioliation des ligands au noyau accumbens.....	97
5.5.1 Radioliation du MK-801 tritié.....	97
5.5.2 Radioliation de l'AMPA tritié.....	98
5.5.3 Radioliation du SCH 23390 tritié.....	98
5.5.4 Radioliation du YM-09151-2 tritié.....	100
Chapitre VI:Discussion.....	135
Bibliographie.....	150

Sommaire

La maladie de Parkinson et le syndrome extrapyramidal parkinsonien artériosclérotique relèvent d'une destruction importante des neurones dopaminergiques centraux. Chez le rat "parkinsonien" suite à une destruction expérimentale des voies dopaminergiques on observe par ailleurs une hyperactivité du système glutamatergique. Il semble donc possible qu'une interaction fonctionnelle existe entre le système de conduction glutamatergique et dopaminergique.

Le but de ce mémoire est d'évaluer, au niveau des noyaux gris centraux du rat soit le caudé-putamen, la substance noire et le noyau accumbens si la dénervation dopaminergique par injection intraventriculaire de la 6-hydroxydopamine, une toxine qui est un analogue de la dopamine, en plus d'affecter la densité des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 modifie celle des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate et α -méthyl-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique. L'interaction fonctionnelle des systèmes dopaminergique et glutamatergique est supportée du fait que les inhibiteurs spécifiques des récepteurs glutamatergiques, soit la dizolcipine (MK-801) et le 3-[(+)-2-carboxypiperazin-4-yl]-propyl-1-phosphonate (CPP) corrigent en partie la dysfonction dopaminergique. Nous avons donc évalué si ces deux antagonistes pouvaient, lors d'un traitement subchronique, modifier la densité des récepteurs dopaminergiques et glutamatergiques des rats "parkinsoniens".

Les résultats indiquent que la dénervation à la 6-hydroxydopamine n'affecte pas la

densité des récepteurs D1 et des récepteurs glutamatergiques de l'acide α -méthyl-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique. Par contre, la lésion des voies dopaminergiques entraîne une augmentation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate de la substance noire, une augmentation des récepteurs D2 dans le noyau caudé-putamen et une diminution de ces derniers dans la substance noire.

Chez le rat témoin non dénervé par la 6-hydroxydopamine, le 3-[(+)-2-carboxypiperazin-4-yl]-propyl-1-phosphonate (CPP) augmente la densité des récepteurs D2 du caudé-putamen rostral mais n'affecte pas celle des récepteurs D1. Par contre chez le rat témoin, la dizolciline diminue la densité des récepteurs D1 de la substance noire. Chez le rat dénervé, dans la substance noire, les antagonistes glutamatergiques n'affectent pas la densité des récepteurs D1 et D2, augmentent celle des récepteurs de l'acide α -méthyl-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique et diminuent celle des récepteurs N-méthyl-D-aspartate. Dans le noyau accumbens la densité des récepteurs D2 augmente chez les rats dénervés traités à la dizolciline.

Ces résultats supportent l'hypothèse que le système dopaminergique, en particulier celui des récepteurs D2 est régulé par le système glutamatergique.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: L'organisation des gènes des récepteurs dopaminergiques chez les humains	3
Figure 2: Description du complexe du récepteur NMDA	22
Figure 3: Modèle transmembranaire des récepteurs ionotropes	26
Figure 4: Modèle transmembranaire des récepteurs métabotropes	34
Figure 5: Anatomie fonctionnelle des noyaux gris centraux	49
Figure 6: Anatomie fonctionnelle des noyaux gris centraux suite à une dénervation dopaminergique	54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Liste des coefficients orthogonalisés pour les comparaisons de l'étude	102
Tableau IIA: Radioliation des coupes cérébrales des récepteurs NMDA, D ₁ , D ₂ et de l'AMPA au niveau du caudé-putamen rostral	103
Tableau IIB: Radioliation des coupes cérébrales des récepteurs NMDA, D ₁ , D ₂ et de l'AMPA au niveau du caudé-putamen caudal	104
Tableau IIC: Radioliation des coupes cérébrales des récepteurs NMDA, D ₁ , D ₂ et de l'AMPA au niveau de la substance noire	105
Tableau IID: Radioliation des coupes cérébrales des récepteurs NMDA, D ₁ , D ₂ et de l'AMPA au niveau du noyau accumbens	106
Tableau III: Effets de la dénervation sur la radioliation des récepteurs NMDA	107
Tableau IV: Effets de la dénervation sur la radioliation des récepteurs D ₁	108
Tableau V: Effets de la dénervation sur la radioliation des récepteurs D ₂	109
Tableau VI: Effets de la dénervation sur la radioliation des récepteurs AMPA	110
Tableau VII: Radioliation du [³ H] MK-801 aux récepteurs NMDA dans le caudé-putamen rostral	111
Tableau VIII: Radioliation du [³ H] AMPA aux récepteurs AMPA dans le caudé-putamen rostral	112

Tableau IX: Radioliation du [³ H] SCH-23390 aux récepteurs D ₁ dans le caudé-putamen rostral	113
Tableau X: Radioliation du [³ H] YM-09151-2 aux récepteurs D ₂ dans le caudé-putamen rostral	115
Tableau XI: Radioliation du [³ H] MK-801 aux récepteurs NMDA dans le caudé-putamen caudal	117
Tableau XII: Radioliation du [³ H] AMPA aux récepteurs AMPA dans le caudé-putamen caudal	118
Tableau XIII: Radioliation du [³ H] SCH-23390 aux récepteurs D ₁ dans le caudé-putamen caudal	119
Tableau XIV: Radioliation du [³ H] YM-09151-2 aux récepteurs D ₂ dans le caudé-putamen caudal	121
Tableau XV: Radioliation du [³ H] MK-801 aux récepteurs NMDA dans la substance noire	123
Tableau XVI: Radioliation du [³ H] AMPA aux récepteurs AMPA dans la substance noire	124
Tableau XVII: Radioliation du [³ H] SCH-23390 aux récepteurs D ₁ dans la substance noire	125
Tableau XVIII: Radioliation du [³ H]YM-09151-2 aux récepteurs D ₂ dans la substance noire	127
Tableau XIX: Radioliation du [³ H] MK-801 aux récepteurs NMDA dans le noyau accumbens	129

Tableau XX: Radioliation du [³ H] AMPA aux récepteurs AMPA dans le noyau accumbens	130
Tableau XXI: Radioliation du [³ H] SCH-23390 aux récepteurs D ₁ dans le noyau accumbens	131
Tableau XXII: Radioliation du [³ H]YM-09151-2 aux récepteurs D ₂ dans le noyau accumbens	133

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

[³H]: tritium

6-OHDA: 6-hydroxydopamine

a.a: acides aminés

ACPD: acide trans-1-aminocyclo-pentane-1,3-dicarboxylique

ADN: acide désoxyribonucléique

AMPC: adénosine monophosphate cyclique

AMPA: acide α -méthyl-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionique

Arg: arginine

ARNm: acide ribonucléique messenger

ATP: adénosine triphosphate

b: pente

Bmax: liaison maximale

Ca²⁺: calcium

Ci: Curie

COOH: queue carboxyle terminale

CPP: 3-[(+)-2-carboxypiperazin-4-yl]-propyl-1-phosphonate

D₂ l: récepteur dopaminergique D₂ de la forme longue

D₂ s: récepteur dopaminergique D₂ de la forme courte

DARP-32: phosphoprotéine, p.m de 32 Kda, régulée par la dopamine et l'adénosine monophosphate cyclique

DOPA: acide 3,4-dihydroxyphénylacétique

DPM: desintégrations par minute

g: gramme

F: coefficient de Fisher

F': coefficient de Fisher ajusté

GABA: acide gamma-aminobutyrique

Gln: glutamine

GLUR: récepteurs glutamatergiques
GTP: guanosine triphosphate
HCl:acide chlorhydrique
IP₃: inositol trisphosphate
K⁺: potassium
KA: récepteur kaïnique
Kd: constante de dissociation
Kda: kilodalton
Kg:kilogramme
L-AP4: L-2-amino-4-phosphonobutyrate
L-SOP: L-serine-O-phosphate
Mg²⁺:magnésium
MK-801: dizolcypine
ml:millilitre
mm:millimètre
mmol:millimole
mM: millimolaire
nM: nanomolaire
Na⁺: sodium
NH₂: queue amino terminale
NS:non significatif
NMDA: N-méthyl-D-aspartate
NMDAR: récepteur N-méthyl-D-aspartate
p.m: poids moléculaire
PCP: phencyclidine
PKA: protéine kinase A
PLT: potentialisation à long terme

SN: substance noire

Zn⁺: zinc

μmol:micromole

μm:micromètre

μM: micromolaire

° C: degré Celsius

REMERCIEMENTS

À monsieur le docteur Robert Élie, M.D, Ph.D.,
Professeur titulaire
Centre de Recherche Fernand Seguin

J'aimerais vous remercier pour votre sincère support et énergie. Vous êtes mon mentor spirituel à qui je suis redevable pour toutes mes connaissances en statistique et en méthodologie. Je vous exprime ma profonde gratitude pour la générosité que vous m'avez montrée.

À madame le docteur Karen Dewar, Ph.D.,
Chercheuse agrégée
Centre de Recherche Fernand Seguin

A qui je suis redevable pour toutes mes expertises dans le laboratoire et mes connaissances moléculaires. Vous m'avez enseigné le sens de la persévérance et de la précision au travail. J'aimerais vous remercier sincèrement pour votre patience et votre accueil chaleureux.

**Chapitre I: CARACTÉRISATION DES RÉCEPTEURS
DOPAMINERGIQUES ET GLUTAMATERGIQUES**

1.1 Caractérisation des récepteurs dopaminergiques

La recherche moderne sur les récepteurs dopaminergiques a commencé au début des années 70 avec la découverte de l'activité stimulatrice de l'adénylate cyclase induite par la dopamine (Kebabian et coll., 1972). Initialement, à cause des essais biochimiques et pharmacologiques, deux groupes de récepteurs dopaminergiques ont été reconnus (Garau et coll., 1978), qui par la suite ont été désignés comme sous-type D_1 et sous-type D_2 (Kebabian et Calne, 1979). L'existence de plusieurs différences pharmacologiques a suggéré l'existence d'autres récepteurs dopaminergiques. Un troisième récepteur a été cloné et caractérisé comme étant nouveau, le récepteur D_3 (Sokoloff et coll., 1990). Aujourd'hui six sous-types sont caractérisés ; les récepteurs D_1 , D_{2S} (short), D_{2L} (long), D_3 , D_4 et D_5 . Ces récepteurs sont codés par des gènes différents, stimulent ou inhibent la production de différents seconds messagers et reconnaissent différents ligands.

Les récepteurs dopaminergiques connus appartiennent tous à la famille des récepteurs couplés à une protéine G. Ils sont caractérisés par sept domaines transmembranaires, un domaine amino terminal extracellulaire et un domaine carboxyle intracellulaire. Les récepteurs de la sous-famille D_1 sont munis normalement d'une courte troisième boucle intracellulaire et d'une longue queue carboxyle terminal. À l'opposé, la troisième boucle intracellulaire des récepteurs de la sous-famille D_2 est longue et la queue carboxyle terminal est courte (Civelli et coll., 1993).

L'organisation du génome des récepteurs dopaminergiques supporte la notion qu'ils dérivent de la divergence de deux familles génétiques: la famille D_1 et la famille D_2 (fig.1). Les gènes codant pour la famille D_1 ne contiennent pas d'introns dans la région codant pour les récepteurs D_1 et D_5 (Zhou et coll., 1990; Sunahara et coll., 1990; Sokoloff et coll., 1990). À l'opposé, les gènes codant pour la famille D_2 ont des introns dans la région codant pour les récepteurs D_2 , D_3 et D_4 (Van Tol et coll., 1991; Grandy et coll., 1989).

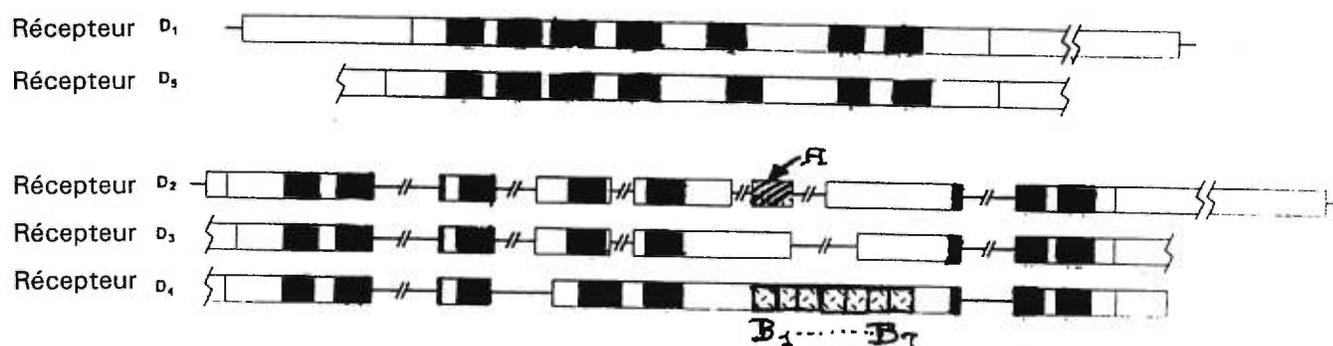


fig. 1 Organisation génomique des récepteurs dopaminergiques humains selon Civelli et coll., dans 'Annual Review of Pharmacology and Toxicology', 1993. Les boîtes noires représentent des exons avec des domaines transmembranaires putatifs. Les boîtes blanches représentent des exons des régions non-transcrites de l'ARNm. Les lignes (//) représentent des introns. L'exon indiqué par A représente le site de l'épissage génomique pour la formation du récepteur D_{2S} (short). Les exons B1 à B7 sont des répétitions observées dans le récepteur D_4 (référence de Nakanishi, 1992, figure modifiée).

1.1.1 La sous-famille des récepteurs D₁

Les récepteurs de la sous-famille D₁ ont été premièrement découverts à cause de leur effet stimulateur sur l'adénylate cyclase (Kebabian et coll., 1972) avec la production subséquente de l'AMPc. Ces récepteurs exercent leur activité biologique en se couplant à une protéine G stimulatrice (G_s).

Le récepteur D₁ a été cloné, pour la première fois en 1990 (Dearry et coll. 1990) et code pour une protéine de 446 acides aminés. Cette découverte a suscité la recherche d'autres gènes du type D₁, d'où la caractérisation du récepteur humain D₅ (Sunahara et coll., 1991) et son analogue D₁ b chez le rat (Grandy et coll., 1991; Tiberi et coll., 1991). Chacun code pour une protéine de 477 et 475 acides aminés respectivement. Ces deux récepteurs ont le même profil pharmacologique: les deux sont capables d'activer l'adénylate cyclase.

Ces deux récepteurs diffèrent quant à leur distribution topographique dans le système nerveux central (SNC). Des études autoradiographiques portant sur le récepteur D₁ (Wamsley et coll., 1992) ont montré une grande concentration de ces récepteurs dans le caudé-putamen, dans le noyau accumbens, dans les tubercules olfactifs et dans la substance noire. Ces études ont montré des concentrations moindres dans le pallidum ventral, le noyau endopédonculaire et dans l'amydale. Des

concentrations très faibles ont été trouvées dans le néocortex, le thalamus, le cervelet, l'hippocampe, le septum et dans l'hypothalamus. Camps et coll. (1990) ont étudié de façon comparative la densité des récepteurs de la sous-famille D₁ dans le cerveau. Ils ont trouvé que ces récepteurs se retrouvent en grande densité dans le système mésostriatal quelle que soit l'espèce animale étudiée.

La densité des récepteurs D₅ dans le cerveau est très faible. Des études d'hybridation *in situ* ont mis en évidence leur ARNm dans l'hippocampe, l'hypothalamus et dans le noyau parafasiculaire du thalamus (Meador-Woodruff et coll., 1992; Tiberi et coll., 1991).

En ce qui concerne les ligands pharmacologiques qui se lient aux récepteurs D₅, ils ne sont pas différents de ceux qui interagissent avec les récepteurs D₁. Du fait que ces deux récepteurs aient une séquence avec une grande homologie, leur pharmacologie est aussi très semblable. Les agonistes et antagonistes qui affectent les récepteurs D₁ affectent aussi les D₅.

1.1.1.1 Les agonistes pharmacologiques des récepteurs de la sous-famille D₁

Le premier agoniste sélectif du récepteur D₁ à être synthétisé est le SKF 38393 (2,3,4,5-tétrahydro-7,8-1-phényl-1H-3-benzazépine) (Setler et coll., 1978). Son rapport d'affinité pour le récepteur D₁:D₂ est approximativement 500:1 (Arnt et coll.,

1992). C'est un agoniste partiel avec une faible activité intrinsèque sur l'adénylate cyclase. Plusieurs autres agonistes du récepteur D_1 , des dérivés du SKF 38393, ont été synthétisés: le SKF 81297, le SKF 82958 et le SKF 82526 (fenoldopam). Ces agonistes furent développés avec l'objectif d'accroître l'activité intrinsèque des molécules. L'agoniste SKF 82958, qui est le dérivé 3-N-allyl, 6-chloro du SKF38393, a été isolé comme étant un agoniste complet du récepteur D_1 (Pfeiffer et coll., 1982). D'autres molécules ont été aussi isolées dont les thiéno-pyridines: le SKF 89626 (4(3',4,-dihydroxyphényl)-4,5,6,7-tétrahydrothieno-(2,3-c)pyridine) et le SKF 89615 (7(3'-4'-dihydroxyphényl)-4,5,6,7- tétrahydro- thiéno-(3,2-c)pyridine). Ces deux derniers composés ont une activité équivalente à celle de la dopamine quant à leur potentiel d'activation de l'adénylate cyclase (Andersen et coll., 1987). Par conséquent, ils représentent les premiers agonistes complets du récepteur D_1 à être synthétisés. Ces ligands pénètrent très mal la barrière hémato-encéphalique et sont moins puissants que le SKF 38393 à engendrer le comportement de rotation chez les rats. De Ninno et ses collègues (1991) ont synthétisé le A 68930 ((1R,3S)-1-aminométhyl-5,6-dihydroxy-3-phénylisochroman. Cette molécule est plus puissante que la dopamine à activer l'adénylate cyclase, et 100 fois plus puissante que le SKF 38393 (Daly et Waddington, 1993). L'usage de cette molécule est limité car elle cause des attaques d'apoplexie. Un autre groupe d'agonistes démontre une sélectivité modérée pour les récepteurs D_1 et D_2 . Dans ce groupe on retrouve la dihydréxidine (Brewster et coll., 1990), le CY 208-243 (Markstein et coll., 1988), le pergolide (Andersen et Jansen, 1990) et l'apomorphine (Seeman, 1981).

1.1.1.2 Les antagonistes pharmacologiques des récepteurs de la sous-famille D₁

Les antagonistes prototypiques des récepteurs de cette sous-famille sont des benzazépines substitués: le SCH-23390 (3-méthyl-1-phényl-2,3,4,5- tétrahydro-7-chloro- 8-hydroxy- (1H)- 3- benzazépine), et son analogue brominé le SKF 83566 (Hyttel, 1983). Plus récemment, on a synthétisé deux dérivés benzazépiniques soit le NNC-112 et le NNC-756 (Andersen et coll., 1992) ou une benzonaphthazépine, le SCH 39166 (Chipkin et coll., 1988).

1.1.2 La sous-famille des récepteurs D₂

1.1.2.1 Les récepteurs D₂

Les récepteurs D₂ sont couplés à une protéine G inhibitrice et inhibent la production de l'AMPc (Kebabian et Calne, 1979). Le récepteur D₂ du rat a été le premier récepteur dopaminergique à être cloné (Bunzow et coll., 1988). Ce récepteur code pour une protéine de 415 acides aminés chez le rat, et de 414 chez l'humain. Giros et collaborateurs (Giros et coll., 1989) ont démontré que ce récepteur existe en deux formes désignées D_{2S} et D_{2L}, qui dépendent de la présence ou absence de l'addition de 29 acides aminés. Ces isoformes originent du même gène par un épissage alternatif de l'ARNm et diffèrent de 29 acides aminés dans la troisième boucle cytoplasmique, ceci chez l'homme et chez le rat (Grandy et coll., 1989; Dal Toso et coll., 1989;

O'Malley et coll., 1990). Cette addition contient deux sites potentiels de glycosylation dont l'importance n'a pas encore été démontrée (Grandy et coll., 1989). Il n'y a pas de différence fonctionnelle ou pharmacologique significative entre ces deux isoformes. Quant à leur densité, le D_{2S} est le moins abondant (O'Malley et coll., 1990). Le fait que la différence du nombre d'acides aminés soit au niveau de la troisième boucle cytoplasmique pourrait avoir un effet au niveau de l'interaction du couplage de la protéine G et conséquemment sur le système de seconds messagers. À cet égard, l'étude de Dal Toso et collaborateurs (Dal Toso et coll., 1989) a montré que les deux isoformes peuvent inhiber la production de l'AMPc.

Les études de Boyson et collaborateurs (Boyson et coll., 1986) ont démontré que les récepteurs D₂ se trouvent principalement dans le caudé-putamen, dans le noyau accumbens, dans les tubercules olfactifs et dans la partie compacte de la substance noire. Des expériences d'hybridation *in situ* ont démontré que lorsque ces deux isoformes du récepteur D₂ sont présents dans la même région, la concentration de leur ARNm ne diffère pas (Meador-Woodruff et coll., 1991). En plus, l'étude de Meador-Woodruff et collaborateurs (Meador-Woodruff et coll., 1991) révèlent que l'ARNm D₁ et l'ARNm D₂ sont co-localisés dans 26 à 40% des cellules du caudé-putamen et dans environ 50% de toutes les cellules dopaminergiques qui contiennent des ARNm pour ces récepteurs.

1.1.2.2 Les agonistes pharmacologiques des récepteurs D₂

La structure moléculaire des agonistes des récepteurs D₂ diffère très peu de celle des agonistes des récepteurs D₁. Les agonistes sont: la bromocriptine, qui est un dérivé de l'ergot (Seeman, 1981); le lisuride (Andersen et Jansen, 1990); le PHNO ((+)-4-propyl-9-hydroxynaphthoxazine), qui est un agoniste très puissant du récepteur D₂ (Martin et coll., 1984), le quinpirole (LY-171555; trans-4,4a,5,7,8,8a,9-octahydro-5-propyl-1H-pyrazolo(3,4-g) quinoline) (Tsuruta et coll., 1981); et le RU 24213 (N-n-propyl-N- phényléthyl-p- (3-hydroxyphényl) éthylamine) (Euvrard et coll., 1980). Finalement, le pergolide (Andersen et Jansen, 1990), l'apomorphine (Seeman, 1981) sont des agonistes qui se lient aux récepteurs D₁ et D₂.

1.1.2.3 Les antagonistes pharmacologiques des récepteurs D₂

Les antagonistes des récepteurs D₂, se regroupent principalement en trois groupes: les phénothiazines, les butyrophénones et les thioxanthènes (Seeman et coll., 1974).

De nos jours, les phénothiazines sont les antipsychotiques les plus utilisés. Toutes ont un noyau tricyclique et deux chaînes latérales. Des substitutions à ces deux sites produisent des molécules avec un changement d'affinité, une activité pharmacologique différente et des effets secondaires différents. La relation entre la structure et l'activité des phénothiazines a été étudiée par Feinberg et Snyder (1975). Les

phénothiazines de synthèse se divisent en trois groupes, par des modifications biochimiques de la première chaîne latérale: le groupe aliphatique, le groupe pipéridine et le groupe pipérazine. Le groupe aliphatique inclut la promazine (Prazine™), la chlorpromazine (Thorazine™) et la trifluopromazine (Psyquil™). La substitution additionnelle au niveau de la deuxième chaîne de la promazine confère à la chlorpromazine une plus grande affinité pharmacologique que celle de la promazine. De plus, le radical CF_3 augmente le pouvoir du trifluopromazine à alléger les symptômes psychotiques et à contrôler l'activité motrice. Le groupe pipéridine regroupe la thioridazine (Melleril™) et la mésoridazine (Serentil™). L'addition d'un noyau pipéridine a comme effet de diminuer les effets secondaires extrapyramidaux (Feinberg et coll., 1975). Les pipérazines incluent la trifluopérazine (Stelazine™), la perphénazine (Trilifon™) et la fluphénazine (Prolixène™). Dans ce groupe, la substitution pour une chaîne latérale de propylpipérazine a comme effet d'augmenter l'efficacité intrinsèque de ces neuroleptiques. Enfin, l'addition d'un groupement d'éthanol sur la trifluopérazine confère à la fluphénazine un pouvoir antipsychotique plus puissant mais cette molécule induit plus d'effets secondaires extrapyramidaux (Bankier et coll., 1968).

Les dérivés des thioxanthènes ont une structure chimique très apparentée à celle des phénothiazines. Leurs effets pharmacologiques sont aussi similaires à ceux des phénothiazines. Ce groupe inclut la chlorprothixène (Taractan™), le α -flupenthixol, le β -flupenthixol, le *cis* thiothixène et la forme *trans*. L'étude de Seeman et Lee (1974)

a montré que la forme α et la forme *cis* sont 20 à 200 fois plus puissantes comme antagonistes des récepteurs D_2 que la forme β et *trans*. Ce groupe de médicaments fait partie des médicaments traditionnels utilisés pour le traitement de la schizophrénie.

Les butyrophénones incluent plusieurs molécules antipsychotiques. Les molécules les plus puissantes dans cette classe sont ceux qui ont des amines tertiaires dans leur structure organique (Janssen, 1974). La molécule la plus utilisée de cette classe est l'halopéridol (Haldol™). Ce neuroleptique est un puissant antipsychotique de longue durée d'action et peu affecté par le premier passage hépatique (Janssen, 1974). Les autres molécules de cette classe sont: le spiropéridol (Spipérone™) et le benpéridol (Haase et coll., 1964), le trifuopéridol HCl, le pimozide (Janssen et coll., 1968), le lempérone (AHR2277) HCl, le pipampérone (Floropipamide™) diHCl (Fouks et coll., 1966) et le mopérone (Methylperidol™) HCl. Le dompéridone est aussi un médicament de cette classe mais il agit seulement sur les récepteurs D_2 périphériques vu sa faible perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (Laduron et Leysen, 1979).

Les antipsychotiques atypiques représentent un autre classe pharmacologique par leur structure et leurs effets pharmacologiques. On y retrouve les benzamides dont le sulpiride et le raclopride (Meltzer et coll., 1989; Schwartz et coll., 1993). D'autres antagonistes divers sont le loxapine (Loxitane™), le molindone (Moban™), le pimozide (Orap™) et la clozapine (Clozaril™) et le l'YM-09151-2 (cis-N-(1-benzyl-2-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-5-chloro-2-méthoxy-4-méthylaminobenzamide) (Meltzer et coll.,

1989; Schwartz et coll., 1993).

1.1.3 Les récepteurs D₃

Wolf et ses collaborateurs (Wolf et coll., 1987) ont montré que les récepteurs D₃ sont des récepteurs dopaminergiques pré-synaptiques et, que leur stimulation induit une inhibition de l'influx nerveux, de la libération et de la synthèse de la dopamine. Cette étude a suggéré que les récepteurs D₃ sont des autorécepteurs et contrôlent la production de dopamine par une boucle de rétroaction négative. Cependant, l'hypothèse que les récepteurs D₃ soient des autorécepteurs reste controversée car les récepteurs D₃ pourraient représenter des récepteurs inhibitoires postsynaptiques (Waters et coll., 1993).

Les récepteurs D₃ ont 446 a.a chez le rat et 400 a.a chez l'homme. Leur plus grande densité se trouve dans les ilots de Calleja, dans les tubercules olfactifs et, en concentration intermédiaire, dans le noyau accumbens (Lévesque et coll., 1992).

1.1.3.1 Les agonistes pharmacologiques des récepteurs D₃

La pharmacologie de ces récepteurs est similaire à celle des récepteurs D₂, hormis quelques différences. Depuis le clonage du récepteur D₃ plusieurs agonistes des récepteurs D₂ ont été réévalués (Sokoloff et coll., 1990). L'agoniste LY 171555

(quinpirole) (Tsuruta et coll., 1981) a été classifié d'abord comme un agoniste D₂. Par la suite, le quinpirole a été reclassifié comme un agoniste D₃ car il est 100 fois plus sélectif, *in vitro*, pour ce récepteur que pour le récepteur D₂ (Sokoloff et coll., 1990). Le pergolide a aussi une plus grande affinité pour les récepteurs D₃. Le 7-OH-DPAT (7-hydroxy-N-N-di-n-propyl-2-aminotétralin) s'est comporté comme un agoniste D₃ très puissant lors des études de liaison (Lévesque et coll., 1992)

1.1.3.2 Les antagonistes pharmacologiques des récepteurs D₃

Le récepteur D₃ lie trois antagonistes avec une plus haute affinité que ne le fait le récepteur D₂. Ces molécules sont le UH232, le AJ76 (Sokoloff et coll., 1990) et le (+)S 14297 (Millan et coll., 1994). Cette dernière molécule a une affinité 200 fois plus grande *in vitro* pour les récepteurs clonés D₃ que pour les récepteurs D₂ chez l'humain (Millan et coll., 1994).

1.1.4 Les récepteurs D₄

Les récepteurs D₄ ont 368 et 387 a.a chez le rat et chez l'homme, respectivement. Ils sont concentrés principalement dans le cortex frontal, dans le diencéphale et dans le mésencéphale (O'Malley et coll., 1992; Van Tol et coll., 1991).

Le récepteur D₄ joue un rôle important dans le traitement de la schizophrénie. Ce

récepteur lie la clozapine qui est un antipsychotique atypique efficace chez plusieurs patients (Seeman, 1992; Van Tol et coll., 1991). La clozapine est dite atypique parce qu'elle n'induit pas d'effets secondaires extrapyramidaux comme les neuroleptiques classiques. Le récepteur D_4 lie la clozapine avec une affinité qui est dix fois plus grande que les récepteurs D_2 (Van Tol et coll., 1991).

1.1.4.1 Les agonistes pharmacologiques des récepteurs D_4

La pharmacologie des récepteurs D_4 rappelle celle des récepteurs D_2 mais est quand même distincte. Le fait que la plupart des agonistes furent initialement synthétisés pour les récepteurs D_2 implique que ces molécules agissent principalement sur ces récepteurs (Civelli et coll., 1993).

1.1.4.2 Les antagonistes pharmacologiques des récepteurs D_4

L'antagoniste prototypique de ces récepteurs est le spipérone (Civelli et coll., 1993). Son antagoniste sélectif est la clozapine (Van Tol et coll., 1991).

1.1.5 Mécanisme des signaux de transduction au niveau des neurones

1.1.5.1 La voie des seconds messagers induite par les récepteurs D_1

Les récepteurs D_1 sont des récepteurs couplés à une protéine Gs (stimulatrice).

Ces récepteurs ont sept passages transmembranaires et trois boucles cytoplasmiques. La boucle la plus longue va interagir avec la protéine G. Cette protéine est cytoplasmique, et elle est composée de trois sous unités: la sous unité α , la sous unité β et la sous unité γ . La sous unité α a une activité GTPasique, c'est à dire qu'elle a une activité intrinsèque qui hydrolyse le GTP (Guanosine Tri-Phosphate) en GDP (Guanosine Di-Phosphate) pour revenir à son état inactif.

Lorsque le récepteur D_1 est activé par son ligand, le complexe ligand récepteur s'associe avec la protéine G hétérotrimérique. Cette liaison induit le déplacement du GDP, lié à la sous unité α , et la liaison du GTP à cette même sous unité. Le complexe GTP-G α actif se dissocie alors des autres sous unités. Ce complexe, maintenant activé, va stimuler l'effecteur qui, dans ce cas, est l'adénylate cyclase. Cette enzyme a pour effet d'hydrolyser l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) pour former l'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique). Cette molécule est un second messenger qui va activer d'autres cascades enzymatiques. Dans le cas des récepteurs D_1 , l'AMPc synthétisé va activer la protéine kinase A qui est un enzyme de phosphorylation. Une fois activée, la protéine kinase A stimule la phosphorylation de la protéine DARP-32 (dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein, p.m 32 Kda) (Hemmings et coll., 1987). Cette protéine est un inhibiteur de l'enzyme phosphatase-1 qui a pour effet une déphosphorylation des protéines phosphorylées par la PKA. Cette cascade est un mécanisme de désensibilisation et a comme fonction de régulariser la réponse physiologique. En conséquence, la phosphorylation de DARP-32, médiée par la

stimulation des récepteurs D_1 par la dopamine, agit comme un mécanisme de rétroaction positive (Hemmings et coll., 1987). Cette voie de régulation de DARP-32 facilite les effets de la dopamine qui sont médiés par les récepteurs D_1 et l'activation de la PKA.

L'AMPc produite par la stimulation des récepteurs D_1 a aussi pour effet de potentialiser l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants en activant la phospholipase $C\beta$, une phosphoinositidase. Cet enzyme va hydrolyser le phosphatidylinositol(4,5)bisphosphate (molécule présente dans le feuillet interne de la membrane) en de l'inositol trisphosphate (IP_3) et du diacylglycérol. L' IP_3 est un second messenger qui est impliqué dans la libération du calcium des sites de stockage intracellulaires (le réticulum endoplasmique). La stimulation des récepteurs D_1 induira donc une augmentation de la concentration calcique cytosolique.

1.1.5.2 La voie des seconds messagers induite par les récepteurs D_2

Les récepteurs D_2 sont couplés à une protéine G_i (inhibitrice). Le mécanisme de transduction est similaire à celui décrit pour la protéine G_s . La seule différence est que cette protéine G a pour effet d'inhiber l'adénylate cyclase et la production de l'AMPc.

Cette voie n'affecte pas l'hydrolyse des phosphoinositides. Elle induit une diminution de la concentration intracellulaire de calcium par une hyperpolarisation due à l'activation des canaux potassiques dans les cellules lactotrophes (Vallar et coll.,

1989). Plusieurs études ont aussi démontré que les récepteurs D_2 activent les canaux potassiques des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire (Lacey et coll., 1987), et dans les neurones du striatum (Freedman et coll., 1988). L'activation des canaux potassiques a pour effet d'hyperpolariser le neurone et par conséquent de diminuer son excitabilité. Dans les cellules de fibroblastes, la stimulation des récepteurs D_2 induit une augmentation de la concentration calcique intracellulaire. Ce phénomène s'explique en partie, par l'hydrolyse du phosphoinositide avec production de l'inositol trisphosphate et mobilisation des réserves de calcium et en partie par un influx calcique extracellulaire. D'autres études ont suggéré que dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) les récepteurs D_2 médient, indépendamment de leur action sur l'adénylate cyclase, la potentialisation de la libération de l'acide arachidonique par l'activation de la protéine kinase C (Kanterman et coll., 1990; Piomelli et coll., 1991).

1.1.6 Les autorécepteurs dopaminergiques

Les autorécepteurs dopaminergiques D_2 et D_3 , se trouvent sur les terminaisons (autorécepteurs présynaptiques), et sur les corps cellulaires et dendrites des neurones dopaminergiques (autorécepteurs postsynaptiques) (Carlsson et coll., 1963; Bunney et coll., 1973). Leur activation au niveau des terminaisons a pour effet d'inhiber la libération de la dopamine (Westerink et coll., 1989) tandis que leur activation au niveau des corps cellulaires et dendrites a l'effet de diminuer la décharge neuronale (Bunney et coll., 1973; Groves et coll., 1975; Santiago et Westerink; 1991). Des études ont

démontré que la libération de dopamine origine des dendrites des neurones dopaminergiques de la substance noire (Geffen et coll., 1976; Chéramy et coll., 1981). Cette libération de dopamine peut s'observer lors d'une dépolarisation membranaire et peut être inhibée par la tétrodotoxine, un bloqueur des canaux sodiques voltage-dépendants (Chesselet et coll., 1984). Des études subséquentes *in vivo* appuient l'observation que les récepteurs présynaptiques sont sensibles aux effets de la tétrodotoxine (Glowinski et coll., 1988; Carter et coll., 1988). Des études plus récentes ont suggéré que l'activité inhibitrice des autorécepteurs, soit présynaptiques ou postsynaptiques, est médiée par l'ouverture des canaux potassiques (Chiodo, 1992). La perte de K^+ entraînerait une hyperpolarisation de la membrane cellulaire, une diminution de la décharge neuronale au niveau des autorécepteurs somatodendritiques et une diminution subséquente de la libération de dopamine au niveau des terminaisons (autorécepteurs présynaptiques). L'inhibition de la synthèse de la dopamine semble être due à une diminution de l'activité de l'enzyme AMPc-dépendant et de la tyrosine hydroxylase (Onali et coll., 1992). Cette enzyme transforme la tyrosine en L-DOPA et cette dernière est transformée en dopamine par la DOPA décarboxylase.

1.1.7 Implications comportementales des récepteurs dopaminergiques

La dopamine semble jouer un rôle important dans les fonctions sensorielles, motrices et de motivation. Le système dopaminergique ascendant le plus important

origine de la substance noire pars compacta (A9), de l'aire tegmentale ventrale (A10) et de l'aire A8 (Dahlström et coll., 1964). La partie dorsale de ce système se projette dans le striatum et constitue le faisceau nigrostrié (Fuxe et coll., 1985). La partie ventrale se projette dans le noyau accumbens et les tubercules olfactifs (Fuxe et coll., 1985).

La présence d'agonistes et d'antagonistes sélectifs pour les différents sous-types des récepteurs dopaminergiques a permis d'étudier leur rôle dans le système nerveux central. Une dénervation unilatérale avec le 6-OHDA a induit une augmentation des récepteurs D_2 et que similairement un traitement chronique avec des neuroleptiques (qui bloquent les récepteurs D_2) induit une hypersensibilité comportementale à une stimulation dopaminergique en plus d'une augmentation de la densité de ces récepteurs (Creese et coll., 1977). Chez le rat, la stimulation des récepteurs D_1 avec des agonistes a comme effet de stimuler le comportement de "toiletage". La stimulation des récepteurs D_2 produit une hyperlocomotion, du reniflement et du "snout on the ground" (Mason, 1984). En plus, le blocage des récepteurs D_1 et D_2 entraîne de la catalepsie (Mason, 1984). D'autres études ont suggéré un synergisme entre les récepteurs D_1 et les récepteurs D_2 quant aux réponses comportementales (Bordi et Meller, 1989) et aux décharges neuronales des noyaux gris centraux (Carlson et coll., 1987). La stimulation du récepteur D_3 est associée à une baisse de locomotion et à une hypothermie (Millan et coll., 1994). Cette observation suggère que ce récepteur joue un rôle dans la régulation de la température corporelle et le comportement

locomoteur.

1.2 La Caractérisation des récepteurs glutamatergiques

Le rôle du système glutamatergique dans la plasticité neuronale, la mémoire, l'apprentissage et dans la neurotoxicité impliquant des dommages ischémiques cérébraux, l'épilepsie, et les maladies neurodégénératives a fait l'objet de plusieurs études (Nakanishi, 1992). Le glutamate sert de neurotransmetteur dans la majorité des synapses excitatrices du système nerveux central. Ces récepteurs sont divers et ont été classifiés sur la base de leurs différences pharmacologiques et électrophysiologiques (Monaghan et coll., 1989). Les récepteurs glutamatergiques se divisent en récepteurs ionotropes et métabotropes (Nakanishi, 1992). Le récepteur ionotrope est un canal qui est perméable soit aux cations potassiques, soit aux cations sodiques et calciques (Nakanishi, 1992). Les récepteurs métabotropes sont couplés à une protéine G (Sladeczek et coll., 1985), modulent la production de seconds messagers (Abe et coll., 1992; Aramori et coll., 1992) et régulent le métabolisme de l'inositol tri-phosphate et la libération du calcium (Sladeczek et coll., 1985; Masu et coll., 1991). Les récepteurs du glutamate ont été nommés en fonction de leur agoniste le plus actif. On connaît trois récepteurs ionotropes: le NMDA pour l'agoniste N-méthyl-D-aspartate, le kainate pour l'acide kainique, l'AMPA pour l'acide α -amino-3-hydroxy 5-méthyl-4-isoxazole-propionate. De plus, le quisqualate est un récepteur métabotrope lié à une protéine G, pour l'acide quisqualique (Sladeczek et

coll., 1985).

Aujourd'hui, l'utilisation de la technique d'ADN recombinante nous a permis de mieux comprendre les structures, les propriétés et la génétique de ces récepteurs. Avec les nouvelles connaissances acquises nous décrirons plus en détail les aspects pharmacologiques et moléculaires des récepteurs glutamatergiques.

1.2.1 Les récepteurs NMDA

Durant ces dernières années, les récepteurs ionotropes du type NMDA ont reçu beaucoup d'intérêt à cause de leur perméabilité aux cations calciques et l'implication correspondante de leur liaison aux mécanismes de signalisation intracellulaire calcium dépendants qui incluent l'excitotoxicité et la potentialisation à long terme (PLT) (Portera-Cailliau et coll., 1996).

Le récepteur NMDA est un canal complexe qui est perméable aux ions de Ca^{2+} , de K^+ et de Na^+ (Scatton, 1993). De plus, il renferme cinq sites de liaison distincts pour des ligands endogènes qui augmentent la probabilité de son ouverture. Cette caractéristique lui confère le titre du récepteur le plus hautement régulé. Deux sites sont spécifiques pour ses deux ligands, soit un pour le glutamate et un pour la glycine, et un site de régulation sert aux polyamines qui activent le récepteur. Les deux autres sites sont pour le Mg^{2+} et le Zn^{2+} qui inhibent le passage des ions lors du couplage du

récepteur ionotrope avec l'agoniste (Nakanishi, 1992) (voir figure 2).

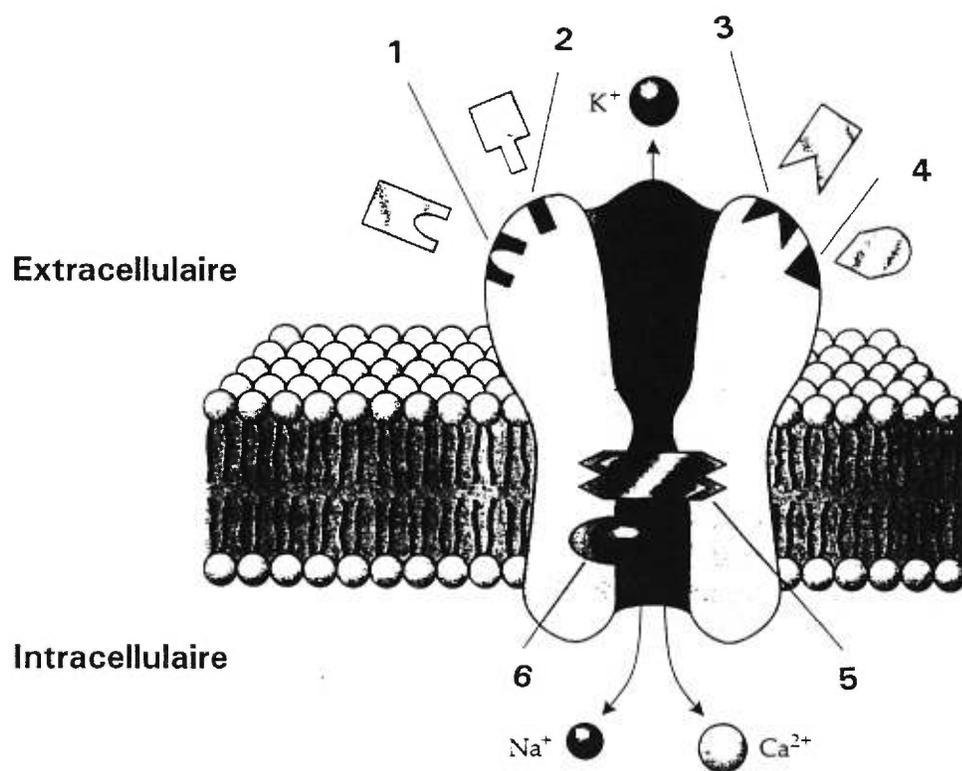


fig. 2 Représentation du récepteur NMDA selon Scatton dans 'Fundamentals in Clinical Pharmacology', 1993. Le récepteur NMDA est un complexe qui possède cinq sites de liaisons: 1 = site du glutamate, auquel les agonistes du récepteur et les antagonistes compétitifs se lient; 2 = site des polyamines, tel que la spermine et la spermidine; 3 = site du zinc; 4 = site de la glycine; 5 = site du magnésium; et le 6 = site de la phencyclidine (PCP). L'ouverture du canal permet l'influx des ions de Ca^{2+} et de Na^+ et l'efflux des ions K^+ (référence de Scatton, 1993, figure modifiée).

Le récepteur NMDA a une caractéristique unique parmi les récepteurs cérébraux. Il nécessite la liaison simultanée du glutamate et de la glycine pour qu'il y ait activation (Johnson et coll., 1987; Kleckner et coll., 1988). Séparément, ces acides aminés ne peuvent induire l'ouverture du canal. Ils sont donc des co-agonistes du récepteur NMDA (Johnson et coll., 1987). Le récepteur NMDA contient aussi des sites de modulation, dont le site des polyamines, qui lie la spermine et la spermidine. L'activation de ce site par les polyamines n'est pas essentielle pour l'ouverture du canal. À des doses micromolaires, les polyamines vont faciliter la tâche du glutamate et de la glycine pour ouvrir le canal (Williams et coll., 1991). Leur action de modulation positive consiste à augmenter la probabilité de l'ouverture du canal en augmentant l'affinité du récepteur pour la glycine (Ransom et Deschenes, 1990). À des hautes doses de polyamines un blocage voltage-dépendant du canal peut être produit (Rock et coll., 1991). Les récepteurs du type NMDA, à la différence des autres récepteurs glutamatergiques, ont comme caractéristique unique d'être inhibés par le Mg^{2+} extracellulaire, qui induit un blocage voltage-dépendant (Nowak et coll., 1984). Cette inhibition protège la cellule post-synaptique puisque la haute perméabilité du récepteur aux ions de calcium entraîne une excitotoxicité des neurones post-synaptiques lors d'un excès d'ions de calcium. Le Zn^{2+} est aussi un bloqueur endogène du récepteur NMDA. Il agit sur un site modulateur et, à l'encontre du Mg^{2+} , induit un blocage qui est indépendant du voltage (Mayer et coll., 1989). En résumé, pour qu'il y ait transmission du signal glutamatergique, au niveau du récepteur NMDA, deux événements doivent se passer simultanément: la membrane doit être

suffisamment dépolarisée pour pouvoir expulser le Mg^{2+} qui bloque le canal et en même temps le glutamate et la glycine se lient à leur site de liaison (Ascher et Nowak, 1987).

Le récepteur NMDA contient un site de liaison pour la phencyclidine (PCP), qui reconnaît aussi la kétamine, un anesthésique dissociatif (Lodge et coll., 1982). L'étude de Lodge et Anis (1982) suggère que ces ligands antagonisent sélectivement les réponses excitatoires du NMDA. Ces antagonistes sont non compétitifs, car leur site de liaison est différent de celui du glutamate.

Une autre caractéristique fonctionnelle des récepteurs NMDA est que l'influx des ions de Ca^{2+} , qui pénètrent dans la cellule lors de son activation, a comme fonction de médier l'activation de plusieurs cascades enzymatiques calcium-dépendantes. Les voies les plus importantes sont la protéine kinase II calmoduline-dépendante, le système du phosphoinositol, la protéine kinase C, et la libération de l'acide arachidonique par activation de la phospholipase A_2 , ainsi que la production de polyamines par l'enzyme ornithine décarboxylase. Des études suggèrent que l'activation du récepteur NMDA et l'entrée subséquente des ions calciques dans les neurones induit la formation d'acide arachidonique qui, par une boucle de rétroaction positive, amplifie l'activité du récepteur NMDA (Chan et coll., 1983; Rhoads et coll., 1983). Par ailleurs l'influx de calcium stimule la production de l'oxyde nitrique (NO) par activation de l'oxyde nitrique synthétase. Ce NO diffusant rapidement à travers

les membranes induit la production du GMPc (Guanine monophosphate cyclique) au niveau du cortex cérébral (Garthwaite, 1991).

1.2.1.1 La biologie moléculaire du récepteur NMDA

Le récepteur NMDA est formé d'un complexe hétéro-oligomérique comprenant deux classes de sous-unités. La classe NMDAR1 (ou NR1) renferment huit formes de variantes d'épissage (Petrulia et coll., 1994). La classe NMDAR2 (ou NR2) est constituée des sous-unités NR2A, NR2B, NR2C, NR2D (Monyer et coll., 1992). Lorsque ces sous-unités sont exprimées seules, on observe peu ou aucune réponse physiologique (Monyer et coll., 1992; Nakanishi, 1992). Cette observation suggère que le récepteur NMDA est un complexe formé d'une sous unité NR1 combinée à une ou plusieurs sous-unités NR2 qui sont essentielles à la fonction du canal (Petrulia et coll., 1994). En effet, lorsque la sous unité NR1 est exprimée seule en absence des sous-unités NR2 le canal est non fonctionnel (Monyer et coll., 1992; Ishii et coll., 1993). La sous unité NR1 est aussi essentielle pour la sélectivité des agonistes et des antagonistes, pour la modulation de la glycine, l'activation des polyamines, le blocage voltage-dépendant du Mg^{2+} , pour la perméabilité du calcium et l'inhibition par le zinc (Nakanishi, 1992). Les sous-unités NR2, toutes seules, n'ont aucune réponse électrophysiologique appréciable; mais lorsque combinées avec le NMDAR1, les réponses du récepteur NMDA sont actualisées (Nakanishi, 1992).

La sous-unité NR1 comprend quatre domaines transmembranaires précédés d'un grand domaine amino terminal. Les sous-unités NR2 ont, au contraire, un domaine carboxyle intracellulaire plus long qui peut agir comme cible des protéines kinases pour la transduction des signaux intracellulaires calcium-dépendants (Seeburg, 1993) (voir figure 3). Ces deux sous-unités sont munies d'un consensus de sites de phosphorylation, dans leur domaine cytoplasmique, pour les protéines kinases A et C, et pour la calmoduline kinase II calcium-dépendante (Scatton, 1993). Ce consensus fournit un substrat moléculaire de phosphorylation pour la régulation de l'activité des récepteurs NMDA (Scatton, 1993).

Extracellulaire

Intracellulaire

fig. 3 Modèle transmembranaire des récepteurs ionotropes, selon Nakanishi dans 'Nature', 1992. Le canal ionique pour les ions de sodium et calcium se situerait entre les domaines transmembranaires II (A). La terminaison COOH représente une queue terminale de même que la terminaison NH₂ (référence de Nakanishi, 1992, figure modifiée)

La sous-unité NR1 comprend quatre domaines transmembranaires précédés d'un grand domaine amino terminal. Les sous-unités NR2 ont, au contraire, un domaine carboxyle intracellulaire plus long qui peut agir comme cible des protéines kinases pour la transduction des signaux intracellulaires calcium-dépendants (Seeburg, 1993) (voir figure 3). Ces deux sous-unités sont munies d'un consensus de sites de phosphorylation, dans leur domaine cytoplasmique, pour les protéines kinases A et C, et pour la calmoduline kinase II calcium-dépendante (Scatton, 1993). Ce consensus fournit un substrat moléculaire de phosphorylation pour la régulation de l'activité des récepteurs NMDA (Scatton, 1993).

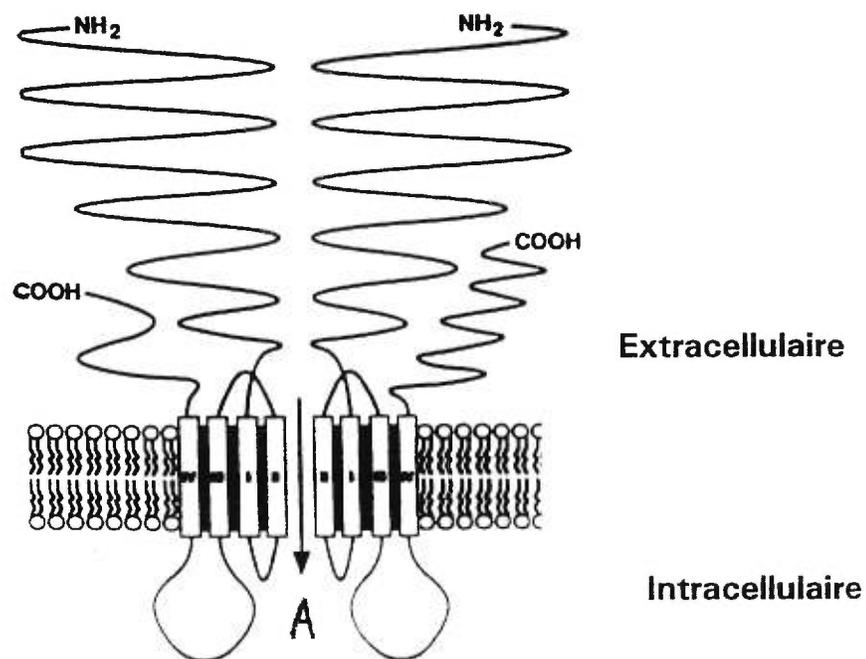


fig. 3 Modèle transmembranaire des récepteurs ionotropes, selon Nakanishi dans 'Nature', 1992. Le canal ionique pour les ions de sodium et calcium se situerait entre les domaines transmembranaires II (A). La terminaison COOH représente une queue terminale de même que la terminaison NH₂ (référence de Nakanishi, 1992, figure modifiée)

Toutes les sous-unités, NR1 et NR2, du récepteur NMDA sont munies d'une asparagine au niveau de la deuxième hélice transmembranaire correspondant au site Gln-Arg des récepteurs du type AMPA et kainate. Cet acide aminé est associé à une grande perméabilité du canal aux ions calcium, ce qui caractérise les récepteurs NMDA (Seeburg, 1993). On pense que l'asparagine des différentes sous-unités, NMDAR1 et NMDAR2, forme un cercle au milieu du pore du canal constituant ainsi un mécanisme de constriction régularisant la perméabilité du Ca^{2+} et le blocage voltage-dépendant du Mg^{2+} (Nakanishi, 1992).

L'association hétéromérique de la sous unité NR1 avec les différents membres de la classe des sous-unités NR2 forme des canaux ioniques qui se distinguent l'un de l'autre. Par exemple, le canal qui est constitué de l'association de la sous unité NR1 avec la sous-unité NR2C a des propriétés différentes de celui formé par l'association NR1 avec le NR2A et celui formé du NR1 avec le NR2B. Ce canal, NR1/NR2C, diffère des autres quant à sa résistance au blocage par le Mg^{+} , sa haute sensibilité pour la glycine et le 7-chloro-kynurénate, sa faible sensibilité pour l'acide 2-amino-5-phosphonovalérique (2-APV) et l'absence de sa modulation par une protéine kinase (Kutsuwada et coll., 1992; Monyer et coll., 1992). L'épissage alternatif génère aussi des récepteurs NMDA différents. La sous-unité NR1B, en comparaison avec la NR1A, démontre une diminution de sensibilité aux polyamines, et est plus sensible à l'action de la protéine kinase C (Durand et coll., 1992).

Plusieurs études (Standaert et coll., 1994; Portera-Cailliau et coll., 1996) ont suggéré un contrôle spatial et temporel de l'expression des sous-unités NR1 et NR2. Les sous-unités NR1 sont exprimées partout dans le cerveau avec des différences régionales quant à la forme variante de l'épissage. Les sous-unités NR2 ont une expression topographique différente. Le NR2B est abondant dans le striatum tandis que le NR2A y est faiblement concentré. Le NR2C est exprimé seulement dans la substance noire pars compacta (SNc) tandis que le NR2D est exprimé dans la SNc, le globus pallidus, le noyau sous-thalamique et le pallidum ventral (Standaert et coll., 1994).

La formation du complexe hétéro-oligomérique du NMDAR1 avec les différents membres de la sous-famille NMDAR2 forme des récepteurs avec des propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques différentes. Dépendant de la composition du complexe, l'affinité pour les agonistes, l'efficacité des antagonistes, la cinétique, la sensibilité au blocage par le magnésium et l'effet stimulant de la glycine vont différer (Nakanishi, 1992).

1.2.2 Les récepteurs AMPA

L'activation des récepteurs ionotropes d'AMPA médie la majorité des transmissions synaptiques dites rapides. Les courants médiés par les récepteurs AMPA démontrent une cinétique rapide: ils s'ouvrent, se referment et se désensibilisent rapidement. Les

stimuli générés par ces récepteurs sont largement distribués dans le cerveau et induisent tous les signaux rapides du système nerveux central (Seeburg, 1993). Le canal du récepteur est perméable aux cations monovalents dont le Na^+ et le K^+ .

1.2.2.1 La biologie moléculaire du récepteur AMPA

Les récepteurs ionotropes d'AMPA sont des récepteurs hétéro-oligomériques (Seeburg, 1993). Bettler et Mulle (1995) ont isolé quatre sous-unités de récepteurs au glutamate (GluR1, GluR2, GluR3 et GluR4). Ces sous-unités sont similaires et codent pour une protéine d'environ 900 acides aminés.

Une autre caractéristique de ces récepteurs est leur imperméabilité aux ions Ca^{2+} . Ce caractère semble être dû à un changement post-transcriptionnel de la sous-unité GluR2 au niveau du codon CAG (cytosine-adénine-guanine) qui code pour un résidu de glutamine. Le CAG situé entre le deuxième et troisième domaine transmembranaire est échangé pour un codon de CGG qui code pour un résidu d'arginine (Bettler et Mulle, 1995). Cette substitution, la glutamine pour une arginine, au niveau de la sous-unité GluR2 a pour effet de hautement diminuer la perméabilité du canal au Ca^{2+} (Hume et coll., 1991; Verdoorn et coll., 1991). Conséquemment, l'influence de la sous-unité GluR2 quant à cette imperméabilité aux ions de Ca^{2+} qui caractérise les récepteurs AMPA, suggère qu'elle soit une constituante typique de ces récepteurs.

La fonction des récepteurs AMPA est régulée par différents processus. Il faut noter que les sous-unités GluR1 à 4 se présentent en deux formes, le "flip" et le "flop", qui résultent d'un épissage alternatif de l'ARNm (Sommer et coll., 1990). La différence entre ces deux formes est une séquence de 38 acides aminés qui est localisée extracellulairement près du quatrième domaine transmembranaire (Seeburg, 1993). Selon la forme où les sous-unités se présentent, le récepteur va avoir des propriétés différentes. Les sous-unités en version "flip" démontrent une désensibilisation plus lente que celle des sous-unités "flop" et permettent à plus de courant de passer par le canal ionique (Sommer et coll., 1990; Sommer et coll., 1992). Plusieurs études ont aussi proposé qu'il y ait un contrôle développemental quant à l'expression de ces versions. Les sous-unités "flip" sont exprimés durant le développement prénatal tandis que les sous-unités présentant la forme "flop" ne se présentent qu'après la naissance (Monyer et coll., 1991).

Les récepteurs AMPA jouent un rôle important dans la plasticité neuronale et sont impliqués dans la potentialisation à long terme (PLT). En effet, la phosphorylation de ces récepteurs est hautement régulée par des calmodulines Ca^{2+} -dépendantes (Tan et coll., 1994). De plus, la phosphorylation de ces récepteurs par les protéines kinases augmente l'amplitude des courants ioniques impliqués dans la PLT.

Les récepteurs AMPA sont formés d'un complexe hétéro-oligomérique de sous-unités représentant des variations "flip" et "flop". Cette configuration suggère

que leurs propriétés structurales et fonctionnelles puissent varier.

1.2.3 Les récepteurs ionotropes kainates

L'application de l'acide kainique, une molécule stimulante très puissante ne désensibilise pas le récepteur AMPA mais désensibilise d'autres structures moléculaires constituant le récepteur ionotrope kainate (Feldman et coll., 1992).

Le profil pharmacologique des récepteurs kainates diffère de celui des récepteurs AMPA. Des études de radioliation ont révélé que les récepteurs kainates vont lier en ordre de plus grande affinité le kainate, le glutamate et finalement l'AMPA. Les récepteurs AMPA lient par contre d'abord l'AMPA, le glutamate puis finalement le kainate.

Les récepteurs kainates renferment 5 sous-unités dans leur famille: les sous-unités 5, 6, 7 des récepteurs au glutamate (GluR 5,6 et 7) et les sous-unités 1 et 2 des récepteurs kainate (KA 1 et 2) (Seeburg, 1993; Bettler et Mülle, 1995). Ces sous-unités s'assemblent et forment des récepteurs hétéromériques de kainate fonctionnels. En effet des études de radioliation ont montré l'existence de formes homomériques avec des propriétés pharmacologiques différentes. Les récepteurs formés des sous-unités GluR (Glutamate Receptor) 5,6 et 7 ont lié le kainate avec une faible affinité, tandis que les récepteurs formés des sous-unités KA (Kainate)1 et 2 ont

lié le kainate avec une haute affinité.

L'acide kainique dépolarise la cellule nerveuse en modifiant la perméabilité de son canal-récepteur aux ions de K^+ et de Na^+ . Les études d'Olney et collaborateurs (Olney et coll., 1974) ont montré que l'acide kainique possède des effets neurotoxiques puissants. Des études subséquentes ont démontré que lorsqu'injecté directement dans le striatum, l'acide kainique induit des lésions spécifiques aux corps cellulaires qui ressemblent à la neuropathologie de la maladie de Huntington (Coyle, 1983). De plus, l'administration chronique d'acide kainique entraîne l'apoptose des neurones de l'amygdale et l'hippocampe. L'apoptose se manifeste par un enfllement massif des corps cellulaires et des dendrites neuronales (Rothman et Olney, 1987) et la lyse cellulaire serait due à un influx d'ions durant une dépolarisation prolongée. Il faut se rappeler que lors de l'activation de ces canaux il y a un influx d'ions de Na^+ et qu'une dépolarisation prolongée entraîne aussi une entrée d'ions chlore. Le gradient électrochimique induit, par osmose, une entrée d'eau dans la cellule, pouvant entraîner un oedème cellulaire et l'apoptose. Contrairement aux récepteurs ionotropes du type NMDA, la neurotoxicité de l'acide kainique est liée à la présence des ions de Cl^- et non au Na^+ et au Ca^{2+} (Coyle et coll., 1991).

Plusieurs neurones au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral expriment différentes combinaisons de ces récepteurs. Le manque d'antagonistes sélectifs pour ces récepteurs kainiques limite nos connaissances sur la composition exacte de ces

récepteurs et leur rôle physiologique dans la transmission synaptique. On sait toutefois que leur activation est régulée par un processus de phosphorylation (Henley, 1994).

1.2.4 Les récepteurs métabotropes

Les récepteurs métabotropes sont des récepteurs couplés à une protéine G. Ils modulent la mobilisation de plusieurs seconds messagers par l'activation de différents effecteurs. L'activation de la phospholipase C induit la formation de diacylglycérol (DAG) et d'inositol trisphosphate (IP3) qui mobilise le Ca^{2+} du réticulum endoplasmique (Sladeczek et coll., 1985). L'activation de la phospholipase D induit la production de l'acide arachidonique et module la concentration de l'AMPc (l'adénine monophosphate cyclique) (Abe et coll., 1992; Aramori et Nakanishi, 1992).

L'identification des récepteurs métabotropes remonte à la découverte de l'acide trans-1-aminocyclo-pentane-1,3-dicarboxylique (trans-ACPD), un analogue glutamatergique (Palmer et coll., 1989). Des études subséquentes ont révélé l'existence de sept récepteurs métabotropes différents mGluR1 à mGluR7. Les récepteurs mGluR1 incluent aussi trois isoformes d'épissages alternatifs du ARNm dont le α , le β et le γ . L'isoforme mGluR1 β est le résultat d'une insertion d'un codon de terminaison dans la région qui suit les régions transmembranaires (Tanabe et coll., 1992). Le mGluR5 inclut deux isoformes, le α et le β (Bockaert et coll., 1993). Les récepteurs métabotropes ont une structure commune aux récepteurs couplés à une

protéine G quant à leurs sept passages transmembranaires. Ce qui les différencie des autres récepteurs couplés à une protéine G est un domaine amino terminal extracellulaire très large (Tanabe et coll., 1992; Abe et coll., 1992). Cette région semble contenir le site de liaison des agonistes (voir figure 4), contrairement aux récepteurs des monoamines, où le site de liaison de l'agoniste se situe dans une fente dans la région transmembranaire (Gudermann et coll., 1995). Parmi les récepteurs métabotropes, on retrouve un large consensus de cystéines qui est conservé dans la région transmembranaire et dans la région amino-terminale extracellulaire (Abe et coll., 1992; Tanabe et coll., 1992).

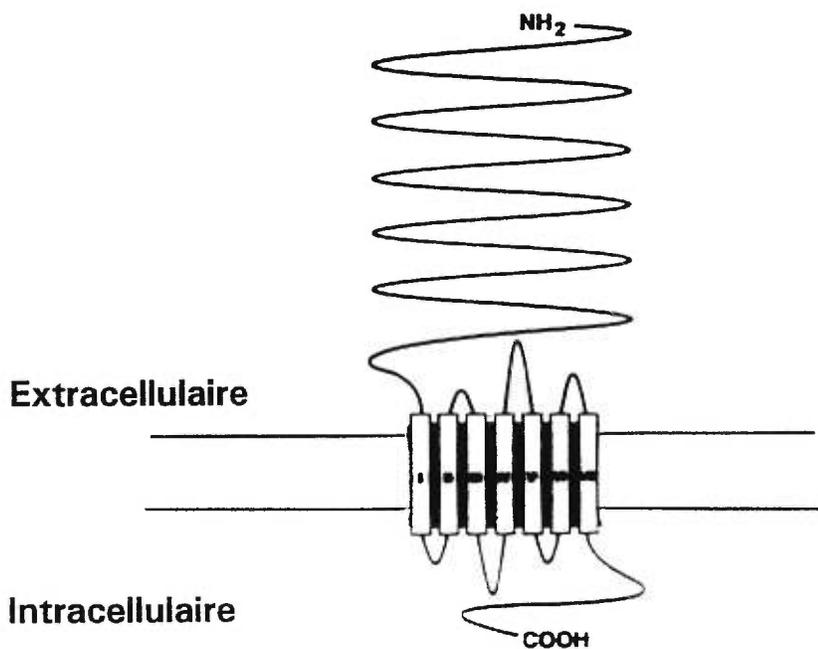


fig. 4 Modèle transmembranaire des récepteurs métabotropes selon Nakanishi dans 'Nature', 1992. COOH: la queue carboxyle terminale et le NH_2 : la queue amino terminale (référence de Nakanishi, 1992, figure modifiée).

Les différents récepteurs métabotropes glutamatergiques se divisent en trois groupes selon l'homologie de leur séquence d'acides aminés, leur pharmacologie et leur couplage avec différents seconds messagers (Schoepp, 1994). Le premier groupe renferme les récepteurs mGluR1 et mGluR5. Ces deux récepteurs ont une sélectivité pour le trans-ACPD et le quisqualate, et sont positivement couplés au système phosphoinositide de seconds messagers. Ils stimulent la formation de l'inositol trisphosphate et subséquemment la mobilisation du Ca^{2+} des réserves intracellulaires, et stimulent aussi la libération de l'acide arachidonique (Abe et coll., 1992; Aramori et Nakanishi, 1992). Le deuxième groupe est constitué du mGluR2 et du mGluR3. Ces récepteurs sont sensibles au trans-ACPD et au L-glutamate mais pas au quisqualate (Tanabe et coll., 1992). Ces récepteurs inhibent la formation de l'AMPC impliquant qu'ils sont liés à une protéine G inhibitrice (G_i) qui est sensible à la toxine pertussique (Tanabe et coll., 1992). Cette toxine a comme effet d'inhiber l'échange du GDP pour le GTP, ce qui inhibe l'association de la sous-unité α avec l'adénylate cyclase. Le troisième groupe inclut le mGluR4, le mGluR6 et le mGluR7. Ces récepteurs sont aussi couplés négativement à l'adénylate cyclase, impliquant aussi leur liaison à une protéine G_i . Cependant ils reconnaissent d'autres types d'agonistes dont le L-AP4 (L-2-amino-4-phosphonobutyrate) et le L-SOP (L-sérine-O-phosphate). De plus, les études de Schoepp (1994) ont démontré que ces récepteurs, liant le L-AP4, sont des autorécepteurs présynaptiques qui suppriment l'activité glutamatergique par blocage de la libération du glutamate.

Les récepteurs métabotropes jouent un rôle de régulation dans le système nerveux central en supprimant les courants d'ions potassiques des synapses de l'hippocampe (Miller, 1991; Baskys, 1992). De plus, les récepteurs couplés négativement à l'AMPc diminuent aussi la neurotransmission (Nakanishi, 1992). Il faut signaler aussi que le glutamate, qui est un neurotransmetteur excitatoire, peut dans certaines conditions supprimer la transmission neuronale en stimulant les différents sous-types de récepteurs glutamatergiques couplés à une protéine Gi, impliquant que le couplage à de différentes signalisations se fait par des mécanismes de transductions divers.

1.2.5 Les antagonistes pharmacologiques des récepteurs glutamatergiques

1.2.5.1 Les antagonistes du récepteur NMDA

Le récepteur NMDA a plusieurs sites de régulation, en plus du site de liaison du glutamate, pour lesquels plusieurs antagonistes ont été synthétisés. La synthèse de l'antagoniste pour le site de la glycine, le (RS)-3-amino-1-hydroxypyrrolidin-2-one (HA 966), est basée sur le changement de conformation de cette dernière (Fletcher et Lodge, 1988). L'énantiomère R est l'antagoniste du site de glycine alors que l'énantiomère S est un puissant sédatif par des mécanismes inconnus. De plus, on retrouve des dérivés de l'acide kynurénique et de l'acide indole-acétique. Parmi ces dérivés on retrouve le 5,7-dichlorokynurénate (Kemp et Leeson, 1993), le L689,560, le MDL 100,748, le MDL 29,951, l'acide indole-2-carboxylique, le 4,6-dichloroindole-2-carboxylique et l'acide 4,6-dichlo-carboxyindole-5-propionique (MDL 29,951) (Scatton,

1993).

Les antagonistes non compétitifs qui bloquent le canal du récepteur NMDA se lient au site PCP qui se situe à l'intérieur du canal; le site d'action de ces antagonistes se situe ailleurs que celui de l'agoniste (le glutamate dans ce cas). Parmi ces antagonistes on inclut: les anesthésiques dissociatifs tels que la phencyclidine (PCP) et la kétamine, la dizolcipine (MK-801), le TCP, la mémantine et le dextrorphan (Rowley et Leeson, 1992). Ces molécules sont aussi appelés antagonistes "usage-dépendants", parce que leur site de liaison se trouve à l'intérieur du canal et que la liaison dépend de l'ouverture du canal. En conséquence, les agonistes du récepteur NMDA ainsi que la glycine augmentent la liaison de ces antagonistes à leur site d'action (Wood et coll., 1990). Ces antagonistes ont montré un pouvoir inducteur de la libération de dopamine et subséquemment une stimulation puissante de l'activité locomotrice (Löscher et Hönack, 1992).

Des antagonistes compétitifs pour le site du glutamate ont été aussi synthétisés. Ces antagonistes sont des analogues de phosphonates de l'acide carboxylique (Watkins et coll., 1991) qui rentre en compétition avec le glutamate pour son site de liaison. L'action de ces antagonistes compétitifs est réversible avec une augmentation de la concentration de glutamate ou de NMDA (Scatton, 1993). Parmi eux, un des plus importants est le 3-((+)-2-carboxy pipérazin-4-yl)-propyl-1-phosphonate (CPP) (Davies et coll., 1986) et son dérivé non saturé correspondant, le D-CPPène. Des

changements de conformation du CPP ont conduit à des antagonistes actifs comme le CGS 19755 (Watkins et coll., 1991), le dérivatif R-DL-(E)-2-amino-4-méthyl-5-phosphono-3-pentanoate (CGP 37849), l'isomère CGP 40116 (Schmutz et coll., 1991), le NPC 12626 et le LY 233053 (Watkins et coll., 1991). Il faut aussi inclure l'acide 2-amino-5-phosphonovalérique (APV ou D-AP5) et l'acide 2-amino-7-phosphonoheptanoïque (D-AP7) parmi les antagonistes compétitifs du site de glutamate. Ces antagonistes compétitifs ne peuvent pas induire des effets locomoteurs comme le peuvent les bloqueurs du canal (Starr et Starr, 1994).

Finalement, les antagonistes du site des polyamines incluent des dérivés des phényléthanolamines, dont l'ifenprodil, l'éliprodil (SL 82.0715), et en plus de ceux-ci la tibalosine, le nilhydrin et l'isoxsuprine (Carter et coll., 1990; Carter et coll., 1991).

1.2.5.2 Les antagonistes des récepteurs non-NMDA

La synthèse d'antagonistes sélectifs pour les récepteurs AMPA et kainate s'est avérée plus difficile à faire. Les antagonistes compétitifs isolés ont montré plus de sélectivité pour les récepteurs AMPA mais les études autoradiographiques de liaison et électrophysiologiques (Cunningham et coll., 1993) n'ont pas pu démontrer une grande différence de sélectivité. Les antagonistes compétitifs, dits non-NMDA, isolés sont: le 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX), le 6,7-dinitroquinoxaline-

2,3- dione (DNQX) et le 6-nitro-sulfamoyl- benzo (f)- quinoxaline- 2,3-dione (NBQX). Ornstein et collaborateurs (Ornstein et coll., 1993) ont isolé deux molécules, le LY215490 et l'YM900, qui montrent une plus grande sélectivité pour le récepteur AMPA. Le GYKI52466 (une 2,3-benzodiazépine) a aussi été isolé (Rogawski, 1993). Cette molécule est un antagoniste non compétitif des récepteurs non-NMDA qui ne montre pas une sélectivité pour les récepteurs d'AMPA ou les récepteurs kainates.

1.2.5.3 Les antagonistes des récepteurs métabotropes

Les antagonistes connus pour les récepteurs métabotropes sont des dérivés de la phénylglycine, dont le plus connu est l' α -méthyl-4-carboxyphénylglycine (Watkins et Collingridge, 1994). Parmi ces antagonistes on rencontre le s-3-hydroxyphénylglycine (s-3HPG), le s-4-carboxyphénylglycine (s-4CPG), le s-4-carboxy-3-hydroxy phénylglycine (s-4C3HPG) et le (\pm)- ou (+)- α -méthyl-4-carboxyphénylglycine (MCPG) (Birse et coll., 1993; Eaton et coll., 1993; Jane et coll., 1993). L'efficacité de ces molécules est due au fait qu'ils bloquent la réponse dépolarisante produite par l'acide *trans*-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylique (*trans*-ACPD), un agoniste sélectif de ces récepteurs. On note que le s-4-CPG et le MCPG sont des antagonistes compétitifs des récepteurs métabotropes (Kemp et coll., 1994). Le L-AP3 (l'acide 2-amino-3-phosphonopropionique) est un antagoniste des récepteurs métabotropes liés à la phospholipase C.

1.2.6 Les agonistes des récepteurs glutamatergiques

Les récepteurs glutamatergiques sont définis selon l'agoniste sélectif pour lequel ils ont la plus grande affinité. Les agonistes pour chaque classe de récepteurs seront définis par ordre décroissant d'affinité.

1.2.6.1 Les agonistes des récepteurs NMDA

Les agonistes des récepteurs NMDA incluent plusieurs agonistes qui sont spécifiques pour chaque site régulateur du récepteur. Normalement, les agonistes du récepteur sont des courtes chaînes d'acides aminés dicarboxyliques. Ceux qui agissent préférentiellement sur le site du glutamate sont en ordre décroissant d'affinité: le glutamate, le l-homocystéate, l'aspartate, la cystéinesulfinate, le quinilinate et finalement le N-méthyl-D-aspartate (Patneau et Mayer, 1990)

Le site de la glycine est activé par la glycine et la D-sérine qui se lient avec la même affinité à ce site (Wood, 1995). De plus, les concentrations cérébrales de la D-sérine sont suffisamment élevées pour qu'on la considère comme co-agoniste avec le glutamate (Wood, 1995). Les autres agonistes du site de la glycine sont les composés de l'hydroxyéthylvinyl glycine et le 1-amino-1-carboxy- cyclopropane (Kemp et Leeson, 1993).

Le site des polyamines a comme agoniste la spermine et la spermidine. Ces modulateurs, normalement importants pour le développement et pour la croissance tissulaire, ont une action facilitatrice car ils augmentent l'affinité du récepteur pour la glycine (Ransom et Deschenes, 1990).

1.2.6.2 Les agonistes des récepteurs AMPA

L'agoniste le plus sélectif des récepteurs AMPA est l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (Monaghan et coll., 1989). Un autre agoniste est l'acide quisqualique qui provient de la plante du genre *Quisqualis*. Cet agoniste a pour effet de désensibiliser les courants ioniques en diminuant leur amplitude (Asher et Nowak, 1988). Les autres agonistes, moins sélectifs, sont le glutamate et l'acide kaïnique.

1.2.6.3 Les agonistes des récepteurs kaïnates

L'agoniste le plus sélectif pour les récepteurs kaïnates est l'acide kainique (Bettler et coll., 1990). Parmi les autres agonistes on retrouve l'acide domoïque qui semble être responsable de la neurotoxicité des moules contaminées (Stewart et coll., 1990). Le glutamate et l'AMPA (l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique) viennent par la suite s'ajouter comme agonistes. Le kainate et le domoate provoquent des courants de plus faible amplitude alors que l'AMPA induit des réponses

ioniques dont l'amplitude diminue avec le temps: il y a désensibilisation du récepteur (Ascher et Nowak, 1988).

1.2.6.4 Les agonistes des récepteurs métabotropes

Les récepteurs métabotropes ont été divisés en trois groupes, en partie selon leur pharmacologie (Schoepp, 1994). Le premier groupe inclut le mGluR1 et le mGluR5. Les agonistes qui activent ces récepteurs sont l'acide *trans*-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylique (*trans*-ACPD) (Palmer et coll., 1989), le quisqualate (Schoepp, 1994) et le 3,5-dihydroxyphénylglycine (DHPG) (Schoepp, 1994). Le deuxième groupe est représenté par le mGluR2 et le mGluR3. Ces récepteurs sont sensibles au *trans*-ACPD mais pas au quisqualate et au (2*S*,1'*R*-2'*R*,3'*R*)-2(2,3'-dicarboxycyclo-propyl) glycine (DCG-IV) (Schoepp et Conn, 1993). Le troisième groupe renferme le mGluR4, le mGluR6 et le mGluR7 qui ont une sélectivité pour les acides aminés phosphorylés dont le *L*-sérine-*O*-phosphate (*L*-SOP) et le *L*-2-amino-4-phosphonobutyrate (*L*-AP4) (Schoepp, 1994).

Chapitre II: CIRCUITS NEURONAUX DES NOYAUX GRIS

CENTRAUX

2.1 Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique débiliteuse dont les coûts sociaux sont très sérieux pour les pays industrialisés. Sa prévalence est d'environ un pour cent et son traitement médicamenteux par les neuroleptiques classiques induit des symptômes extrapyramidaux importants de type parkinsonien. Le but de ce mémoire est de contribuer une meilleure compréhension de l'interaction de la neurotransmission des systèmes dopaminergique et glutamatergique. Ceci est important pour comprendre le contrôle du mouvement et du comportement puisque l'interaction de ces systèmes est impliquée dans plusieurs désordres neuropsychiatriques tels que la maladie de Parkinson et la schizophrénie.

Les mouvements volontaires dépendent directement de la voie pyramidale mais l'initiation et la modulation du mouvement se fait par l'intermédiaire de la voie extrapyramidale qui origine des noyaux gris centraux (Starr, 1995). Ces formations anatomiques sont constituées du noyau caudé, du putamen et du pallidum, et renferment principalement des neurones avec des récepteurs dopaminergiques et glutamatergiques.

2.2 Anatomie fonctionnelle des noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux sont reliés au cortex cérébral par la voie corticostriée et thalamocorticale. Cette boucle de transmission implique une voie directe rapide et une voie indirecte lente. L'interaction de ces deux voies permet la coordination fine des mouvements par un système de rétroaction.

Les efférences corticales vont libérer du glutamate qui va stimuler les neurones du striatum. Les terminaisons glutamatergiques de la voie corticale vont aboutir sur la tête des épines dendritiques les plus distales des neurones GABAergiques du striatum, où sont localisés plusieurs récepteurs du type NMDA (Somogyi et coll., 1981). Ces mêmes neurones GABAergiques reçoivent des projections dopaminergiques de la SN compacte (groupe de cellules aussi caractérisé comme A9). Ces terminaisons dopaminergiques nigrostriées vont aboutir sur le cou ou à la base de ces mêmes épines dendritiques qui sont innervées par la voie corticostriée (Freund et coll., 1984). Les fibres dopaminergiques vont soit faciliter ou inhiber la stimulation créée par les synapses glutamatergiques corticostriées (Cepeda et coll., 1993). Un second site d'interaction, dans le noyau caudé-putamen, implique des synapses axo-axonales entre les terminaisons corticostriées glutamatergiques et les terminaisons nigrostriées dopaminergiques (Bouyer et coll., 1984). Ici, la libération du glutamate va stimuler la libération de la dopamine des terminaisons dopaminergiques provenant de la SN compacte, par la stimulation des récepteurs NMDA et AMPA qui sont situés sur celles-

ci (Desce et coll., 1992). Des études subséquentes ont montré que des agonistes des récepteurs D_2 inhibent la libération du glutamate des terminaisons corticostriées (Yamamoto et Davy, 1992)

En résumé, le contrôle glutamatergique sur la libération de la dopamine est à la fois direct et indirect. Le contrôle direct implique les récepteurs glutamatergiques localisés sur les terminaisons nerveuses des neurones dopaminergiques nigrostriés, tandis que le contrôle indirect implique les interneurons du striatum et les collatéraux des neurones GABAergiques efférents où aboutissent les terminaisons glutamatergiques corticostriées et les terminaisons dopaminergiques nigrostriées (Chéramy et coll., 1991).

La dopamine normalement libérée, stimule les récepteurs D_1 et D_2 situés sur les neurones GABAergiques striés où on les trouve co-localisés dans 26 à 40% des neurones GABAergiques du caudé-putamen (Meador-Woodruff et coll., 1991). Les terminaisons de ces neurones forment deux voies, directe et indirecte, de projections parallèles qui aboutissent dans le noyau ventrolatéral du thalamus et qui forment la boucle thalamocorticale.

La voie dite directe est influencée par les récepteurs D_1 qui auraient un effet excitateur sur les neurones striés GABAergiques (Gerfen, 1992). Ces neurones striatonigrés de la voie directe coexpriment la substance P et la dynorphine (Gerfen et

coll., 1990; Surmeier et coll., 1993). Les projections de cette population de neurones aboutissent vers la substance noire réticulaire et au noyau endopédonculaire, ou globus pallidus interne chez les primates. Ces deux régions projettent leurs axones vers le noyau thalamique ventrolatéral, origine du faisceau thalamocortical (Starr, 1987).

La voie indirecte est médiée par les récepteur D_2 qui à leur tour ont un effet inhibiteur sur les neurones striés GABAergiques (Gerfen, 1992). Cette voie striatopallidale coexprime l'énképhaline comme peptide (Gerfen et coll., 1990; Surmeier et coll., 1993). Ces neurones projettent leurs axones vers le globus pallidus externe et de là partent les axones vers le noyau soubsthalamique. Le noyau soubsthalamique va, par la suite, projeter ses axones vers la SN pars reticulata et le noyau endopédonculaire. Les axones de ces deux régions vont aboutir dans le noyau thalamique ventrolatéral. De là partent les axones vers le cortex (Starr, 1987).

2.3 Propriétés physiologiques des cellules du néostriatum

Toutes les transmissions neuronales effectuées par les projections cortico-striées et celles des *medium sized spiny neurons* (neurones GABAergiques avec des épines dendritiques) sont de nature rapide. Ces transmissions dites rapides sont médiées par les récepteurs glutamatergiques du type AMPA situés sur les neurones GABAergiques du striatum (Cherubini et coll. 1988). Ces derniers ont une transmission rapide de nature inhibitrice médiée par le GABA (Di Chiara et coll., 1994). À l'opposé, les

projections dopaminergiques, et les afférences excitatrices au caudé-putamen qui utilisent des neurotransmetteurs avec une affinité pour les récepteurs glutamatergiques du type NMDA, ont des transmissions neuronales non-rapides (Di Chiara et coll., 1994). Dans le cas des récepteurs dopaminergiques, la neurotransmission est caractérisée par une cinétique d'activation et de désensibilisation longue qui est reliée à la modulation des canaux ioniques (Kitai et coll., 1993). Lorsque stimulés par la dopamine, les récepteurs D_2 induisent l'ouverture des canaux K^+ et l'hydrolyse des phosphoinositides (Vallar et coll., 1990). La transmission neuronale des récepteurs NMDA et AMPA est liée à l'opération des canaux ioniques voltage-dépendants (Herrling, 1992). Ces afférences glutamatergiques aux récepteurs NMDA et aux récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2 ont comme rôle de préparer l'excitabilité du neurone pour les influx nerveux afférents médiés par les neurotransmissions dites rapides (Kupfermann, 1979; Kaczmarek et coll., 1987).

2.4 Description fonctionnelle du mouvement volontaire normal au niveau du système extrapyramidal

Le système extrapyramidal est constitué principalement des noyaux gris centraux et du noyau sous-thalamique. Son rôle est de contrôler la synchronisation des mouvements. Le contrôle du mouvement volontaire extrapyramidal origine du cortex cérébral et est maintenu par un mécanisme de rétroaction positive de la boucle thalamocorticale (Starr., 1995) (voir figure 5).

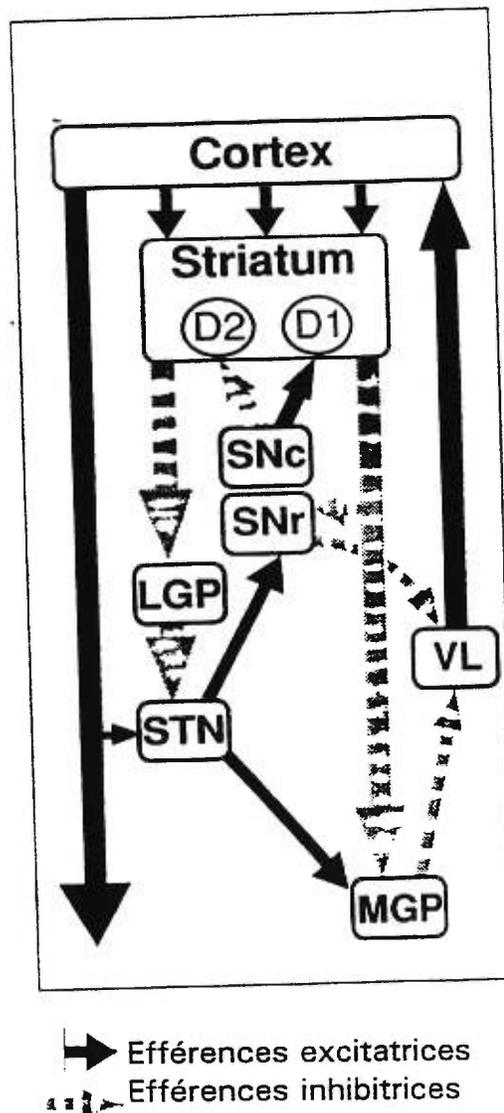


fig. 5 Anatomie fonctionnelle des noyaux gris centraux. Les flèches noires représentent les voies excitatrices; les flèches pointillées les voies inhibitrices. La grosseur des flèches indique le niveau de la décharge neuronale de la voie. D1: récepteurs dopaminergiques du type D1; D2: récepteurs dopaminergiques du type D2; LGP: globus pallidus latéral; MGP: globus pallidus médial; Snc: substance noire compacte; Snr: substance noire réticulée; STN: noyau sous-thalamique; VL: noyau ventrolatéral du thalamus (référence de Greenamvre, 1993, figure modifiée).

L'initiation du mouvement a son origine dans le cortex moteur. Ce dernier envoie des efférences glutamatergiques excitatrices au niveau du striatum. D'une part ces efférences glutamatergiques innervent les neurones striatonigrés GABAergiques de la voie directe, influencés par les récepteurs D_1 , qui coexpriment la substance P et la dynorphine comme peptide (Gerfen et coll., 1990; Surmeier et coll., 1993). D'autre part elles innervent les neurones striatopallidaux GABAergiques constituant la voie indirecte, influencés par les récepteurs D_2 , qui coexpriment l'enképhaline (Gerfen et coll., 1990; Surmeier et coll., 1993). En plus, il faut noter que les récepteurs D_1 et D_2 sont chacun co-localisés avec des récepteurs NMDA (Tallaksen-Greene et coll., 1992).

La transmission neuronale dans la voie directe est médiée par les récepteurs D_1 , et elle est de nature excitatrice. Les neurones du striatum de cette population sont GABAergiques et de nature inhibitrice. Ces neurones projettent leurs axones dans la substance noire pars reticulata et dans le noyau endopédonculaire (le globus pallidus interne chez les primates), qui sont aussi de nature inhibitrice. Donc, les projections subséquentes vers le noyau thalamique ventrolatéral, qui est de nature glutamatergique et excitatrice, vont être désinhibées et la transmission vers le cortex va être maintenue (Starr, 1995).

De l'autre côté, la voie indirecte est constituée par la population des neurones qui renferment les récepteurs D_2 . L'activation de ces récepteurs a un effet inhibiteur sur les neurones de cette population du striatum. Ces neurones sont de nature

GABAergique et inhibitrice. Ils projettent dans le globus pallidus externe qui est de nature inhibitrice lui aussi. Du fait qu'il y a eu une inhibition des neurones GABAergiques du striatum, les projections du globus pallidus externe, vers le noyau sous-thalamique, seront désinhibées. Il y a donc plus d'afférences inhibitrices qui arrivent dans le noyau sous-thalamique. Les projections de ce noyau, toutes de nature glutamatergique et excitatrice, vers la SNR et le noyau endopédonculaire seront inhibées. En conséquence, la SNR et le noyau endopédonculaire, qui sont de nature inhibitrice, sont inhibés. Les projections subséquentes vers le noyau ventrolatéral du thalamus sont donc désinhibées et ce dernier envoie ses afférences glutamatergiques excitatrices au cortex.

En résumé, qu'importe la voie prise il y a toujours une projection thalamocorticale glutamatergique excitatrice à la fin. Les récepteurs D_1 et D_2 doivent en effet être simultanément stimulés pour qu'il y ait une réponse motrice efficace et maximale (Braun et coll., 1986; Arnt et coll., 1987; Starr et coll., 1987).

2.5 Description fonctionnelle du mouvement volontaire de type parkinsonien au niveau du système extrapyramidal

Une dénervation dopaminergique au niveau du néostriatum engendre des changements compensatoires au niveau des récepteurs dopaminergiques: une régulation à la hausse des récepteurs D_2 (Joyce, 1991) et une régulation à la baisse

des récepteurs D_1 (Ariano, 1988). Malgré la co-localisation partielle des récepteurs D_1 et D_2 sur 26 à 40% des neurones striatales GABAergiques (Meador-Woodruff et coll., 1991), une autre partie des récepteurs D_1 et D_2 se situent sur des neurones qui ont des projections différentes, mais chacun est co-localisé avec des récepteurs NMDA (Tallaksen-Greene et coll., 1992). Les récepteurs D_1 sont situés sur les neurones GABAergiques qui projettent leur axone dans la substance noire pars reticulata et dans le globus pallidus interne (Gerfen, 1992). Les récepteurs D_2 sont situés sur les neurones GABAergiques qui projettent vers le globus pallidus externe (Gerfen, 1992). En réponse à la dénervation, la neurotransmission de ces projections va changer; il va y avoir une diminution de la transmission des récepteurs D_1 vers la SNr et le globus pallidus interne, et une augmentation de la neurotransmission des récepteurs D_2 vers le globus pallidus externe (voir figure 6).

Si on considère en premier lieu les projections GABAergiques vers la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne on observe que la dénervation dopaminergique diminue l'inhibition sur les neurones de la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne. En conséquence les neurones de ces noyaux vont être plus actifs et leur neurotransmission va être augmentée (Albin et coll., 1989). Dans l'autre cas, les neurones du globus pallidus externe sont encore plus inhibés à cause de la stimulation des neurones GABAergiques du striatum portant les récepteurs D_2 qui ont été régulés à la hausse. Les neurones du globus pallidus externe sont normalement GABAergiques et inhibiteurs. Ils projettent vers le noyau

sousthalamique. Comme cette voie inhibitrice provenant du globus pallidus externe est inhibée, les neurones du noyau sousthalamique sont surexcités. Le noyau sousthalamique contient des neurones glutamatergiques de nature excitatrice qui projettent normalement vers la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne (Smith et Parent, 1988). Le noyau sousthalamique contrôle la sortie des transmissions neuronales des noyaux gris centraux vers le thalamus (Greenamyre, 1993). En résumé, l'activité de la substance noire pars reticulata et du globus pallidus interne est augmentée premièrement par la perte d'inhibition du striatum et deuxièmement par la désinhibition du noyau sousthalamique.

Les efférences de la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne se projettent vers le noyau ventrolatéral du thalamus. Comme ces sorties sont de nature GABAergique et inhibitrice, leur suractivation inhibe le noyau ventrolatéral du thalamus et inhibe la boucle de rétroaction thalamocorticale. L'inhibition de cette boucle est la cause des tremblements, de la rigidité et de la bradykinésie qui caractérisent la maladie de Parkinson (Albin et coll., 1989; Greenamyre, 1993).

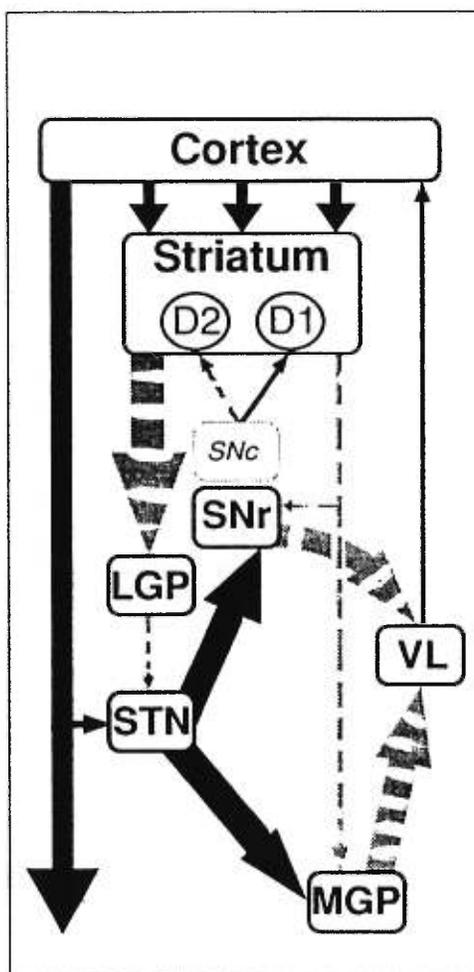


fig. 6 Voies de conduction des noyaux gris centraux après une dénervation dopaminergique. Les flèches noires représentent les voies excitatrices; les flèches pointillées les voies inhibitrices. La grosseur des flèches indique le niveau de décharge neuronale de la voie. D1: récepteurs dopaminergiques du type D1; D2: récepteurs dopaminergiques du type D2; LGP: globus pallidus latéral; MGP: globus pallidus médial; Snc: substance noire compacte; Snr: substance noire réticulée; STN: noyau sous-thalamique; VL: noyau ventrolatéral du thalamus (référence de Greenamyre, 1993, figure modifiée).

2.6 Le système mésolimbique

Le système mésolimbique est impliqué dans la médiation des fonctions cognitives, de motivation, dans l'auto-stimulation et le renforcement de l'abus de substances psychoactives, et dans les maladies affectives (Fibiger et Philips, 1986; Le Moal et Simon, 1991; Blackburn et coll., 1992). Le système mésolimbique est un système dopaminergique majeur qui origine, principalement, de l'aire tegmentaire ventrale (AVT) (groupe de cellules aussi désigné comme A10) (Dahlström et coll., 1964). Les efférences dopaminergiques de l'AVT qui se projettent vers le noyau accumbens forment la majeure partie du système mésolimbique. Ce dernier, ainsi que le système mésocortical, sont impliqués dans l'étiologie de la schizophrénie (Carlsson, 1988). À cet égard, l'effet antipsychotique des neuroleptiques classiques serait médié par les neurones dopaminergiques mésolimbiques alors que leurs effets indésirables parkinsoniens seraient médiés par le système dopaminergique nigrostrié (A9).

2.6.1 Rôle du système mésolimbique dans la motivation

Gallistel (1983), utilisant le 2-déoxyglucose radioactif, a identifié par autoradiographie les régions cérébrales où l'activation par des stimuli pharmacologiques, physiologiques et comportementaux a entraîné un changement dans le métabolisme du glucose. Il a observé que l'aire tegmentaire ventrale est la région la plus activée lors de l'auto-stimulation des rats toxicodépendants. Par ailleurs,

Fiorino et coll. (1993) ont montré chez ces animaux toxicodépendants une activation électrophysiologique de cette aire associée à une augmentation de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens (Fiorino et coll., 1993). Ces résultats suggèrent que le phénomène d'auto-stimulation implique le système dopaminergique mésolimbique qui relie l'aire ventrale du tegmentum au noyau accumbens.

Une autre étude, portant sur la sensibilisation à la morphine, (Carlezon et coll., 1997), a montré que, chez le rat, une exposition répétée à la morphine induit une augmentation de l'expression de la sous-unité GluR1 (Glutamate Receptors 1) du récepteur AMPA dans l'aire tegmentaire ventrale. La composition des récepteurs AMPA est directement reliée à leur perméabilité aux ions de Ca^{2+} . Les récepteurs hétéromériques (GluR1 et GluR2) sont imperméables au Ca^{2+} , tandis que les récepteurs homomériques sont perméables au Ca^{2+} (Seeburg, 1993). L'augmentation sélective de l'expression du GluR1 par la morphine, induit un plus grand influx d'ions de Ca^{2+} , et subséquemment une régulation à la hausse de la tyrosine hydroxylase, de la DOPA et de la dopamine (Self et Nestler, 1996). Ces changements biochimiques peuvent donc indirectement, induire une plus grande libération de la dopamine (Segal et Kuczenski, 1992) dans le noyau accumbens. Du fait que l'augmentation de la sous-unité GluR1 et non du GluR2 induit une sensibilité à la morphine, les auteurs ont postulé que la modification de la composition des récepteurs glutamatergiques du type AMPA contribue à des adaptations neuronales qui peuvent en sorte renforcer l'usage des substances psychoactives.

2.6.2 Le rôle des neuroleptiques classiques au niveau du système mésocorticolimbique

L'étude de Domino (1981), a suggéré que la phencyclidine (PCP), un antagoniste non-compétitif du récepteur NMDA, a provoqué des symptômes psychotiques comparables à ceux des schizophrènes. Ces effets comportementaux de la phencyclidine sont médiés par le système mésocorticolimbique. En effet la phencyclidine, par un blocage non-compétitif du récepteur NMDA, induit une activation des neurones dopaminergiques de l'aire ventrale du tegmentum (French et Ceci, 1990) et par voie de conséquence une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens et dans le striatum (Carboni et coll., 1989). Plus spécifiquement, la PCP induit un accroissement de la décharge neuronale entraînant une plus haute libération de dopamine dans la fente synaptique (Gonon et Buda, 1985). Cette hyperactivité dopaminergique mésolimbique serait à l'origine des symptômes positifs de la schizophrénie (Grace, 1991). Ce modèle PCP de la schizophrénie suggère que le système dopaminergique et le système glutamatergique jouent un rôle dans l'expression de la schizophrénie (Bunney et coll., 1995).

Les antipsychotiques classiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D_2 . Leur effet pharmacologique s'avère efficace dans le traitement des symptômes psychotiques positifs, tels les délusions et les hallucinations. L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie fut basée sur l'efficacité clinique des antipsychotiques (Van Rossum, 1966; Seeman et Lee, 1974; Seeman, 1987; Seeman

et coll., 1993). Les effets antipsychotiques des neuroleptiques sont reliés à leur action sur la neurotransmission dopaminergique du système mésocorticolimbique (Scatton et coll., 1974).

Les antipsychotiques classiques se lient aux autorécepteurs D_2 présynaptiques qui se situent sur les corps cellulaires, sur les dendrites et les terminaisons axonales des neurones (Mercuri et coll., 1992). Ces autorécepteurs sont de nature inhibitrice. Ils contrôlent le taux de décharge neuronale au niveau des corps cellulaires et des dendrites, le taux de synthèse et la libération de dopamine au niveau des terminaisons axonales (Santiago et Westerink, 1992).

Le blocage des récepteurs D_2 présynaptiques induit une désinhibition qui, initialement, a comme effet d'augmenter la libération de la dopamine. Cependant en inhibant aussi les récepteurs post-synaptiques, le neuroleptique de haute affinité diminue simultanément le niveau de l'acide homovanilique, qui est une mesure raisonnable des niveaux de dopamine (Davila et coll., 1988). De plus, comme il y a une régulation à la hausse des récepteurs D_2 , induite par les neuroleptiques (Burt et coll., 1977), et un blocage de dépolarisation, on observe un retour graduel des concentrations dopaminergiques à un niveau normal et même plus bas. Selon Friedhoff et Silva (1995) l'induction d'une haute libération de dopamine, dûe aux neuroleptiques, est en concordance avec un haut taux plasmatique de l'acide homovanilique. L'augmentation de la densité des récepteurs et le blocage de la dépolarisation entraîne

une diminution de la synthèse de dopamine et de sa libération comme le reflète le niveau plasmatique de l'acide homovanilique.

En ce qui concerne le blocage de dépolarisation, Grace (1991) et Bunney (1992) ont observé qu'un traitement chronique à l'halopéridol (un neuroleptique classique) a non seulement diminué le taux de décharge neuronale mais que les neurones ne répondaient plus à des stimuli normalement excitateurs. Il est intéressant de noter que les neuroleptiques classiques ont des effets indésirables extrapyramidaux et induisent un blocage de la dépolarisation des neurones nigrostriés et mésolimbiques. Les neuroleptiques atypiques, tel que la clozapine, qui ne bloquent pas les neurones nigrostriés, n'induisent pas ces effets extrapyramidaux (Grace, 1991; Bunney; 1992). Malgré ces observations, l'importance relative entre le blocage de dépolarisation et les autorécepteurs présynaptiques quant au changement du 'turnover' de la dopamine n'est encore pas claire.

2.7 La dyskinésie tardive

La dyskinésie tardive est associée à l'usage prolongé des neuroleptiques antipsychotiques classiques. Elle est caractérisée par des mouvements involontaires de la figure et de la mâchoire, des bras, des jambes et du tronc. Ces effets extrapyramidaux relèvent du système dopaminergique nigrostrié (Baldessarini et Tarsy, 1980).

Plusieurs études ont postulé que la dyskinésie tardive est liée à une hypersensibilité des récepteurs D_2 . À cet égard Burt et coll. (1977) ont démontré que l'halopéridol augmente le nombre de sites de liaison (B_{max}) des récepteurs D_2 et non leur constante "Kd" de dissociation (reflet de leur affinité). Cette augmentation de la densité des récepteurs D_2 est supportée par d'autres chercheurs (Davis et coll., 1991; Meshul et coll., 1992). Ces récepteurs sont situés sur les neurones GABAergiques de la voie striatopallidale (Gerfen, 1992). Le blocage prolongé de ces récepteurs par l'halopéridol augmenterait, par la boucle striato-pallido-nigro-thalamo-cortico-striatale, la neurotransmission glutamatergique (Carlsson et Carlsson, 1990). Subséquemment, des changements compensatoires entraîneraient une hyposensibilité des récepteurs glutamatergiques postsynaptiques du type NMDA et non-NMDA (Ossowska, 1995). Cette hypothèse est supportée par d'autres études qui suggèrent que l'halopéridol augmente la concentration et la libération du glutamate dans le striatum (Moghaddan et coll., 1993; See et coll., 1994) et entraîne dans cette zone des changements de densité glutamatergique postsynaptique (Meshul et coll., 1994).

En résumé, l'usage chronique de l'halopéridol, un antipsychotique classique, bloque les récepteurs D_2 . Cet effet antagoniste induit une hypersensibilité de ces récepteurs et une hyposensibilité des récepteurs glutamatergiques du type NMDA et non-NMDA. Ces changements compensatoires dans le striatum jouent, en partie, un rôle dans le développement de la dyskinésie tardive.

CHAPITRE III: LA PROBLÉMATIQUE

3.1 La problématique

Les atteintes dégénératives génétiques (chorée de Huntington, chorée de Sydenham) ou secondaires (maladie de Parkinson, saturnisme, maladie de Wilson) ou médicamenteuses (syndrome neuroleptique) affectant les noyaux gris centraux sont toutes reliées à une destruction partielle ou totale des voies dopaminergiques. La démonstration d'une régulation à la baisse des récepteurs postsynaptiques D_1 lors de lésions de ces voies et d'une régulation à la hausse des récepteurs D_2 suggère que la modulation de la densité de ces récepteurs est insuffisante pour compenser les altérations fonctionnelles des voies dopaminergiques. Nous avons utilisé un modèle animal, bien établi, du rat parkinsonien par lésion néonatale afin d'étudier les effets de l'interaction entre le système dopaminergique et glutamatergique en absence ou en présence d'une innervation dopaminergique.

Comme les relations structurales et fonctionnelles des voies dopaminergiques et glutamatergiques ont été décrites dans le système extrapyramidal, il nous paraît possible que la modulation des récepteurs dopaminergiques soit régulée, du moins en partie, par les récepteurs NMDA ou non-NMDA chez l'animal normal dont la voie dopaminergique est normale. Chez l'animal cérébrolésé par contre, cette régulation serait modifiée.

Pour tester nos hypothèses, nous proposons de comparer l'animal sain à l'animal

cérébrolésé dans sa période néonatale, quant à la densité des récepteurs NMDA, AMPA, D₁ et D₂ , et d'estimer l'effet d'inhibiteurs spécifiques des récepteurs glutamatergiques sur la régulation des récepteurs dopaminergiques. Nous postulons chez l'animal sain une régulation à la hausse des récepteurs D₂ et D₁ du striatum alors que chez l'animal cérébrolésé la régulation des ces récepteurs sera moindre ou inexistante.

Chapitre IV: LA MÉTHODOLOGIE

4.1 Matériaux et méthodes

4.1.1 Préparation des rats expérimentaux

Des rats nouveaux-nés, des deux sexes, de souche Sprague-Dawley (Charles River, Montréal, Québec), furent à l'âge de trois jours, anesthésiés avec de la glace et injectés avec 5 μ l de solution dans chaque ventricule cérébral. La moitié des rats nouveaux-nés furent traités avec une solution saline contenant 0.1% d'acide ascorbique et 1% (100 μ g/10 μ l) de 6-hydroxydopamine. Les autres rats furent traités avec du salin contenant la même concentration d'acide ascorbique mais sans 6-hydroxydopamine. Les animaux furent ensuite retournés à leur mère. Trois semaines plus tard les animaux furent séparés de leur mère et gardés, à raison de trois rats par cage, jusqu'à l'âge de 6 à 7 mois avec une diète purina *ad libitum* et un cycle jour-nuit fixe de 12 heures. À la fin de cette période, le poids des rats variait entre 200 et 650 g avec une moyenne de 345 g et une erreur type de 121.6 g.

4.1.2 Médicaments à l'étude

Les médicaments évalués sont la (+)-5-méthyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo-(a,d)-cyclohepten-5,10-imine (dizolcipine ou MK-801, Sigma) dissous dans une solution saline normale, le 3-[(+)-2-carboxypipérazin-4-yl]-propyl-1-phosphonate (CPP, Sigma) dissous dans une solution saline normale et la solution saline comme témoin. Les rats furent traités toutes les 24 heures avec 1 ml par kg de solution par voie

intrapéritonéale. Les concentrations de MK-801 et de CPP furent établies de sorte que un tiers des rats furent injectés pendant huit jours avec 0.25 mg par kg de MK-801, un tiers avec 1 mg par kg de CPP et les autres avec le salin seul.

Vingt-deux à vingt-quatre heures après la dernière administration du médicament expérimental, les rats furent sacrifiés par décapitation.

4.2 Préparations cérébrales

4.2.1 Coupes cérébrales

Immédiatement après la décapitation, le cerveau est prélevé et immergé 10 secondes dans du N-méthyl-butane refroidi à -20°C avec de l'azote liquide. Par la suite, la conservation se fait dans un congélateur (Revco) à -76°C jusqu'à la préparation des coupes cérébrales. Pour l'obtention de ces dernières, le cerveau est monté, côté du cervelet, sur le support du cryostat avec une substance qui fixe en place des tissus congelés de spécimen (Tissue -Tek, OCT compound, lot 1013055 Miles Inc.) pour permettre l'obtention des coupes transversales à partir du mésencéphale jusqu'au diencéphale. À l'aide du microtome (Cryocut 1800, Reichert-Jung), des coupes de $20\ \mu\text{m}$ d'épaisseur sont obtenues au niveau du néostriatum caudal, du néostriatum rostral, et de la substance noire puis montées sur des lames gélatinées dans leur ordre d'obtention (voir 4.2.2). Pour chaque cerveau de rat, huit lames sont préparées à la fois: 2 pour les récepteurs D_1 , 2 pour les récepteurs D_2 , 2

pour les récepteurs NMDA et 2 pour les récepteurs AMPA. Les lames sont ensuite placées dans des boîtes (microslide box, VWR Inc.) et conservées à -20°C dans un congélateur.

4.2.2 Préparation de lames gélatinisées

La préparation des lames gélatinisées fut réalisée à partir de lames de 25x75 mm (micro-slides, VWR Inc.). Les lames ont été d'abord placées dans des portes lames en métal et rincées avec de l'eau distillée pendant deux minutes. Elles furent ensuite placées dans une solution de HCl (200 ml de 1 molaire de HCl avec 400 ml d'eau distillée) pendant trois minutes et rincées avec de l'eau distillée pendant deux minutes avant leur imprégnation dans une solution de gélatine pendant trente secondes et leur incubation subséquente dans un four sec à 55°C (VWR scientifique 1510E incubator, VWR Inc.) pendant 24 heures. Les lames furent conservées dans leur boîte d'emballage dans une chambre froide à 4°C .

La solution de gélatine fut obtenue par dissolution de 7g de gélatine de type porcine (300 bloom, Sigma) dans 500 ml d'eau distillée chauffée sur une plaque de métal (VWR Inc.) à 80°C . Cette solution fut refroidie à 55°C et 1g de chromium-potassium de sulfate (Sigma) y fut ajouté avant une filtration sur papier filtre Whatman numéro 1.

4.3 Radioliation des préparations cérébrales

4.3.1 Autoradiographie des récepteurs D1

Un quart des coupes obtenues a été soumis aux manipulations pour la radioliation des récepteurs D1. Les lames adjacentes utilisées furent réchauffées pendant 5 minutes à la température du laboratoire puis incubées pendant 30 minutes dans un tampon Tris 50mM avec 120mM de NaCl, 5mM de KCl, 2mM de CaCl₂ et 1mM de MgCl₂. Utilisant un pH mètre Beckman Φ 32 calibré entre 7 (Beckman, pH 7 Green buffer) et 10 (Beckman, pH 10 Blue buffer); le pH du tampon fut toujours ajusté à 7.4 en utilisant quand nécessaire du HCl ou du NaOH.

Les lames furent placées à raison de 5 lames/boîte dans des boîtes en plastique (Marin Lab Supply) qu'on appelle des "mailers". Les lames sont regroupées par paires. Une des deux lames sert à la radioliation totale et permet la quantification de la densité des récepteurs. La deuxième lame contient les coupes anatomiquement adjacentes aux précédentes et sert à estimer la radioliation non-spécifique à des sites autres que les récepteurs D₁. Les lames utilisées pour la radioliation totale sont incubées pendant 60 minutes dans 12 ml du tampon contenant 1 μ M de miansérine et 1nM de [³H]SCH 23390 (Du Pont, 85.5 Ci/mmol). Les lames utilisées pour la radioliation non-spécifique sont aussi incubées pendant 60 minutes dans le tampon contenant 1 μ M de miansérine, 1nM de [³H]SCH 23390 et 30 μ M de SKF 38393 (Brière et coll., 1987; Reader et coll., 1988). L'incubation est réalisée à la température du laboratoire et la solution tampon

est celle décrite ci-haut avec un pH de 7.4. À la fin de l'incubation toutes les lames sont lavées trois fois pendant cinq minutes dans des bacs contenant du tampon à un pH de 7.4 puis refroidies à 4°C dans une chambre froide. Elles sont ensuite rincées pendant 15 secondes avec de l'eau distillée refroidie à 4° C et séchées à l'air froid.

Une fois séchées, les lames sont co-exposées avec un étalon d'autoradiographie (^3H Microscales™, Amersham) monté sur une lame gélatinée. Des autoradiographies sont obtenues, dans une chambre noire, en juxtaposant un film sensible au tritium (^3H Hyperfilm™, Amersham) aux lames dans une cassette (Hypercassette™ RPN 1643, 24x30 cm, Amersham). L'exposition des coupes au film pour la radioliation du SCH 23390 (Du Pont, 85.5 Ci/mmol) aux récepteurs D1 nécessite trois semaines.

4.3.2 Autoradiographie des récepteurs D2

Le deuxième quart des coupes cérébrales a servi pour la radioliation des récepteurs D₂. La procédure utilisée est similaire à celle décrite pour les récepteurs D₁. Après décongélation, les lames sont incubées pendant 30 minutes dans un tampon pH 7.4 contenant 50mM de Trizma (Tris), 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 5mM de MgCl₂, 1.5 mM de CaCl₂, 1 mM de EDTA, 10 μM de pargyline et 0.1 % d'acide ascorbique (Yokohama et coll., 1994). Les coupes utilisées pour la radioliation totale sont incubées dans un tampon contenant 0.4 nM de ^3H YM-09151-2 (DuPont, 85.5 Ci/mmol). Les coupes utilisées pour la radioliation non-spécifique sont incubées avec

du tampon contenant 0.4 nM de [³H]YM-09151-2 (DuPont, 85.5 Ci/mmol) et 300 μM de sulpiride. L'incubation des lames d'une durée de 60 minutes est réalisée dans une chambre noire, car l'YM-09151-2 est sensible à la lumière. De façon similaire à la procédure utilisée pour l'autoradiographie des récepteurs D₁, les lames sont lavées avec du tampon à 4° C puis rincées, pendant 15 secondes, à l'eau distillée refroidie à 4° C et séchées à l'air froid.

Une fois séchées, similairement de la façon décrite en 4.3.1, les lames sont co-exposées avec un étalon d'autoradiographie ([³H]Microscales™, Amersham) monté sur une lame. L'exposition des lames au film tritium sensible ([³H]Hyperfilm™, Amersham), pour la radioliation du YM-09151-2 aux récepteurs D₂ nécessite huit semaines.

4.3.3 Autoradiographie des récepteurs NMDA

Similairement aux manipulations décrites ci-haut, les lames servant pour la radioliation des récepteurs NMDA sont décongelées pendant 5 minutes à la température du laboratoire, et incubées dans un tampon contenant 50 mM de Trizma (Tris) à un pH de 7.4. Les lames utilisées pour la radioliation totale sont ensuite incubées dans un tampon contenant 30 μM de glutamate, 10 μM de glycine et 4 nM de [³H]MK-801 (DuPont, 22.0 Ci/mmol) (Sakurai et coll., 1991).

Les coupes anatomiquement adjacentes à ces dernières ont servi pour la radioliation non-spécifique. Ces lames sont incubées dans le même tampon utilisé pour la liaison totale mais renfermant en plus 10 μM de kétamine. L'incubation a duré 120 minutes à la température du laboratoire. Après lavage avec du tampon dont le pH 7.4 a été ajusté avec l'acide acétique et refroidi à environ 4° C dans la chambre froide (Foster, 4° C), les lames sont rincées pendant 15 secondes avec de l'eau distillée refroidie à 4° C et séchées à l'air froid.

Dans une chambre noire, les lames sont ensuite co-exposées avec un étalon d'autoradiographie (^3H Microscales™, Amersham) dans une cassette (Hypercassette™, Amersham) à un film tritium sensible (^3H Hyperfilm™, Amersham). L'exposition pour la radioliation du MK-801 aux récepteurs NMDA est de 6 semaines.

4.3.4 Autoradiographie des récepteurs AMPA

Les lames congelées sont immédiatement immergées pendant 30 minutes dans du tampon à 4° C dont le pH est ajusté à 7.4 par addition d'acide acétique qui renferme 50 mM de Trizma (Tris), 100 μM de EGTA et 50 mM de thiocyanate potassique (Albin et coll., 1992). Le pH du tampon a été ajusté à 7.4 avec l'addition de gouttes d'acide acétique. Les lames sont ensuite placées sur une plaque de métal froid et le tampon aspiré avec une pipette reliée à une pompe. Dans une chambre froide (Foster, 4° C), les lames utilisées pour la radioliation totale sont incubées 45 minutes avec du tampon

contenant 50 nM de [³H]AMPA (Du Pont, 53 Ci/mmol). Cent à 150 μ l de cette solution furent pipettés sur chaque coupe cérébrale, en s'assurant que la coupe soit bien recouverte de ligand. Les lames utilisées pour la radioliation non-spécifique ont été recouvertes avec le même tampon contenant 50 nM d'AMPA et 300 μ M de CNQX. Trois lavages de dix minutes sont réalisés avec un tampon refroidi à 4° C et contenant du thiocyanate de potassium. Les lames sont ensuite rincées à l'eau distillée refroidie et séchées à l'air froid.

Une fois séchées les lames sont co-exposées avec un étalon d'autoradiographie ([³H]Microscales™, Amersham), monté sur une lame. L'exposition des lames au film tritium sensible ([³H]Hyperfilm™, Amersham) dans la cassette pour la radioliation du AMPA radioactif aux récepteurs AMPA dure deux semaines.

4.4 Quantification des radioligands

Pour s'assurer que la bonne concentration des radioligands a été utilisée, 300 μ l de la solution tampon avec le radioligand est prélevé des "mailers" lors des procédures antérieures. Cette solution est déposée (100 μ l/fiole) sur des filtres de microfibres de verre (Whatman) placés dans trois fioles de polyéthylène (Loomis). Cinq ml de liquide de scintillation (Beckman) y sont ajoutés avant la détermination en DPM, par un compteur Beckman (LS 6000 SC), de la radioactivité du ligand en tenant compte du pourcentage d'erreur.

La moyenne des DPM des trois fioles est calculée et transformée en curies ($1\text{Ci} = 2.2212 \times 10^{12}$ DPM). Cette moyenne, divisée par l'activité spécifique de chaque ligand donnée par DuPont, et divisée par le volume de $100 \mu\text{l}$ du ligand initialement pipeté dans les fioles, correspond à la concentration.

Les concentrations moyennes de radioligand et leurs erreurs-type sont les suivantes:

MK-801 (A.S. 22.0 Ci/mmol) = $4.36 \text{ nM} \pm 0.2828$. Le lumex était de 0.02.

YM-09151-2 (A.S. 85.5 Ci/mmol) = $0.501 \text{ nM} \pm 0.0342$.

Le lumex était de 0.02.

SCH-23390 (A.S. 85.5 Ci/mmol) = $1.045 \text{ nM} \pm 0.0845$. Le lumex était de 0.01.

AMPA (A.S. 53 Ci/mmol) = $52.06 \text{ nM} \pm 0.9333$.

Le lumex était de 0.01 et de 0.02.

4.5 Quantification des récepteurs par autoradiographie

À la fin de la période d'exposition pour chaque ligand, les films tritium sensibles ($[^3\text{H}]$ Hyperfilm™, Amersham) sont développés dans une chambre noire avec une lumière rouge, à l'aide d'un révélateur pendant 4 minutes (Kodak developer. D-19), d'un stabilisant (acide acétique 0.2%) pendant 30 secondes et d'un fixateur pendant 4 minutes (T-Fixer, Kodak fixer, Polymax). Le film est ensuite rincé à l'eau froide du robinet et séché.

La densité des récepteurs est quantifiée avec un système d'analyse d'images (MCID, Imaging Research, Ont. Canada) couplé à un ordinateur. Les images autoradiographiques sont digitalisées et visualisées sur un moniteur à haute résolution. Les étalons tritiés ($[^3\text{H}]$ Microscales™, Amersham) co-exposés ont permis d'établir des courbes étalons pour la conversion des données en $\mu\text{Ci}/\text{mg}$. Par la suite, ces $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ont été convertis en fmol/mg de protéine qui dépend de l'activité spécifique du ligand radioactif, en assumant que la densité des protéines représente trente pour cent du tissu.

La densité des récepteurs étudiés dans le néostriatum, dans la substance noire et dans le noyau accumbens a été obtenue en fixant au premier canal du lecteur une coupe de cerveau provenant des lames incubées avec la solution pour la radiolisation totale. Cette image est digitalisée. Par la suite, on surimpose sur cette dernière, la coupe de cerveau correspondante provenant de la radiolisation non-spécifique, et on la digitalise sur le deuxième canal. L'ordinateur calcule en fmol/mg de protéines la densité totale des récepteurs de la région observée dans chaque canal et par soustraction établit la densité spécifique des récepteurs, dont le D1, le D2, le NMDA et l'AMPA. Les noyaux gris centraux évalués sont le néostriatum caudal, le néostriatum rostral, la substance noire et le noyau accumbens.

De multiples lectures sont faites pour chaque région étudiée (environ 5 à 20 coupes) ce qui permet de calculer pour chaque récepteur et chaque ligand la densité

optique, la moyenne et l'erreur type.

4.6 Zones cérébrales étudiées

Les zones cérébrales étudiées sont la substance noire pars compacta et reticulata, le néostriatum caudal et rostral, et le noyau accumbens. La séparation des deux parties du striatum est définie par la décussation de la commissure antérieure.

4.7 Les produits chimiques de l'étude

Acide acétique glacial:	p.m	60.05	(Sigma)
Acide ascorbique (0.1 %):	p.m	176.10	(Sigma)
Acide éthylènediamine-tetraacétique (EDTA):	p.m.	372.20	(Sigma)
Acide éthylène glycol bis (β -aminoéthyl éther)-N,-N,-N',-N'-tétraacétique (EGTA):			
	p.m	380.40	(Sigma)
Acide hydrochlorique (HCl):	p.m	36.46	(BDH)
Chlorure de calcium (CaCl ₂):	p.m	111.00	(Sigma)
Gélatine (peau porcine, 300 bloom)			
Chlorure de magnésium(MgCl ₂):	p.m	203.30	(Sigma) 6*H
Pargyline:	p.m	195.70	(Sigma)
Chlorure de potassium (KCl):	p.m	74.55	(Sigma)
Potassium thiocyanique:	p.m	97.18	(Sigma)

Chlorure de sodium (NaCl):	p.m	58.44 (Sigma)
Hydroxide de sodium (NaOH):	Solution de 10 N, 30%w/w (FisherScientific)	
Sulfate de chrome de potassium (CrK(SO ₄) ₂ *12H ₂ O):	p.m.	499.39 (Biopharm Inc.)
Trizma base (Tris):	p.m.	121.1 (Sigma)

4.7.1 Les ligands radioactifs

[³ H] AMPA (Dupont):	A.S =	53.0 Ci/mmol
[³ H] MK-801 (Dupont):	A.S =	22.0 Ci/mmol
[³ H] SCH-23390 (Dupont):	A.S =	85.5 Ci/mmol
[³ H] YM-09151-2 (Dupont):	A.S =	85.5 Ci/mmol

4.7.2 Les drogues utilisées dans l'étude:

10 mM CNQX	p.m =	276.12 (Research Biochemical Inc.)
1 mg/Kg de CPP	p.m =	252.21 (Tocris Cookson)
10 mM Glutamate	p.m =	147.13 (Sigma)
10mM Glycine	p.m =	97.10 (Sigma)
1mM Kétamine	p.m =	274.20 (Sigma)
1mM Miansérine	p.m =	300.00 (Research Biochemical Inc.)
0.25 mg/Kg de MK-801	p.m =	337.37 (Research Biochemical Inc.)
30 μ M SKF 38393	p.m =	291.8 (Research Biochemical Inc.)
300 μ M Sulpiride	p.m =	341.4 (Sigma)
6-OHDA (2,4,5-trihydroxyphénylamine)	p.m =	250.1 (Sigma)

4.8 Analyses statistiques

La signification statistique des différences entre les rats traités à la 6-OHDA et les rats témoins ainsi que les différences de radioliation entre les quatre régions cérébrales étudiées furent évaluées par une analyse de variance factorielle 2x4 avec mesures répétées sur le facteur région. Cette analyse permet d'estimer l'effet de la dénervation à la 6-OHDA en utilisant l'erreur expérimentale entre rats, les différences régionales (caudé-putamen rostral versus caudé-putamen caudal; caudé-putamen global versus noyau accumbens; substance noire versus noyaux caudé-putamen et accumbens) en utilisant l'erreur expérimentale intra rats, ainsi que les différences régionales selon les 2 groupes de rats (interactions) en utilisant l'erreur expérimentale mixte.

Par ailleurs, dans chaque région cérébrale, les différences entre les 6 groupes parallèles de rats (2 groupes traités au salin, 2 groupes traités au MK-801, 2 groupes traités au CPP) furent évaluées par une analyse de variance factorielle 2x3 pour groupes parallèles. La différence liée à la dénervation chimique, la différence entre le MK-801 et le CPP, et celle entre ces deux molécules et le salin furent analysées ainsi que les interactions entre les traitements (MK-801, CPP et salin) et les 2 types de rats (rats lésés à la 6-OHDA et rats témoins).

Enfin, nous avons évalué si la densité des récepteurs dopaminergiques pouvait s'expliquer, du moins en partie, par celle des récepteurs NMDA et celle des récepteurs

AMPA selon un modèle de régression linéaire. En utilisant l'analyse de covariance, nous avons recherché si la relation entre la densité des récepteurs NMDA ou AMPA et celle des récepteurs dopaminergiques était similaire entre les 6 groupes de rats, les 2 types de rats (témoins ou dénervés) et les trois traitements expérimentaux (MK-801, CPP et salin). Lorsque la relation variait selon le type de rats, ou selon le type de traitement ou selon les 6 groupes d'animaux, les différentes pentes de relation furent calculées. Lorsque la relation entre la densité des récepteurs NMDA et celle des récepteurs dopaminergiques est significative nous utilisons les moyennes ajustées pour ces derniers ainsi que la signification obtenue à l'analyse de covariance. De la même façon, nous avons estimé si la densité des récepteurs AMPA pouvait s'expliquer en partie par celle des récepteurs NMDA.

Pour toutes les analyses statistiques (analyses de variances et analyses de covariance), les différences d'effectif entre les 6 groupes d'animaux furent contrôlées par orthogonalisation matricielle des comparaisons selon le procédé Gram Schmidt (Draper et Smith, 1981). Le seuil critique de signification statistique pour une erreur de premier ordre fut fixé à 5%.

Chapitre V: RÉSULTATS

Dans cette étude on a utilisé trente rats néonataux, soit quinze rats témoins traités avec du salin et quinze autres dénervés par la 6-OHDA. Un animal du groupe dénervé est décédé. De ce fait, l'échantillon total de cette étude est de vingt-neuf rats adultes: cinq rats normaux traités avec du salin, cinq rats 6-OHDA traités avec du salin, cinq rats normaux traités au MK-801, quatre rats 6-OHDA traités au MK-801, cinq rats normaux traités au CPP et cinq rats 6-OHDA traités au CPP. À cause de la perte d'un animal 6-OHDA, le plan factoriel deux par trois (2 états neurologiques et 3 médicaments) est non orthogonal. Les comparaisons à priori entre le MK-801 et le CPP d'une part et, entre les deux antagonistes du NMDA et le salin d'autre part, sont effectuées à l'aide de coefficients polynomiaux orthogonalisés selon Gram Schmidt (Draper et Smith, 1981). Les coefficients utilisés pour l'analyse du modèle complet sont représentés au tableau IA. Lors de la manipulation des tranches cérébrales, quatre lames provenant des rats témoins traités au salin ont été abîmées. Une lame du putamen rostral et une du putamen caudal prévues pour l'autoradiographie du récepteur D_2 , ainsi qu'une lame du noyau accumbens et une lame de la substance noire prévues pour l'autoradiographie du récepteur NMDA n'ont pu être utilisées. Pour l'analyse statistique de ces variables, de nouveaux coefficients polynomiaux décrits furent calculés et sont présentés au tableau IB. La radiolisation des coupes cérébrales, exprimée en fmol par mg de protéines, est présentée aux tableaux IIA, IIB, IIC et IID, pour le caudé-putamen rostral, le caudé-putamen caudal, la substance noire et le noyau accumbens respectivement.

5.1 Effet de la dénervation sur la radioliation des récepteurs NMDA, D₁, D₂ et AMPA

Les effets de la dénervation sur la radioliation du MK-801 tritié aux récepteurs NMDA sont présentés au tableau III. Les animaux traités au 6-OHDA montrent par rapport aux témoins une augmentation significative ($F_{1,30} = 5.42$, $p < 0.03$) de la radioliation du MK-801 tritié aux récepteurs NMDA. On note par ailleurs que la substance noire renferme significativement moins de récepteurs NMDA que le caudé-putamen et le noyau accumbens ($F_{1,30} = 109.45$, $p < 0.001$).

La radioliation du SCH 23390 aux récepteurs D₁ (voir tableau IV) montre que la substance noire renferme moins de récepteurs D₁ que les autres noyaux étudiés ($F_{1,32} = 9.81$, $p < 0.01$). La relation entre la radioliation des récepteurs NMDA et celle des récepteurs D₁ est statistiquement significative ($F_{1,29} = 3.75$, $p < 0.01$) mais biologiquement faible ($R^2 = 5\%$). La différence observée avec la substance noire se retrouve aussi à l'analyse de covariance ($F'_{1,29} = 39.70$, $p < 0.001$).

La radioliation du YM-09151-2 aux récepteurs D₂ (voir tableau V) montre une augmentation significative de la radioliation chez les animaux dénervés ($F_{1,30} = 5.46$, $p < 0.03$). Il est intéressant de noter que la radioliation a été moindre dans le noyau accumbens par rapport au noyau caudé-putamen ($F_{1,30} = 14.50$, $p < 0.001$). Au niveau

de la substance noire on ne trouve guère une radioliation pour les récepteurs D_2 par comparaison aux trois autres noyaux ($F_{1,30} = 34.85$, $p < 0.001$). La relation entre la radioliation du NMDA et celle des récepteurs D_2 montre une hétérogénéité significative ($F_{1,26} = 18.90$, $p < 0.001$) entre les rats témoins ($b = -1.078$) et les rats dénervés ($b = -4.217$). On observe aussi une hétérogénéité significative des pentes de régression entre les différents noyaux des rats témoins et traités ($F_{7,20} = 6.26$, $p < 0.001$). La régression multiple est de 16.8% et est statistiquement significative ($F_{7,20} = 19.64$, $p < 0.001$). L'analyse de covariance montre une radioliation augmentée chez les rats dénervés ($F'_{1,20} = 48.22$, $p < 0.001$), une radioliation plus importante du caudé-putamen rostral par rapport au caudal ($F'_{1,20} = 8.60$, $p < 0.01$), une radioliation plus faible du noyau accumbens par rapport au caudé-putamen ($F'_{1,20} = 309.18$, $p < 0.001$) et une diminution importante de la liaison dans la substance noire ($F'_{1,20} = 115.28$, $p < 0.001$).

La radioliation de l'AMPA tritié aux récepteurs AMPA (voir tableau VI) ne varie pas de façon significative ($F_{1,32} = 0.23$, NS) entre les rats cérébrólésés et les rats témoins. La radioliation au niveau du noyau caudé-putamen est plus faible que celle du noyau accumbens ($F_{1,32} = 28.99$, $p < 0.001$). Par comparaison aux trois autres régions, la substance noire montre très peu de radioliation à l'AMPA ($F_{1,32} = 95.94$, $p < 0.001$). La relation entre la radioliation du NMDA et celle de l'AMPA est non-significative ($F_{1,29} = 0.09$, NS) et biologiquement insignifiante ($R^2 = 0.08\%$).

5.2 Radioliation des ligands au caudé-putamen rostral

5.2.1 Radioliation du MK-801 tritié

Les données de la radioliation du MK-801 tritié aux récepteurs NMDA du caudé-putamen rostral sont présentées au tableau VII. Aucune différence significative entre les six groupes de rats n'est observée ($F_{5,23} = 1.17$, NS). Les valeurs moyennes de ces groupes sont en effet similaires, de même que l'effet global des traitements. Aucune interaction entre les deux types de rats et les comparaisons des traitements ($F_{2,23} = 1.39$, NS) n'est observée.

5.2.2 Radioliation de l'AMPA tritié

La radioliation de l'AMPA tritié aux récepteurs AMPA est présentée au tableau VIII. Aucune différence significative entre les deux types de rats ($F_{1,23} < 0.03$, NS) ou entre les trois traitements ($F_{2,23} = 1.56$, NS) n'est retrouvée. Aucune interaction entre les deux types de rats et les comparaisons des traitements n'est observée ($F_{2,23} = 0.42$, NS).

L'étude de la relation entre la radioliation du récepteur NMDA et celle de l'AMPA ne montre pas une hétérogénéité des pentes de régression entre les rats témoins et les rats dénervés ($F_{1,21} = 0.06$, NS) ou entre les trois traitements ($F_{2,20} = 0.66$, NS). Cette absence d'hétérogénéité des pentes de régression au niveau des facteurs à l'étude est

confirmée au niveau des six groupes parallèles de rats ($F_{5,17} = 0.44$, NS). Les valeurs moyennes ajustées pour l'AMPA en utilisant une pente globale ($b = -0.969$) ne montrent pas de différence significative entre les rats témoins et les rats dénervés avec le 6-OHDA ($F'_{1,22} = 0.21$, NS). De façon similaire, aucune différence significative entre les traitements n'est observée ($F'_{2,22} = 1.24$, NS). Enfin, l'interaction entre les 2 types de rats et les traitements n'est pas significative ($F'_{2,22} = 0.82$, NS).

5.2.3 Radioliation du SCH 23390 tritié

Les valeurs moyennes de la radioliation du SCH 23390 tritié aux récepteurs D_1 sont présentées au tableau IXA . L'analyse de variance ne permet pas de démontrer une différence significative ($F_{1,23} = 2.46$, NS) entre les animaux témoins et les animaux dénervés. Aucune différence significative ($F_{2,23} = 0.19$, NS) entre le salin, le MK-801 ou le CPP n'est observée. L'interaction entre les deux types de rats et les comparaisons médicamenteuses n'est pas significative ($F_{2,23} = 0.11$, NS).

Lorsque la liaison du MK-801 sert de régresseur linéaire à la radioliation du SCH 23390 aux récepteurs D_1 , la comparaison des pentes de régression ne montre pas d'hétérogénéité entre les animaux témoins et les animaux dénervés ($F_{1,21} < 0.01$, NS). De plus, aucune hétérogénéité de régression n'est observée entre les trois traitements médicamenteux ($F_{2,20} = 0.88$, NS). Cette absence d'hétérogénéité des pentes de régression au niveau des facteurs à l'étude est confirmée au niveau des six groupes

parallèles de rats ($F_{5,17} = 0.75$, NS). Une pente commune ($b = -0.967$) fut donc utilisée pour l'ajustement de la radioliation des récepteurs D_1 . L'analyse de covariance permet de démontrer que les rats dénervés au 6-OHDA ont une radioliation diminuée ($F_{1,21} = 5.61$, $p < 0.03$).

Lorsque la liaison de l'AMPA tritié sert de régresseur linéaire à la liaison du SCH 23390 aux récepteurs D_1 (voir tableau IXB), la comparaison des pentes de régression ne montre pas d'hétérogénéité entre les animaux témoins et les animaux dénervés ($F_{1,21} = 0.03$, NS). De même, on n'observe pas une hétérogénéité de la régression entre les trois traitements ($F_{2,20} = 1.19$, NS). Cette absence d'hétérogénéité de la régression au niveau des facteurs à l'étude est confirmée au niveau des six groupes parallèles de rats ($F_{5,17} = 0.58$, NS). Une pente commune ($b = 0.365$) fut donc utilisée dans l'analyse de covariance. Les rats dénervés au 6-OHDA montrent une diminution non significative ($F'_{1,22} = 3.28$, < 0.09 , NS) de la radioliation aux récepteurs D_1 . Aucune influence des traitements n'est retrouvée ($F'_{2,22} = 1.14$, NS) et l'interaction entre les deux types de rats et les comparaisons des traitements n'est point significative ($F'_{2,22} = 0.04$, NS).

5.2.4 Radioliation du YM-09151-2 tritié

La radioliation de l'YM-09151-2 tritié aux récepteurs D_2 est présentée au tableau XA. Les rats dénervés montrent globalement une radioliation supérieure à celle des

rats témoins (718.9 et 594.4 respectivement), mais cette différence n'atteint pas le seuil critique de signification ($F_{1,22} = 2.26$, NS). Chez les rats témoins, l'administration de MK-801 ou de CPP entraîne, par comparaison au salin, une augmentation significative de la radioliasion du YM-09151-2 ($F_{1,22} = 5.95$, $p < 0.03$). Le MK-801 et le CPP montrent une puissance comparable chez les animaux témoins ($F_{1,22} = 1.34$, NS). Chez les rats dénervés, le MK-801 et le CPP ne diffèrent pas significativement du salin ($F_{1,22} = 0.19$, NS) et ont une puissance comparable entre eux ($F_{1,22} = 0.38$, NS).

Lorsqu'on établit la relation entre la radioliasion du NMDA et celle des récepteurs D_2 on observe que cette relation est positive ($b = 0.296$) pour les rats normaux et négative ($b = -4.474$) pour les rats dénervés. La différence entre ces pentes est significative ($F_{1,20} = 15.06$, $p < 0.01$). De plus, on note une hétérogénéité des pentes de régression entre les trois traitements expérimentaux. La pente obtenue pour les animaux traités au salin ($b = -4.697$) tend à se différencier ($F_{1,12} = 3.95$, $p < 0.07$) de celle des animaux traités au MK-801 ($b = -1.681$) et est significativement ($F_{1,13} = 7.19$, $p < 0.02$) moindre que celle des animaux traités au CPP ($b = 0.537$). Pour tenir compte de ces différences une analyse de covariance par régression multiple fut réalisée en utilisant six pentes différentes ($b_1 = -2.640$, $b_2 = -0.400$, $b_3 = 3.100$, $b_4 = -5.277$, $b_5 = -3.989$, $b_6 = -3.741$) correspondant aux six groupes expérimentaux respectivement. L'analyse de covariance met en évidence une interaction significative entre les deux types de rats et les deux comparaisons médicamenteuses ($F'_{2,16} = 7.52$, $p < 0.01$). Alors que la comparaison du MK-801 et du CPP ne varie pas significativement entre

les deux types d'animaux ($F'_{1,16} = 1.45, NS$), la comparaison de ces deux antagonistes au placebo diffère selon le type de rat ($F'_{1,16} = 13.74, p < 0.01$). En effet, chez l'animal témoin, le MK-801 ($Y' = 624.4$) et le CPP ($Y' = 795.8$) augmentent significativement ($F'_{1,16} = 17.49, p < 0.001$) la radioliation aux récepteurs D_2 par comparaison au salin ($Y' = 304.6$). Chez l'animal dénervé, la radioliation aux récepteurs D_2 n'est pas modifiée ($F'_{1,16} = 1.07, NS$) par comparaison au salin ($Y' = 646, Y' = 652.6$ et $Y' = 744.1$ pour le MK-801, le CPP et le salin respectivement).

Lorsque la radioliation de l'AMPA tritié sert de régresseur à celle de l'YM-09151-2, aucune hétérogénéité des pentes de régression n'est observée entre les deux types d'animaux ($F_{1,20} = 0.64, NS$), les trois traitements ($F_{2,19} = 0.19, NS$) et les six groupes parallèles d'animaux ($F_{5,16} = 0.26, NS$). Une pente commune ($b = 0.545$) fut donc utilisée dans l'analyse de covariance. Les valeurs moyennes ajustées obtenues sont présentées au tableau XB. L'interaction entre les comparaisons des traitements et les types de rats n'est point significative ($F'_{2,21} = 1.42, NS$). Aucune différence significative ($F'_{1,21} = 2.80, NS$) n'est observée entre les rats normaux et dénervés. Il en est de même pour les traitements ($F'_{2,21} = 1.48, NS$).

5.3 Radioliation des ligands au caudé-putamen caudal

5.3.1 Radioliation du MK-801 tritié

Les données de la radioliation aux récepteurs du caudé-putamen caudal sont

présentées au tableau XI. La radioliation du MK-801 tritié aux récepteurs NMDA ne montre pas de différence significative entre les six groupes de rats ($F_{5,23} = 0.50$, NS). Les valeurs moyennes de ces groupes sont en effet similaires de même que l'effet global des trois traitements ($F_{2,23} = 0.42$, NS) . Aucune interaction ($F_{2,23} = 0.61$, NS) entre les deux types de rats et les comparaisons des traitements n'est observée.

5.3.2 Radioliation de l'AMPA tritié

La radioliation de l'AMPA tritié aux récepteurs AMPA est présentée au tableau XII. Aucune différence significative entre les deux types de rats ($F_{1,23} = 0.65$, NS) ou entre les trois traitements ($F_{2,23} = 2.06$, NS) n'est observée. Aucune interaction entre les deux types de rats et les deux comparaisons des traitements n'est observée ($F_{2,23} = 0.40$, NS).

La relation entre la radioliation du récepteur NMDA et celle de l'AMPA n'est point hétérogène entre les deux types de rats ($F_{1,21} = 0.28$, NS) ou entre les trois traitements ($F_{2,20} = 0.52$, NS). Cette absence d'hétérogénéité des pentes de régression est confirmée au niveau des six groupes parallèles de rats ($F_{5,17} = 0.64$, NS). Une pente commune ($b = 0.073$) fut donc utilisée dans l'analyse de covariance. Les valeurs moyennes ajustées pour l'AMPA ne montrent pas de différence significative entre les rats normaux et les rats traités au 6-OHDA ($F'_{1,22} = 0.58$, NS). De façon similaire, aucune différence significative entre les trois traitements n'est observée ($F'_{2,22} = 1.92$,

NS). L'interaction entre les deux types de rats et les deux comparaisons des traitements n'est pas significative ($F'_{2,22} = 0.35$, NS).

5.3.3 Radioliation du SCH 23390 tritié

Les valeurs moyennes de la radioliation du SCH 23390 tritié aux récepteurs D_1 sont présentées au tableau XIII A. L'analyse de variance ne permet pas de démontrer une différence significative ($F_{1,23} = 0.04$, NS) entre les animaux témoins et les animaux traités au 6-OHDA. On n'observe pas non plus de différence significative ($F_{2,23} = 0.63$, NS) entre les trois traitements. Aucune interaction ($F_{2,23} = 0.12$, NS), entre les deux types de rats et les comparaisons médicamenteuses n'est observée.

L'analyse de régression simple entre la liaison aux récepteurs NMDA et la liaison aux récepteurs D_1 ne montre pas une hétérogénéité des pentes de régression entre les animaux témoins et les animaux dénervés au 6-OHDA ($F_{1,21} = 1.06$). Nous n'observons par ailleurs aucune hétérogénéité des pentes de régression entre les trois traitements à l'étude ($F_{2,20} = 0.48$, NS). Enfin, aucune hétérogénéité des pentes de régression entre les six groupes parallèles de rats n'est observée ($F_{5,17} = 0.99$, NS). De ce fait, une pente commune ($b = -0.282$) fut calculée et utilisée pour l'ajustement de la radioliation des récepteurs D_1 . L'analyse de covariance ne permet pas d'objectiver une différence significative entre les deux types de rats ($F'_{1,22} < 0.01$, NS) ou entre les trois médicaments ($F'_{2,22} = 0.94$, NS). L'interaction entre les deux types de rats et les deux

comparaisons des traitements n'est pas significative ($F'_{2,22} = 0.21$, NS).

La relation entre la liaison de l'AMPA tritié et celle du SCH 23390 aux récepteurs D_1 est présentée au tableau XIII B. On note que la comparaison des pentes de régression ne montre pas d'hétérogénéité entre les deux types d'animaux ($F_{1,21} = 1.09$, NS). De même, on n'observe pas d'hétérogénéité entre les pentes de régression des trois traitements ($F_{2,20} = 0.51$, NS) et entre celles des six groupes parallèles d'animaux ($F_{5,17} = 0.39$, NS). Une pente commune a donc été utilisée ($b = 0.383$) dans l'analyse de covariance. Aucune différence significative n'est observée entre les deux types de rats ($F'_{1,22} = 0.10$, NS). Au contraire, on observe une différence significative entre les trois traitements ($F'_{2,22} = 3.47$, $p < 0.05$). Cette différence s'explique du fait que, chez les rats dénervés, la densité des récepteurs D_1 sous l'effet du MK-801 et du CPP montre une réduction significative par rapport au salin ($F'_{1,22} = 4.81$, $p < 0.04$). En effet, chez les animaux témoins, cette différence n'atteint pas le seuil critique de signification ($F'_{1,22} = 1.52$, NS). Aucune interaction entre les deux types de rats et les deux comparaisons des traitements ($F'_{2,22} = 0.23$, NS) n'est toutefois observée.

5.3.4 Radioliation de l'YM-09151-2 tritié

La radioliation de l'YM-09151-2 tritié aux récepteurs D_2 est présentée au tableau XIVA. Les animaux dénervés au 6-OHDA montrent une radioliation supérieure à celle des rats témoins ($Y = 617$ et $Y = 477.8$ respectivement). Cependant cette différence

de radioliation n'atteint pas, à l'analyse de variance, le seuil critique de signification ($F_{1,22} = 3.17$, NS). Aucune différence significative entre les trois traitements n'est observée ($F_{2,22} = 1.79$, NS). Il n'y a pas d'interaction entre les deux types de rats et les deux comparaisons médicamenteuses ($F_{2,22} = 0.09$, NS).

Lorsqu'on établit la relation entre la radioliation du NMDA et celle des récepteurs D_2 il est intéressant de noter une hétérogénéité des pentes entre les deux types de rats ($F_{1,20} = 10.49$, $p < 0.01$). La pente observée pour les rats témoins est positive ($b = 0.279$) alors que celle des rats dénervés est négative ($b = -3.436$). Les pentes de régression des traitements montrent des différences voisines du seuil critique de signification ($F_{2,19} = 3.30$, $p < 0.06$). En effet, la pente du CPP ($b = 1.507$) diffère significativement ($F_{1,13} = 5.71$, $p < 0.04$) de celle du salin ($b = -2.495$). La présence d'une hétérogénéité des pentes de régression est confirmée au niveau des six groupes parallèles de rats ($F_{5,16} = 3.54$, $p < 0.03$). L'analyse de covariance fut donc établie en tenant compte d'une régression multiple avec six pentes différentes ($b_1 = -1.091$, $b_2 = -0.567$, $b_3 = 4.150$, $b_4 = -3.721$, $b_5 = -3.291$, $b_6 = -2.779$) correspondant aux six groupes expérimentaux respectivement. Les moyennes ajustées des rats dénervés montrent une radioliation plus élevée ($Y = 601.5$) que celle des rats témoins ($Y = 474.3$). Cette différence rejoint presque le seuil critique de signification ($F'_{1,16} = 4.12$, $p < 0.06$). Aucune différence significative n'est observée entre les trois traitements ($F'_{2,16} = 1.99$, NS). De plus, l'interaction entre les deux groupes de rats et les deux comparaisons des traitements n'est pas significative ($F'_{2,16} = 1.64$, NS).

Lorsque la radioliation de l'AMPA tritié sert de régresseur à celle de l'YM-09151-2, aucune hétérogénéité des pentes de régression n'est observée entre les deux types d'animaux ($F_{1,20} = 0.13$, NS), les trois traitements ($F_{2,19} = 1.82$, NS) ou entre les six groupes parallèles de rats ($F_{5,16} = 0.77$, NS). Une pente commune ($b = 0.748$) fut donc utilisée pour l'analyse de covariance. Les valeurs moyennes ajustées de la liaison de l'YM-09151-2 sont présentées au tableau XIVB. On n'observe aucune différence entre les deux types de rats ($F'_{1,21} = 2.48$, NS), ni entre les trois traitements médicamenteux ($F'_{2,21} = 0.76$, NS). De plus aucune interaction n'est observée ($F'_{2,21} = 0.34$, NS).

5.4 Radioliation des ligands à la substance noire

5.4.1 Radioliation du MK-801 tritié

Les données de la radioliation du MK-801 tritié aux récepteurs NMDA de la substance noire sont présentées au tableau XV. La radioliation du MK-801 ne montre pas de différence entre les deux types de rats ($F_{1,21} = 1.26$, NS). Une différence significative est retrouvée entre les traitements médicamenteux ($F_{2,21} = 4.03$, $p < 0.04$). Cependant les comparaisons des traitements diffèrent significativement ($F_{2,21} = 7.58$, $p < 0.01$) selon le type de rats entraînant une interaction. Nous n'observons chez les rats témoins, aucune différence significative ($F_{1,21} = 0.81$, NS) entre les deux antagonistes et le salin. Par contre, chez les animaux dénervés la différence entre la radioliation des antagonistes et celle du placebo est significative ($F_{1,21} = 21.18$, $p < 0.001$). Il faut aussi signaler que le MK-801 ne diffère pas du CPP que ce soit chez

les animaux témoins ($F_{1,21} = 0.08$, NS) ou chez les animaux neurologiquement atteints ($F_{1,21} = 0.77$, NS).

5.4.2 Radioliation de l'AMPA tritié

Les valeurs de la radioliation de l'AMPA tritié aux récepteurs AMPA sont présentées au tableau XVI. Les valeurs ne montrent pas de différence significative entre les deux types de rats ($F_{1,23} = 3.51$, $p < 0.08$) ou entre les trois traitements ($F_{2,22} = 1.78$, NS). Une interaction significative est observée entre les deux types de rats et la comparaison du salin au antagonistes ($F_{1,23} = 5.13$, $p < 0.04$). En effet, alors qu'ils ne montrent aucun effet chez les rats témoins ($F_{1,23} = 0.15$, NS), le MK-801 et le CPP augmentent, par rapport au salin, la radioliation de l'AMPA ($F_{1,23} = 7.49$, $p < 0.02$) chez les rats dénervés.

La relation entre la radioliation du récepteur NMDA et celle de l'AMPA montre une hétérogénéité significative ($F_{1,20} = 7.36$, $p < 0.02$) entre la pente de régression des rats témoins ($b = 0.313$) et celle des rats dénervés ($b = -2.124$). Par contre, on n'observe pas une hétérogénéité des pentes de régression entre les trois traitements ($F_{2,19} = 0.33$, NS) et entre les six groupes parallèles ($F_{5,16} = 1.62$, NS). L'analyse de covariance fut donc réalisée par régression multiple en tenant compte des deux pentes. Les valeurs ajustées observées pour l'AMPA montrent que les rats dénervés ont une radioliation aux récepteurs AMPA supérieure à celle des rats normaux ($F'_{1,20} = 5.30$, $p < 0.04$). On

n'observe pas une interaction significative ($F'_{2,20} = 0.29$, NS) entre les deux types de rats est les deux comparaisons médicamenteuses. Par comparaison au salin, le MK-801 et le CPP diminuent la radioliation de l'AMPA ($F'_{1,20} = 4.84$, $p < 0.04$) mais ne diffèrent pas entre eux ($F'_{1,20} = 0.12$, NS).

5.4.3 Radioliation du SCH 23390 tritié

Les données de la radioliation du SCH 23390 aux récepteurs D_1 sont présentées au tableau XVIIIA. Aucune différence de radioliation n'est observée ($F_{1,23} < 0.02$, NS) entre les rats témoins et les rats dénervés. Les comparaisons des traitements ne montrent pas d'interaction significative avec les deux types de rats ($F_{2,23} = 1.24$, NS). Par rapport au salin, le MK-801 et le CPP diminuent la radioliation au récepteur D_1 ($F_{1,23} = 5.74$ $p < 0.03$). Cette réduction est surtout évidente chez les rats témoins ($F_{1,23} = 5.70$ $p < 0.03$) alors que chez les rats dénervés cette diminution n'est pas significative ($F_{1,23} = 0.98$, NS).

La relation entre la radioliation du NMDA et celle des récepteurs D_1 montre une pente positive ($b = 2.011$) chez les rats témoins et une pente négative ($b = -0.827$) chez les rats dénervés. Cependant la différence de ces deux pentes n'atteint pas le seuil critique de signification ($F_{1,20} = 3.97$, $p < 0.06$). Comme une hétérogénéité des pentes de régression n'est pas observée entre les trois traitements ($F_{2,19} = 2.31$, NS) et entre les six groupes d'animaux ($F_{5,16} = 2.33$, NS), l'analyse de covariance fut réalisée en

utilisant une pente commune ($b = 1.169$). Les moyennes ajustées ne montrent pas une différence significative ($F'_{1,21} = 0.03$, NS) entre les rats témoins et les rats dénervés. L'interaction entre les deux types d'animaux et la comparaison des antagonistes au salin est significative ($F'_{1,21} = 4.56$, $p < 0.05$). En effet, le MK-801 et le CPP diminuent la radioliation aux récepteurs D_1 chez les rats témoins ($F'_{1,21} = 5.12$, $p < 0.04$), mais non chez les rats dénervés ($F'_{1,21} = 0.39$, NS).

La relation entre la radioliation aux récepteurs AMPA et celle aux récepteurs D_1 ne montre pas une hétérogénéité des pentes de régression entre les animaux témoins et les animaux traités au 6-OHDA ($F_{1,21} = 1.13$, NS). Nous n'observons par ailleurs aucune hétérogénéité des pentes de régression entre les trois traitements à l'étude ($F_{2,20} = 0.65$, NS). Enfin, aucune hétérogénéité des pentes n'est observée entre les six groupes parallèles de rats ($F_{5,17} = 1.40$, NS). Une pente commune ($b = 0.915$) fut donc utilisée pour l'ajustement de la radioliation des récepteurs D_1 . Les valeurs moyennes ajustées sont présentées au tableau XVIIIB. Les rats témoins ne diffèrent pas significativement ($F'_{1,22} = 1.60$, NS) des rats dénervés. On n'observe pas une interaction entre les deux types d'animaux et les deux comparaisons médicamenteuses ($F'_{2,22} = 0.66$, NS). Une différence significative entre les trois traitements ($F'_{2,22} = 7.81$, $p < 0.003$) est observée. Cette différence s'explique du fait que le MK-801 et le CPP, par comparaison au salin, diminuent significativement ($F'_{1,22} = 15.70$, $p < 0.001$) la radioliation du SCH 23390 aux récepteurs D_1 . Aucune différence de puissance n'est par contre observée entre ces deux antagonistes ($F'_{1,22} = 0.01$, NS).

5.4.4 Radioliation de l'YM-09151-2

Les valeurs de la radioliation de l'YM-09151-2 aux récepteurs D_2 sont présentées au tableau XVIIIA. Par comparaison aux rats témoins, les rats dénervés montrent une diminution significative de la radioliation aux récepteurs D_2 ($F_{1,23} = 49.97$, $p < 0.0001$). Aucune différence significative s'est démontrée entre les trois traitements ($F_{2,23} = 0.44$, NS) et les interactions entre les deux types de rats et les deux comparaisons médicamenteuses ne sont pas significatives ($F_{2,23} = 1.80$, NS).

La relation entre la radioliation du NMDA et celle des récepteurs D_2 est positive ($b = 0.352$) chez les rats témoins et négative chez les rats dénervés ($b = -0.014$). La différence entre ces pentes n'est cependant pas significative ($F_{1,20} = 1.22$, NS). On n'observe pas d'hétérogénéité des pentes de régression entre les trois traitements ($F_{2,19} = 0.63$, NS) et entre les six groupes parallèles de rats ($F_{5,16} = 0.45$, NS). L'analyse de covariance fut donc réalisée en tenant compte d'une pente commune ($b = 0.243$). Les rats cérébrésés montrent une diminution de la radioliation aux récepteurs D_2 ($F'_{1,21} = 53.79$, $p < 0.001$). L'interaction entre les deux types d'animaux et la comparaison des antagonistes au témoin est significative ($F'_{1,21} = 5.10$, < 0.04). En effet chez l'animal témoin, le MK-801 et le CPP ont tendance ($F'_{1,21} = 3.15$, $p < 0.09$) à diminuer la radioliation du YM-09151-2 alors que chez les rats dénervés l'effet est nul ou inverse.

Lorsque la radiolisation de l'AMPA tritié sert de régresseur à celle de l'YM-09151-2 aucune hétérogénéité des pentes de régression n'est observée entre les deux types d'animaux ($F_{1,21} = 0.56$, NS), les trois traitements ($F_{2,20} = 0.25$, NS) et les six groupes parallèles de rats ($F_{5,17} = 0.49$, NS). Une pente commune ($b = -0.004$) fut donc utilisée dans l'analyse de covariance. Les valeurs moyennes ajustées sont présentées au tableau XVIII B. Les valeurs ajustées par rapport à l'AMPA des rats dénervés sont plus faibles que celles des animaux témoins ($F'_{1,22} = 47.52$, $p < 0.001$). Aucune différence entre les trois traitements n'est observée ($F'_{2,22} = 0.41$, NS). Les interactions entre les deux types de rats et les deux comparaisons médicamenteuses ne sont pas significatives ($F'_{2,22} = 1.76$, NS).

5.5 Radiolisation des ligands au noyau accumbens

5.5.1 Radiolisation du MK-801 tritié

La radiolisation du MK-801 tritié aux récepteurs NMDA est présentée au tableau XIX. Les rats témoins et les rats dénervés montrent des valeurs moyennes similaires ($F_{1,22} = 0.03$, NS). Les interactions entre les deux types de rats et les comparaisons médicamenteuses ne sont pas significatives ($F_{2,22} = 1.37$, NS) et les trois traitements ne diffèrent pas entre eux ($F_{2,22} = 1.41$, NS).

5.5.2 Radioliation de l'AMPA

La radioliation de l'AMPA tritié aux récepteurs AMPA est présentée au tableau XX. Les rats dénervés montrent des valeurs moyennes similaires à celles des rats témoins ($F_{1,23} = 0.34$, NS). Les interactions entre les deux types de rats et les comparaisons médicamenteuses ne sont pas significatives ($F_{2,23} = 1.60$, NS) et aucune différence n'est démontrée entre les traitements ($F_{2,23} = 0.93$, NS)

La relation entre la radioliation du récepteur NMDA et celle de l'AMPA montre des pentes non hétérogènes entre les deux types de rats ($F_{1,20} = 0.11$, NS), les trois traitements ($F_{2,19} = 0.21$, NS), et entre les six groupes parallèles de rats ($F_{5,16} = 0.59$, NS). L'analyse de covariance fut donc réalisée avec une pente commune ($b = -1.317$). Les valeurs moyennes ajustées de la radioliation de l'AMPA ne montrent pas de différence significative entre les rats normaux et les rats dénervés ($F'_{1,21} = 0.30$, NS). Les interactions entre les deux types de rats et les comparaisons médicamenteuses ne sont pas significatives ($F'_{2,21} = 1.82$, NS) et aucune différence significative entre les trois traitements n'est observée ($F'_{2,21} = 0.71$, NS).

5.5.3 Radioliation du SCH 23390 tritié

Les valeurs de la radioliation du SCH 23390 tritié aux récepteurs D_1 sont présentées au tableau XXIA. Les rats dénervés ne montrent pas de différence

significative par rapport aux rats témoins ($F_{1,23}=0.58$, NS). Les interactions entre les deux types de rats et les comparaisons médicamenteuses ne sont pas significatives ($F_{2,23}=0.11$, NS) et les trois médicaments ne diffèrent pas entre eux ($F_{2,23}=0.12$, NS).

La relation entre la radioliation du NMDA et celle des récepteurs D_1 est négative ($b=-0.327$) chez les rats témoins et positive chez les rats dénervés ($b=0.202$) mais cette différence n'est pas significative ($F_{1,20}=0.34$, NS). Les pentes de régression ne diffèrent pas entre les trois traitements ($F_{2,19}=0.14$, NS) ni entre les six groupes de rats ($F_{5,16}=0.40$, NS). L'analyse de covariance fut donc réalisée avec une pente commune ($b=-0.021$). Les valeurs moyennes ajustées ne montrent pas de différence significative entre les deux types d'animaux ($F'_{1,21}=0.62$, NS). Les interactions entre les deux types d'animaux et les comparaisons médicamenteuses ne sont pas significatives ($F'_{2,21}=0.08$, NS) et aucune différence n'est observée entre les trois traitements ($F'_{2,21}=0.12$, NS).

La relation entre la radioliation de l'AMPA tritié et celle du SCH 23390 (voir tableau XXIB) ne montre pas une hétérogénéité des pentes de régression entre les deux types d'animaux ($F_{1,21}=0.44$, NS), les trois traitements ($F_{2,20}=1.64$, NS) et les six groupes parallèles de rats ($F_{5,17}=0.79$, NS). L'analyse de covariance fut donc réalisée en utilisant une pente commune ($b=0.264$). Aucune différence significative n'est retrouvée entre les rats témoins et les rats dénervés ($F'_{1,22}=1.81$, NS). Les interactions entre les deux types de rats et les deux comparaisons médicamenteuses

ne sont pas significatives ($F'_{2,22} = 1.54$, NS) et les trois traitements ne diffèrent pas entre eux ($F'_{2,22} = 0.45$, NS).

5.5.4 Radioliation de l'YM-09151-2 tritié

La radioliation de l'YM-09151-2 tritié aux récepteurs D_2 est présentée au tableau XXIIA. Les rats dénervés montrent des valeurs moyennes de radioliation supérieures à celles des rats témoins ($F_{1,23} = 4.83$, $p < 0.04$). Des interactions entre les deux types de rats et les comparaisons médicamenteuses sont observées ($F_{2,23} = 6.90$, $p < 0.01$). Chez les rats dénervés, le MK-801 augmente la liaison aux récepteurs D_2 par rapport au CPP ($F_{1,23} = 31.65$, $p < 0.001$) et au placebo en entraînant une différence significative ($F_{1,23} = 4.23$, $p < 0.05$) lorsque les deux antagonistes sont comparées globalement au témoin. Chez le rat normal, aucune différence médicamenteuse n'est observée.

La relation entre la radioliation du NMDA et celle des récepteurs D_2 montre une relation positive ($b = 0.780$) chez les rats témoins et négative ($b = -0.822$) chez les rats dénervés. La différence entre ces pentes est significative ($F_{1,20} = 5.198$, $p < 0.04$). Aucune hétérogénéité des pentes de régression n'est observée entre les trois traitements ($F_{2,19} = 0.41$, NS) ni entre les six groupes parallèles de rats ($F_{5,16} = 1.54$, NS). L'analyse de covariance fut donc réalisée avec une pente de régression ($b = 0.780$) pour les rats témoins et une pente différente ($b = -0.822$) pour les animaux

dénervés. En tenant compte des valeurs moyennes ajustées, la différence entre les deux types de rats subsiste ($F'_{1,20} = 4.67$, $p < 0.05$). Il en est de même de l'interaction entre les deux types de rats et la comparaison des traitements ($F'_{2,20} = 12.02$, $p < 0.001$). En effet seul chez l'animal dénervé le MK-801 montre par rapport au CPP une augmentation de la radioliation ($F'_{1,20} = 42.04$, $p < 0.001$).

Lorsque la radioliation de l'AMPA tritié sert de régresseur à celle de l'YM-09151-2 (voir tableau XXII B), on note que cette relation est négative ($b = -0.012$) chez les rats témoins et positive chez les rats dénervés ($b = 0.388$). La différence entre ces pentes est significative ($F'_{1,21} = 5.42$, $p < 0.03$). On observe aussi une hétérogénéité des pentes de régression entre les trois traitements ($F'_{2,20} = 4.25$, $p < 0.03$). L'analyse de covariance fut réalisée en tenant des six pentes de régression ($b_1 = 0.150$, $b_2 = -0.153$, $b_3 = 0.166$, $b_4 = 0.347$, $b_5 = -0.044$, $b_6 = 0.428$) une pour chaque groupe de rat. En tenant compte des différents ajustements, la différence entre les deux types d'animaux n'atteint pas le seuil critique de signification ($F'_{1,17} = 3.06$, NS). Une différence significative est retrouvée entre la comparaison du MK-801 et du CPP et les deux types d'animaux ($F'_{1,17} = 17.22$, $p < 0.001$). Seulement chez les rats dénervés, le MK-801 augmente la radioliation aux récepteurs D_2 ($F'_{1,17} = 49.94$, $p < 0.001$). Chez le rat témoin la différence entre le MK-801 et le CPP est non significative ($F'_{1,17} = 0.74$, NS). Enfin, ni chez le rat dénervé ($F'_{1,17} = 0.89$, NS), ni chez le rat témoin ($F'_{1,17} = 0.44$, NS) on ne trouve de différence globale entre l'effet mixte des deux antagonistes par rapport au salin.

Coefficients orthogonaux de comparaison entre les six groupes d'animaux

Tableau I
Modèle IA

	Rats témoins			Rats 6-OHDA		
	Salin	MK-801	CPP	Salin	MK-801	CPP
	N = 5	N = 5	N = 5	N = 5	N = 4	N = 5
Témoins vs 6-OHDA (A)	4	4	4	-4	-5	-4
MK-801 vs CPP (B ₁)	0	9	-8	0	-10	-9
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	19	-10	-10	19	-10	-10
A*B ₁	0	9	-10	0	-10	9
A*B ₂	17	-8	-8	-17	10	8
MK-801 vs CPP (A ₁)	0	4	-4	0	0	0
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	8	-4	-4	0	0	0
MK-801 vs CPP (A ₂)	0	0	0	0	5	-4
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0	0	0	18	-10	-10

Modèle IB

	Rats témoins			Rats 6-OHDA		
	Salin	MK-801	CPP	Salin	MK-801	CPP
	N = 4	N = 5	N = 5	N = 5	N = 4	N = 5
Témoins vs 6-OHDA (A)	5	4	4	-4	-5	-4
MK-801 vs CPP (B ₁)	0	9	-8	0	10	-9
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	19	-9	-9	19	-9	-9
A*B ₁	0	9	-10	0	-10	9
A*B ₂	85	-36	-36	-68	45	36
MK-801 vs CPP (A ₁)	0	4	-4	0	0	0
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	10	-4	-4	0	0	0
MK-801 vs CPP (A ₂)	0	0	0	0	5	-4
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0	0	0	18	-10	-10

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

Tableau IIA

Radioliation en fmol/mg de protéines des récepteurs du caudé putamen rostral					
Rats	Traitement	NMDA	D1	D2	AMPA
Témoin	Salin	238.92	331.62	-1	234.86
Témoin	Salin	208.28	409.00	516.84	277.30
Témoin	Salin	273.00	248.65	251.14	292.35
Témoin	Salin	228.31	350.21	319.96	247.82
Témoin	Salin	287.68	290.89	286.96	265.61
Témoin	MK-801	288.11	500.70	776.75	636.00
Témoin	MK-801	296.12	444.08	595.59	170.64
Témoin	MK-801	214.79	383.72	660.65	598.41
Témoin	MK-801	438.52	251.59	604.35	260.64
Témoin	MK-801	317.07	285.31	391.24	103.96
Témoin	CPP	194.00	260.23	485.86	134.76
Témoin	CPP	223.59	459.58	645.02	651.95
Témoin	CPP	263.02	495.29	1046.72	588.62
Témoin	CPP	302.07	312.23	899.25	195.31
Témoin	CPP	318.50	133.50	841.52	293.54
6-OHDA	Salin	239.66	411.50	939.23	402.48
6-OHDA	Salin	196.59	249.05	1062.00	149.33
6-OHDA	Salin	293.64	277.72	587.50	286.47
6-OHDA	Salin	356.48	198.16	254.01	267.26
6-OHDA	Salin	294.18	265.16	562.21	223.67
6-OHDA	MK-801	203.50	292.65	654.93	152.47
6-OHDA	MK-801	253.87	301.92	916.19	200.76
6-OHDA	MK-801	207.55	302.13	954.93	513.60
6-OHDA	MK-801	353.45	230.99	210.48	199.70
6-OHDA	CPP	205.69	330.76	691.83	528.82
6-OHDA	CPP	212.21	303.92	1031.28	632.52
6-OHDA	CPP	187.94	484.20	1024.18	464.57
6-OHDA	CPP	288.89	186.87	670.55	259.36
6-OHDA	CPP	249.56	116.31	505.17	261.81

-1: donnée manquante par perte de lame

Tableau IIB

Radioliation en fmol/mg de protéines des récepteurs du caudé putamen caudal					
Rats	Traitement	NMDA	D1	D2	AMPA
Témoin	Salin	276.67	276.10	-1	237.57
Témoin	Salin	207.64	261.28	538.17	240.88
Témoin	Salin	354.21	272.91	238.92	261.95
Témoin	Salin	269.66	244.56	379.56	215.27
Témoin	Salin	196.36	255.78	307.75	268.67
Témoin	MK-801	231.35	332.75	584.99	371.72
Témoin	MK-801	234.60	263.04	482.73	168.70
Témoin	MK-801	185.06	185.06	502.97	301.90
Témoin	MK-801	404.24	209.34	459.59	211.09
Témoin	MK-801	295.25	225.16	187.49	207.00
Témoin	CPP	157.00	236.42	386.61	88.21
Témoin	CPP	239.55	298.80	403.63	460.66
Témoin	CPP	305.51	321.15	1013.92	420.00
Témoin	CPP	335.29	182.57	710.86	201.01
Témoin	CPP	279.16	75.47	491.39	316.57
6-OHDA	Salin	234.21	391.00	634.14	308.15
6-OHDA	Salin	208.27	208.38	969.74	152.84
6-OHDA	Salin	305.41	297.56	523.36	245.56
6-OHDA	Salin	380.56	215.56	237.99	264.36
6-OHDA	Salin	286.98	238.63	432.34	172.05
6-OHDA	MK-801	191.94	199.98	621.00	187.79
6-OHDA	MK-801	183.96	235.36	716.53	314.56
6-OHDA	MK-801	202.05	278.55	746.83	455.87
6-OHDA	MK-801	316.67	206.21	277.04	218.34
6-OHDA	CPP	182.29	349.95	803.31	463.36
6-OHDA	CPP	264.32	241.89	857.62	531.45
6-OHDA	CPP	220.03	332.93	845.44	413.56
6-OHDA	CPP	258.63	173.38	547.73	241.45
6-OHDA	CPP	263.78	121.21	424.23	194.37

-1: donnée manquante par perte de lame

Tableau IIC

Radioliation en fmol/mg de protéines des récepteurs de la substance noire					
Rats	Traitement	NMDA	D1	D2	AMPA
Témoin	Salin	52.71	267.80	73.49	140.47
Témoin	Salin	56.87	178.68	55.83	62.11
Témoin	Salin	53.96	242.41	74.94	71.22
Témoin	Salin	-1	278.90	78.26	74.63
Témoin	Salin	92.50	212.44	80.75	90.17
Témoin	MK-801	52.28	74.09	48.50	69.61
Témoin	MK-801	50.92	85.02	49.40	76.41
Témoin	MK-801	81.54	195.44	41.13	107.30
Témoin	MK-801	92.54	193.21	84.92	84.13
Témoin	MK-801	92.08	244.01	68.78	79.91
Témoin	CPP	80.58	115.59	45.87	70.33
Témoin	CPP	54.18	173.40	63.26	70.77
Témoin	CPP	89.09	266.48	77.36	104.66
Témoin	CPP	77.70	205.60	68.92	70.26
Témoin	CPP	53.64	108.40	66.46	59.72
6-OHDA	Salin	102.86	230.44	43.73	121.97
6-OHDA	Salin	100.35	184.84	16.24	71.73
6-OHDA	Salin	110.91	211.25	31.35	55.21
6-OHDA	Salin	98.01	215.85	45.61	43.10
6-OHDA	Salin	106.85	199.52	35.35	59.94
6-OHDA	MK-801	54.84	171.15	29.67	105.79
6-OHDA	MK-801	47.24	185.90	40.89	162.53
6-OHDA	MK-801	51.14	225.64	35.93	159.59
6-OHDA	MK-801	78.87	219.38	38.42	114.68
6-OHDA	CPP	71.40	182.45	31.35	114.38
6-OHDA	CPP	41.52	196.36	37.25	169.41
6-OHDA	CPP	68.69	233.55	22.96	171.29
6-OHDA	CPP	81.24	121.72	37.86	50.15
6-OHDA	CPP	73.78	74.17	40.98	52

-1: donnée manquante par perte de lame

Tableau IID

Radioliation en fmol/mg de protéines des récepteurs du noyau accumbens					
Rats	Traitement	NMDA	D1	D2	AMPA
Témoin	Salin	183.86	241.96	240.66	415.01
Témoin	Salin	229.57	283.24	265.36	444.31
Témoin	Salin	-1	301.28	219.68	349.47
Témoin	Salin	235.75	300.38	241.59	320.43
Témoin	Salin	268.82	230.03	272.02	356.84
Témoin	MK-801	216.91	330.52	210.00	728.99
Témoin	MK-801	304.86	328.72	190.90	687.00
Témoin	MK-801	267.08	271.22	304.84	884.82
Témoin	MK-801	322.92	176.26	420.72	306.17
Témoin	MK-801	283.87	247.92	302.02	139.42
Témoin	CPP	208.42	203.73	230.88	199.43
Témoin	CPP	268.30	377.00	341.78	678.23
Témoin	CPP	223.52	402.00	307.69	801.90
Témoin	CPP	314.84	192.61	267.12	227.23
Témoin	CPP	208.03	169.17	179.00	342.41
6-OHDA	Salin	286.18	303.63	299.83	472.21
6-OHDA	Salin	251.09	195.04	151.61	270.47
6-OHDA	Salin	286.39	298.00	256.57	396.51
6-OHDA	Salin	273.03	313.49	294.19	460.36
6-OHDA	Salin	268.47	276.48	296.15	264.00
6-OHDA	MK-801	256.14	218.92	461.13	336.01
6-OHDA	MK-801	222.75	347.13	586.78	246.75
6-OHDA	MK-801	199.45	314.73	574.61	400.00
6-OHDA	MK-801	365.76	397.67	421.00	311.84
6-OHDA	CPP	206.94	393.35	219.95	664.89
6-OHDA	CPP	173.89	275.20	309.44	819.98
6-OHDA	CPP	247.83	480.20	349.04	571.09
6-OHDA	CPP	297.61	152.65	112.82	338.23
6-OHDA	CPP	213.36	149.00	101.98	354.64

-1: donnée manquante par perte de lame

Effets de la dénervation sur la radioliation des récepteurs NMDA au niveau des différentes régions étudiées

Tableau III

	CPR	CPC	SN	N.ACC	GLOBAL
TÉMOINS	247.2 ± 14.57	260.9 ± 28.39	64.0 ± 9.54	229.5 ± 17.48	206.4 ± 87.94
6-OHDA	276.1 ± 27.15	283.1 ± 30.00	103.8 ± 2.30	273.0 ± 6.53	234.0 ± 19.67
GLOBAL	261.7 ± 15.30	272.0 ± 19.80	86.1 ± 8.09	253.7 ± 11.01	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après la dénervation avec le 6-OHDA au niveau du CPR (caudé-putamen rostral), du CPC (caudé-putamen caudal), de la SN (substance noire) et du N.ACC (noyau accumbens).

Comparaisons à priori

	$F_{1,30}$	p
Normal vs 6-OHDA (A)	5.42	p < 0.03
CPR vs CPC (B ₁)	0.27	NS
CPR,CPC vs N.ACC (B ₂)	0.55	NS
CPR,CPC,N.ACC vs SN (B ₃)	109.45	p < 0.001
A * B ₁	0.03	NS
A * B ₂	0.16	NS
A * B ₃	0.03	NS

$F_{1,30}$: coefficients de Fisher à 30 degrés de liberté à la résiduelle.

CPR = caudé-putamen rostral, CPC = caudé-putamen caudal, SN = substance noire, N.ACC = noyau accumbens

Effets de la dénervation sur la radioliation des récepteurs D₁ au niveau des différentes régions étudiées

Tableau IV

	CPR	CPC	SN	N.ACC	GLOBAL
TÉMOINS	326.1 ± 27.13	262.1 ± 5.75	236.0 ± 18.35	271.4 ± 14.92	273.9 ± 11.25
6-OHDA	280.3 ± 35.48	270.2 ± 34.02	208.4 ± 7.69	277.3 ± 21.45	259.1 ± 14.15
GLOBAL	303.2 ± 22.39	266.2 ± 16.32	222.2 ± 10.45	274.4 ± 12.36	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après la dénervation avec le 6-OHDA au niveau du CPR (caudé-putamen rostral), du CPC (caudé-putamen caudal), de la SN (substance noire) et du N.ACC (noyau accumbens).

	CPR	CPC	SN	N.ACC	GLOBAL
TÉMOINS	334.7 ± 22.89	275.3 ± 13.03	173.8 ± 18.50	266.7 ± 17.47	267.3 ± 16.14
6-OHDA	298.5 ± 32.18	290.7 ± 32.46	169.9 ± 7.75	294.5 ± 23.33	263.4 ± 17.19
GLOBAL	316.6 ± 19.57	283.0 ± 16.69	171.6 ± 8.61	282.1 ± 15.03	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après la dénervation avec le 6-OHDA au niveau du CPR (caudé-putamen rostral), du CPC (caudé-putamen caudal), de la SN (substance noire) et du N.ACC (noyau accumbens).

Comparaisons à priori

	F _{1,32}	p	F' _{1,29}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	0.83	NS	<0.01	NS
CPR vs CPC (B ₁)	2.57	NS	2.17	NS
CPR,CPC vs N.ACC (B ₂)	0.27	NS	0.74	NS
CPR,CPC,N.ACC vs SN (B ₃)	9.81	p<0.004	39.70	p<0.001
A*B ₁	1.36	NS	1.28	NS
A*B ₂	0.38	NS	0.85	NS
A*B ₃	0.21	NS	0.03	NS

F_{1,32}: coefficients de Fisher à 32 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,29}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 29 degrés de liberté à la résiduelle.

CPR = caudé-putamen rostral, CPC = caudé-putamen caudal, SN = substance noire, N.ACC = noyau accumbens

Effets de la dénervation sur la radioliation des récepteurs D₂ au niveau des différentes régions étudiées

Tableau V

	CPR	CPC	SN	N.ACC	GLOBAL
TÉMOINS	343.7 ± 59.39	366.1 ± 64.14	72.7 ± 4.39	247.9 ± 9.42	256.8 ± 33.33
6-OHDA	681.0 ± 144.40	559.5 ± 121.39	34.5 ± 5.26	259.7 ± 28.13	383.7 ± 72.75
GLOBAL	531.1 ± 99.45	473.6 ± 77.03	53.6 ± 7.14	253.8 ± 14.12	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après la dénervation avec le 6-OHDA au niveau du CPR (caudé-putamen rostral), du CPC (caudé-putamen caudal), de la SN (substance noire) et du N.ACC (noyau accumbens).

	CPR	CPC	SN	N.ACC	GLOBAL
TÉMOINS	424.1 ± 33.36	407.6 ± 50.55	116.4 ± 4.60	251.3 ± 5.50	299.9 ± 35.17
6-OHDA	983.1 ± 17.88	798.5 ± 47.68	2.1 ± 5.22	88.9 ± 19.15	468.1 ± 99.15
GLOBAL	734.6 ± 99.59	624.8 ± 75.97	52.9 ± 20.35	161.1 ± 30.35	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après la dénervation avec le 6-OHDA au niveau du CPR (caudé-putamen rostral), du CPC (caudé-putamen caudal), de la SN (substance noire) et du N.ACC (noyau accumbens).

Comparaisons à priori

	F _{1,30}	p	F' _{1,20}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	5.46	p < 0.03	48.22	p < 0.0001
CPR vs CPC (B ₁)	0.40	NS	8.60	p < 0.01
CPR,CPC vs N.ACC (B ₂)	14.50	p < 0.001	309.18	p < 0.0001
CPR,CPC,N.ACC vs SN (B ₃)	34.85	p < 0.0001	266.43	p < 0.0001
A*B ₁	0.98	NS	7.82	p < 0.02
A*B ₂	3.17	p < 0.09, NS	115.28	p < 0.0001
A*B ₃	2.94	NS	45.32	p < 0.0001

F_{1,30}: coefficients de Fisher à 30 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,20}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 20 degrés de liberté à la résiduelle.

CPR = caudé-putamen rostral, CPC = caudé-putamen caudal, SN = substance noire, N.ACC = noyau accumbens

Effets de la dénervation sur la radioliation des récepteurs AMPA au niveau des différentes régions étudiées

Tableau VI

	CPR	CPC	SN	N.ACC	GLOBAL
TÉMOINS	263.6 ± 10.23	244.9 ± 21.23	87.7 ± 13.94	377.2 ± 22.74	243.3 ± 24.65
6-OHDA	265.8 ± 41.50	228.6 ± 29.01	70.4 ± 13.69	372.7 ± 44.96	234.4 ± 29.50
GLOBAL	264.7 ± 20.15	236.7 ± 14.64	79.6 ± 9.65	375.0 ± 23.76	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après la dénervation avec le 6-OHDA au niveau du CPR (caudé-putamen rostral), du CPC (caudé-putamen caudal), de la SN (substance noire) et du N.ACC (noyau accumbens).

Comparaisons à priori

	$F_{1,32}$	p
Normal vs 6-OHDA (A)	0.23	NS
CPR vs CPC (B_1)	1.10	NS
CPR,CPC vs N.ACC (B_2)	28.99	p < 0.0001
CPR,CPC,N.ACC vs SN (B_3)	95.94	p < 0.0001
A * B_1	0.12	NS
A * B_2	< 0.01	NS
A * B_3	0.07	NS

$F_{1,32}$: coefficients de Fisher à 32 degrés de liberté à la résiduelle.

CPR = caudé-putamen rostral, CPC = caudé-putamen caudal, SN = substance noire, N.ACC = noyau accumbens

**Radioliation du [3H] MK-801 aux récepteurs NMDA
du noyau caudé-putamen rostral**

Tableau VII

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	247.2 ± 14.57	310.9 ± 36.26	260.2 ± 23.33	272.8 ± 15.85
RATS 6-OHDA	276.1 ± 27.15	254.6 ± 34.88	228.9 ± 18.06	253.0 ± 15.09
GLOBAL	261.7 ± 15.30	285.9 ± 25.81	244.5 ± 14.86	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, MK-801 ou au CPP.

Comparaisons à priori

	$F_{1,23}$	p
Normal vs 6-OHDA (A)	0.82	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	2.34	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	0.01	NS
A * B ₁	0.21	NS
A * B ₂	2.49	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.62	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	2.10	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.73	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	1.91	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	1.46	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.44	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	1.23	NS

$F_{1,23}$: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.
A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] AMPA aux récepteurs AMPA
du noyau caudé-putamen rostral
Tableau VIII**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	263.6 ± 10.23	353.9 ± 110.48	372.8 ± 104.63	330.1 ± 48.84
RATS 6-OHDA	265.8 ± 41.50	266.6 ± 83.09	429.4 ± 73.95	324.5 ± 41.43
GLOBAL	264.7 ± 20.15	315.1 ± 69.11	401.1 ± 61.13	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	248.0 ± 19.60	400.1 ± 97.47	369.9 ± 104.34	339.3 ± 47.82
RATS 6-OHDA	278.3 ± 52.94	258.2 ± 77.79	396.1 ± 61.31	314.6 ± 37.53
GLOBAL	263.2 ± 27.08	337.0 ± 65.34	383.0 ± 57.22	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	$F_{1,23}$	p	$F'_{1,22}$	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	<0.03	NS	0.21	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	1.27	NS	0.43	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	1.99	NS	2.24	NS
A*B ₁	0.69	NS	1.02	NS
A*B ₂	0.02	NS	0.43	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	<0.01	NS	0.08	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.56	NS	1.59	NS
Normal vs -OHDA (CPP)	0.27	NS	0.06	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.03	NS	0.08	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	1.10	NS	2.22	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	1.96	NS	0.36	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.89	NS	0.39	NS

$F_{1,23}$: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

$F'_{1,22}$: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] SCH 23390 aux récepteurs D₁
du noyau caudé-putamen rostral
Tableau IXA**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	326.1 ± 27.13	373.1 ± 46.85	332.2 ± 66.29	343.8 ± 27.00
RATS 6-OHDA	280.3 ± 35.48	281.9 ± 17.12	284.4 ± 63.33	282.2 ± 24.47
GLOBAL	303.2 ± 22.39	332.6 ± 30.25	308.3 ± 43.95	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	310.6 ± 15.59	419.1 ± 37.30	329.2 ± 61.29	353.0 ± 25.96
RATS 6-OHDA	292.7 ± 32.50	273.5 ± 19.36	251.1 ± 49.88	272.4 ± 20.93
GLOBAL	301.6 ± 17.25	354.4 ± 33.22	290.2 ± 39.46	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F _{1,23}	p	F' _{1,22}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	2.46	NS	5.61	<0.03
MK-801 vs CPP (B ₁)	0.23	NS	2.23	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	0.16	NS	0.28	NS
A*B ₁	0.15	NS	0.54	NS
A*B ₂	0.06	NS	1.56	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.47	NS	0.10	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	1.66	NS	5.76	<0.03
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.51	NS	1.83	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.38	NS	2.43	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	0.21	NS	1.62	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	<0.01	NS	0.14	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	<0.01	NS	0.39	NS

F_{1,23}: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,22}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

Radioliation du [3H] du SCH 23390 aux récepteurs D₁ du noyau caudé-putamen rostral ajustée par l'AMPA

Tableau IXB

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	349.4 ± 28.50	363.4 ± 40.91	315.6 ± 44.05	342.8 ± 21.22
RATS 6-OHDA	302.8 ± 26.15	304.1 ± 29.27	247.2 ± 50.36	283.3 ± 21.59
GLOBAL	326.1 ± 19.82	337.9 ± 26.76	281.4 ± 33.54	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport à l'AMPA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F' _{1,22}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	3.28	<0.09, NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	2.00	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	0.30	NS
A * B ₁	0.02	NS
A * B ₂	0.04	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.73	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	1.05	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	1.58	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.77	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	0.04	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.97	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.40	NS

F'_{1,22}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation de l'AMPA à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] YM-09151-2 aux récepteurs D₂
du noyau caudé-putamen rostral
Tableau XA**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	343.7 ± 59.40	605.7 ± 62.60	783.7 ± 98.44	594.4 ± 64.01
RATS 6-OHDA	681.0 ± 144.40	684.1 ± 171.36	784.6 ± 104.39	718.9 ± 74.90
GLOBAL	531.1 ± 99.45	640.6 ± 78.57	784.1 ± 67.64	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	304.6 ± 33.36	624.4 ± 60.89	795.8 ± 66.78	594.3 ± 62.90
RATS 6-OHDA	744.1 ± 17.88	646.0 ± 100.01	652.6 ± 79.59	683.4 ± 39.35
GLOBAL	548.7 ± 78.97	634.0 ± 52.07	724.2 ± 54.49	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F _{1,22}	p	F' _{1,16}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	2.26	NS	2.89	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	1.60	NS	1.28	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	3.53	<0.08, NS	4.01	<0.07, NS
A*B ₁	0.16	NS	1.45	NS
A*B ₂	2.14	NS	13.74	≤0.002
Normal vs 6-OHDA (Salin)	4.27	<0.05	15.98	<0.002
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.23	NS	0.40	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	<0.01	NS	1.91	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	1.34	NS	2.73	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	5.95	<0.03	17.49	<0.001
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.38	NS	<0.01	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.19	NS	1.07	NS

F_{1,22}: coefficients de Fisher à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,16}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 16 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

Radioliation du [3H] YM-09151-2 aux récepteurs D₂ du noyau caudé-putamen rostral ajustée par l'AMPA

Tableau XB

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	376.4 ± 59.63	593.1 ± 33.96	760.7 ± 97.28	591.0 ± 56.61
RATS 6-OHDA	717.0 ± 147.35	719.8 ± 153.55	732.2 ± 79.06	722.3 ± 68.02
GLOBAL	565.3 ± 100.96	649.1 ± 68.81	745.7 ± 68.02	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport à l'AMPA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F' _{1,21}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	2.80	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	0.77	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	2.12	NS
A*B ₁	0.58	NS
A*B ₂	2.33	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	4.92	<0.04
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.68	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.40	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	1.35	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	4.94	<0.04
MK-801 vs CPP (A ₂)	<0.01	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	<0.01	NS

F'_{1,21}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation de l'AMPA à 21 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] MK-801 aux récepteurs NMDA
du noyau caudé-putamen caudal
Tableau XI**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	260.9 ± 28.32	270.1 ± 37.83	263.3 ± 30.89	264.8 ± 17.45
RATS 6-OHDA	283.1 ± 30.00	223.7 ± 31.23	237.8 ± 16.14	249.9 ± 15.53
GLOBAL	272.0 ± 19.80	249.5 ± 25.03	250.6 ± 16.97	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

Comparaisons à priori

	$F_{1,23}$	p
Normal vs 6-OHDA (A)	0.46	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	<0.01	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	0.74	NS
A*B ₁	< 0.01	NS
A*B ₂	1.24	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.29	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	1.12	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.38	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.03	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	0.03	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.10	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	1.99	NS

$F_{1,23}$: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.
A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] AMPA aux récepteurs AMPA
du noyau caudé-putamen caudal**

Tableau XII

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	244.9 ± 9.50	252.1 ± 37.05	297.3 ± 68.96	264.7 ± 25.11
RATS 6-OHDA	228.6 ± 29.01	294.1 ± 60.30	368.8 ± 64.82	297.4 ± 32.63
GLOBAL	236.7 ± 14.64	270.8 ± 32.28	333.0 ± 46.18	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	245.1 ± 9.68	253.0 ± 35.90	297.7 ± 69.89	265.3 ± 25.20
RATS6-OHDA	230.5 ± 29.77	291.7 ± 59.53	367.4 ± 64.33	296.8 ± 32.31
GLOBAL	237.8 ± 14.96	270.2 ± 31.54	332.5 ± 46.26	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	$F_{1,23}$	p	$F'_{1,22}$	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	0.65	NS	0.58	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	1.62	NS	1.56	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	2.50	NS	2.28	NS
A*B ₁	0.09	NS	0.09	NS
A*B ₂	0.71	NS	0.60	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.06	NS	0.04	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.34	NS	0.27	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	1.09	NS	1.00	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.44	NS	0.41	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	0.25	NS	0.25	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	1.06	NS	1.05	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	3.15	<0.09, NS	2.81	NS

$F_{1,23}$: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

$F'_{1,22}$: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] SCH 23390 aux récepteurs D₁
du noyau caudé-putamen caudal
Tableau XIII A**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	262.1 ± 5.75	243.1 ± 25.75	222.9 ± 44.14	242.7 ± 16.44
RATS 6-OHDA	270.2 ± 34.02	230.0 ± 17.92	243.9 ± 44.27	249.3 ± 19.62
GLOBAL	266.2 ± 16.32	237.3 ± 15.59	233.4 ± 29.68	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	263.1 ± 11.84	246.6 ± 25.65	224.5 ± 43.61	244.7 ± 16.58
RATS 6-OHDA	277.4 ± 32.50	220.4 ± 16.74	238.3 ± 40.46	247.2 ± 18.90
GLOBAL	270.2 ± 16.48	235.0 ± 15.83	231.4 ± 28.14	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F _{1,23}	p	F' _{1,22}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	0.04	NS	<0.01	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	<0.01	NS	<0.01	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	1.21	NS	1.79	NS
A*B ₁	0.28	NS	0.37	NS
A*B ₂	<0.01	NS	0.14	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.04	NS	0.10	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.07	NS	0.30	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.21	NS	0.09	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.20	NS	0.24	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	0.55	NS	0.50	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.08	NS	0.14	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.66	NS	1.41	NS

F_{1,23}: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,22}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

Radioliation du [3H] SCH 23390 aux récepteurs D₁ du noyau caudé-putamen caudal ajustée par l'AMPA

Tableau XIII B

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	275.8 ± 5.38	254.0 ± 23.33	216.4 ± 42.17	248.7 ± 16.34
RATS 6-OHDA	290.1 ± 26.86	224.8 ± 5.25	210.0 ± 29.80	242.9 ± 16.64
GLOBAL	283.0 ± 13.13	241.0 ± 13.49	213.2 ± 24.36	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport à l'AMPA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F' _{1,22}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	0.10	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	0.97	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	5.80	<0.03
A*B ₁	0.18	NS
A*B ₂	0.46	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.14	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.52	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.03	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.97	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	1.52	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.13	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	4.81	<0.04

F'_{1,22}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation de l'AMPA à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] YM-09151-2 aux récepteurs D₂
du noyau caudé-putamen caudal
Tableau XIVA**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	366.1 ± 64.14	443.6 ± 67.42	601.3 ± 118.22	477.8 ± 55.06
RATS 6-OHDA	559.5 ± 121.39	590.4 ± 107.82	695.7 ± 88.26	617.0 ± 59.32
GLOBAL	473.6 ± 77.03	508.8 ± 62.17	648.5 ± 71.30	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	366.1 ± 50.55	451.0 ± 63.92	584.2 ± 84.49	474.3 ± 44.79
RATS 6-OHDA	656.8 ± 47.68	480.9 ± 32.66	642.5 ± 76.02	601.5 ± 37.49
GLOBAL	527.6 ± 60.55	464.3 ± 36.61	613.4 ± 54.45	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F _{1,22}	p	F' _{1,16}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	3.17	<0.09,NS	4.12	<0.06,NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	1.98	NS	3.96	<0.07,NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	1.57	NS	0.05	NS
A*B ₁	0.07	NS	<0.02	NS
A*B ₂	0.14	NS	3.23	<0.09,NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	1.81	NS	7.00	<0.02
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	1.04	NS	0.07	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.49	NS	0.32	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	1.36	NS	1.65	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	1.52	NS	2.44	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.54	NS	2.17	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.56	NS	0.89	NS

F_{1,22}: coefficients de Fisher à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,16}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 16 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] YM-09151-2 aux récepteurs D₂ du noyau caudé-putamen caudal
ajustée par l'AMPA**

Tableau XIVB

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	392.6 ± 69.10	466.0 ± 57.06	589.9 ± 113.38	489.2 ± 50.83
RATS 6-OHDA	599.5 ± 132.12	581.3 ± 87.34	630.7 ± 44.23	605.5 ± 51.65
GLOBAL	507.5 ± 83.47	517.2 ± 50.86	610.3 ± 57.77	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport à l'AMPA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F' _{1,21}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	2.47	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	0.96	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	0.51	NS
A * B ₁	0.16	NS
A * B ₂	0.55	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	2.33	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.72	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.10	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.94	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	1.28	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.13	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	<0.01	NS

F'_{1,21}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation de l'AMPA à 21 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] MK-801 aux récepteurs NMDA
de la substance noire
Tableau XV**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	64.0 ± 9.54	73.9 ± 9.31	71.0 ± 7.24	70.0 ± 4.74
RATS 6-OHDA	103.8 ± 2.30	58.0 ± 7.12	67.3 ± 6.78	77.7 ± 6.26
GLOBAL	86.1 ± 8.09	66.8 ± 6.35	69.2 ± 4.72	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

Comparaisons à priori

	$F_{1,21}$	p
Normal vs 6-OHDA (A)	1.26	NS
MK-801 vs CPP (B_1)	0.13	NS
Salin vs MK-801, CPP (B_2)	7.95	<0.01
A * B_1	0.54	NS
A * B_2	14.60	0.001
Normal vs 6-OHDA (Salin)	14.06	<0.01
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	2.23	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.14	NS
MK-801 vs CPP (A_1)	0.08	NS
Salin vs MK-801, CPP (A_1)	0.81	NS
MK-801 vs CPP (A_2)	0.77	NS
Salin vs MK-801, CPP (A_2)	21.18	<0.001

$F_{1,21}$: coefficients de Fisher à 21 degrés de liberté à la résiduelle.

A_1 = rats témoins; A_2 = rats dénervés

**Radioliation du [3H] AMPA aux récepteurs AMPA
de la substance noire
Tableau XVI**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	87.7 ± 13.94	83.5 ± 6.42	75.1 ± 7.66	82.1 ± 5.48
RATS 6-OHDA	70.4 ± 13.69	135.6 ± 14.80	111.4 ± 26.68	103.7 ± 12.96
GLOBAL	79.1 ± 9.65	106.7 ± 11.49	93.3 ± 14.42	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport à l'AMPA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	94.1 ± 18.01	83.5 ± 5.58	76.0 ± 6.24	83.8 ± 5.75
RATS 6-OHDA	133.9 ± 14.28	102.0 ± 12.87	97.6 ± 18.95	111.8 ± 9.69
GLOBAL	116.2 ± 12.64	91.7 ± 6.84	86.8 ± 10.07	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	$F_{1,23}$	p	$F'_{1,20}$	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	3.51	<0.08, NS	5.30	<0.04
MK-801 vs CPP (B ₁)	0.76	NS	0.12	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	2.41	NS	4.84	<0.04
A*B ₁	0.09	NS	0.04	NS
A*B ₂	5.13	<0.04	0.55	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.65	NS	3.81	<0.07
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	5.25	<0.03	0.82	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	2.86	NS	1.25	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.15	NS	0.15	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	0.20	NS	0.63	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	1.13	NS	0.05	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	7.49	<0.02	4.11	<0.06, NS

$F_{1,23}$: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

$F'_{1,20}$: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 20 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] SCH 23390 aux récepteurs D₁
de la substance noire
Tableau XVIII**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	236.0 ± 18.35	158.4 ± 33.47	173.9 ± 29.38	189.4 ± 17.36
RATS 6-OHDA	208.4 ± 7.69	200.5 ± 13.11	161.7 ± 28.33	189.4 ± 11.82
GLOBAL	222.2 ± 10.45	177.1 ± 19.87	167.8 ± 19.35	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	236.9 ± 25.05	158.3 ± 23.19	177.2 ± 25.41	187.5 ± 15.85
RATS 6-OHDA	173.4 ± 8.07	219.0 ± 12.22	169.3 ± 32.86	185.0 ± 13.10
GLOBAL	201.6 ± 15.72	185.3 ± 16.97	173.2 ± 19.63	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F _{1,23}	p	F' _{1,21}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	<0.02	NS	0.03	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	0.19	NS	0.34	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	5.74	<0.03	1.18	NS
A*B ₁	1.10	NS	1.82	NS
A*B ₂	1.04	NS	4.56	<0.05
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.67	NS	3.36	<0.08, NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	1.38	NS	3.08	<0.10, NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.13	NS	0.06	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.21	NS	0.33	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	5.70	<0.03	5.12	<0.04
MK-801 vs CPP (A ₂)	1.18	NS	2.07	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.98	NS	0.39	NS

F_{1,23}: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,21}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 21 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

Radioliation du [3H] SCH 23390 aux récepteurs D₁ de la substance noire ajustée par l'AMPA

Tableau XVIIIB

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	240.5 ± 16.67	166.6 ± 30.75	189.8 ± 23.63	199.0 ± 15.41
RATS 6-OHDA	228.6 ± 11.35	161.1 ± 15.81	144.3 ± 10.76	179.2 ± 12.29
GLOBAL	234.5 ± 9.71	164.2 ± 17.47	167.1 ± 14.39	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport à l'AMPA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F' _{1,22}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	1.60	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	<0.01	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	15.70	<0.001
A*B ₁	1.11	NS
A*B ₂	0.13	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.18	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.03	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	2.61	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.68	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	6.52	<0.02
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.31	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	9.60	<0.01

F'_{1,22}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation de l'AMPA à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] YM-09151-2 aux récepteurs D₂
de la substance noire
Tableau XVIII**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	72.7 ± 4.39	58.5 ± 8.03	64.4 ± 5.18	65.2 ± 3.60
RATS 6-OHDA	34.5 ± 5.26	36.2 ± 2.41	34.1 ± 3.19	34.8 ± 2.14
GLOBAL	53.6 ± 7.14	48.6 ± 5.85	49.2 ± 5.81	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	73.6 ± 4.62	58.5 ± 6.78	65.1 ± 5.32	65.2 ± 3.51
RATS 6-OHDA	27.2 ± 5.36	40.1 ± 2.84	35.7 ± 3.63	33.9 ± 2.70
GLOBAL	47.8 ± 8.84	50.3 ± 4.96	50.4 ± 5.76	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

	F _{1,23}	p	F' _{1,21}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	49.97	<0.001	53.79	<0.001
MK-801 vs CPP (B ₁)	<0.03	NS	<0.01	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	1.06	NS	0.30	NS
A*B ₁	1.11	NS	1.75	NS
A*B ₂	2.33	NS	5.10	<0.04
Normal vs 6-OHDA (Salin)	27.63	<0.001	37.71	<0.001
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	8.33	<0.01	5.95	<0.03
Normal vs 6-OHDA (CPP)	17.38	<0.001	16.97	<0.001
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.64	NS	0.83	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	3.16	<0.09, NS	3.15	<0.09
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.08	NS	0.34	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	<0.01	NS	2.76	NS

F_{1,23}: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,21}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 21 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] YM-09151-2 aux récepteurs D₂
de la substance noire ajustée par l'AMPA**

Tableau XVIII B

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	72.6 ± 4.41	58.5 ± 8.02	64.3 ± 5.20	65.2 ± 3.60
RATS 6-OHDA	34.4 ± 5.26	36.4 ± 2.44	34.2 ± 3.12	34.9 ± 2.14
GLOBAL	53.5 ± 7.15	48.7 ± 5.83	49.2 ± 5.78	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport à l'AMPA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 et au CPP.

Comparaisons à priori

	F' _{1,22}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	47.52	<0.001
MK-801 vs CPP (B ₁)	<0.01	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	0.98	NS
A*B ₁	1.06	NS
A*B ₂	2.30	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	26.52	<0.001
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	7.88	<0.01
Normal vs 6-OHDA (CPP)	16.47	<0.001
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.61	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	3.04	<0.10, NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.08	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	<0.02	NS

F'_{1,22}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation de l'AMPA à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] MK-801 aux récepteurs NMDA
du noyau accumbens**

Tableau XIX

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	229.5 ± 17.48	279.1 ± 18.19	244.6 ± 20.72	252.6 ± 11.68
RATS 6-OHDA	273.0 ± 6.53	261.0 ± 36.80	227.9 ± 21.01	253.5 ± 13.12
GLOBAL	253.7 ± 11.01	271.1 ± 18.10	236.3 ± 14.18	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

Comparaisons à priori

	$F_{1,22}$	p
Normal vs 6-OHDA (A)	0.03	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	2.81	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	<0.01	NS
A*B ₁	<0.01	NS
A*B ₂	2.74	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	2.07	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.36	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.34	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	1.46	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	1.47	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	1.20	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	1.46	NS

$F_{1,22}$: coefficients de Fisher à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H]AMPA aux récepteurs AMPA
du noyau accumbens
Tableau XX**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	377.2 ± 22.74	549.3 ± 139.81	449.8 ± 122.46	458.8 ± 60.78
RATS 6-OHDA	372.7 ± 44.96	323.7 ± 31.67	549.8 ± 92.07	421.9 ± 44.13
GLOBAL	375.0 ± 23.76	449.0 ± 84.66	499.8 ± 74.12	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	353.1 ± 26.08	583.6 ± 130.10	438.7 ± 122.99	466.0 ± 65.17
RATS 6-OHDA	399.0 ± 51.67	334.1 ± 51.77	516.7 ± 74.10	422.5 ± 38.78
GLOBAL	378.6 ± 30.33	472.7 ± 84.08	477.7 ± 68.92	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

Comparaisons à priori

	$F_{1,23}$	p	$F'_{1,21}$	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	0.34	NS	0.31	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	0.42	NS	0.02	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	1.66	NS	1.42	NS
A*B ₁	2.86	NS	2.94	NS
A*B ₂	0.13	NS	0.67	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	<0.01	NS	0.12	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	2.82	NS	3.44	<0.08, NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.62	NS	0.38	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.62	NS	1.30	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	1.24	NS	1.77	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	2.83	NS	1.84	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.47	NS	0.11	NS

$F_{1,23}$: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

$F'_{1,21}$: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 21 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] SCH 23390 aux récepteurs D₁
du noyau accumbens
Tableau XXIA**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	271.4 ± 14.92	270.9 ± 28.62	268.9 ± 49.71	270.4 ± 18.29
RATS 6-OHDA	277.3 ± 21.45	319.6 ± 37.65	290.1 ± 65.51	294.0 ± 25.26
GLOBAL	274.4 ± 12.36	292.6 ± 23.17	279.5 ± 38.92	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	263.41 ± 16.66	271.5 ± 28.39	268.7 ± 49.72	268.2 ± 19.48
RATS 6-OHDA	277.7 ± 21.56	319.8 ± 38.02	289.6 ± 65.43	294.0 ± 25.28
GLOBAL	271.4 ± 13.48	292.9 ± 23.17	279.1 ± 38.89	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

Comparaisons à priori

	F _{1,23}	p	F' _{1,21}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	0.58	NS	0.62	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	0.11	NS	0.11	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	0.11	NS	0.14	NS
A * B ₁	0.07	NS	0.07	NS
A * B ₂	0.16	NS	0.08	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.01	NS	0.05	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	0.66	NS	0.60	NS
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.14	NS	0.13	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	<0.01	NS	<0.01	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	<0.01	NS	0.01	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	0.24	NS	0.24	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.27	NS	0.24	NS

F_{1,23}: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,21}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 21 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

Radioliation du [3H] SCH 23390 aux récepteurs D₁ du noyau accumbens ajustée par l'AMPA

Tableau XXIB

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	288.2 ± 17.60	242.4 ± 28.7	266.6 ± 21.59	265.7 ± 13.34
RATS 6-OHDA	295.3 ± 14.51	350.6 ± 41.14	261.4 ± 55.44	299.0 ± 23.88
GLOBAL	291.8 ± 10.82	290.5 ± 29.55	264.0 ± 28.06	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au AMPA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

Comparaisons à priori

	F' _{1,22}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	1.81	NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	0.76	NS
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	0.28	NS
A*B ₁	2.39	NS
A*B ₂	0.54	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.02	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	4.85	<0.04
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.01	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.27	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	0.71	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	3.29	<0.08, NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.02	NS

F'_{1,22}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation de l'AMPA à 22 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁=rats témoins; A₂=rats dénervés

**Radioliation du [3H] YM-09151-2 aux récepteurs D₂
du noyau accumbens
Tableau XXIIA**

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	247.9 ± 9.42	285.7 ± 40.98	265.3 ± 28.53	266.3 ± 16.22
RATS 6-OHDA	259.7 ± 28.13	510.9 ± 41.21	218.6 ± 50.03	316.8 ± 40.70
GLOBAL	253.8 ± 14.12	385.8 ± 48.11	242.0 ± 28.24	

Moyennes ± erreurs types en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	273.3 ± 9.48	265.4 ± 35.41	271.9 ± 25.50	270.0 ± 14.70
RATS 6-OHDA	276.1 ± 32.27	517.4 ± 20.51	198.0 ± 46.28	317.1 ± 41.18
GLOBAL	274.8 ± 17.45	377.4 ± 48.78	234.9 ± 27.79	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au NMDA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

Comparaisons à priori

	F _{1,23}	p	F' _{1,20}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	4.83	<0.04	4.67	<0.05
MK-801 vs CPP (B ₁)	17.98	<0.001	20.02	<0.001
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	3.47	<0.08, NS	0.86	NS
A*B ₁	11.81	<0.01	19.58	<0.001
A*B ₂	1.48	NS	2.26	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.06	NS	<0.01	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	18.80	<0.001	26.17	<0.001
Normal vs 6-OHDA (CPP)	0.91	NS	2.53	NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.17	NS	0.02	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	0.42	NS	0.01	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	31.65	<0.001	42.04	<0.001
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	4.23	<0.05	2.43	NS

F_{1,23}: coefficients de Fisher à 23 degrés de liberté à la résiduelle.

F'_{1,20}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation du NMDA à 20 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

**Radioliation du [3H] YM-09151-2 aux récepteurs D₂
du noyau accumbens**

Tableau XXII B

	SALIN	MK-801	CPP	GLOBAL
RATS TÉMOINS	257.4 ± 8.79	302.2 ± 34.96	263.8 ± 19.98	274.5 ± 13.78
RATS 6-OHDA	283.4 ± 23.40	505.8 ± 41.18	172.1 ± 30.79	307.2 ± 40.74
GLOBAL	270.4 ± 12.55	392.7 ± 43.60	217.9 ± 23.09	

Moyennes ± erreurs types ajustées par rapport au AMPA en fmol/mg de protéines observées après un traitement de 8 jours au salin, au MK-801 ou au CPP.

Comparaisons à priori

	F' _{1,17}	p'
Normal vs 6-OHDA (A)	3.06	<0.10, NS
MK-801 vs CPP (B ₁)	31.84	<0.001
Salin vs MK-801, CPP (B ₂)	1.22	NS
A*B ₁	17.22	<0.001
A*B ₂	0.24	NS
Normal vs 6-OHDA (Salin)	0.34	NS
Normal vs 6-OHDA (MK-801)	18.57	<0.001
Normal vs 6-OHDA (CPP)	4.25	<0.06, NS
MK-801 vs CPP (A ₁)	0.74	NS
Salin vs MK-801, CPP (A ₁)	0.44	NS
MK-801 vs CPP (A ₂)	49.94	<0.001
Salin vs MK-801, CPP (A ₂)	0.89	NS

F'_{1,17}: coefficients de Fisher ajustés par rapport à la radioliation de l'AMPA à 17 degrés de liberté à la résiduelle.

A₁ = rats témoins; A₂ = rats dénervés

Chapitre VI: Discussion

Le rôle putatif de la dopamine dans la maladie de Parkinson a été démontré sur le plan neurochimique par Ehringer et Hornykiewicz (1960). Ils ont observé que cette maladie est liée à une perte de dopamine dans le striatum. Des années plus tard d'autres évidences ont appuyé le modèle de la diminution de dopamine dans la pathogenèse de cette maladie (Groves, 1983; Albin et coll., 1989). Ces études ont montré que cette maladie est associée à une perte progressive des neurones dopaminergiques du système nigrostrié et une perte massive de la dopamine striatale. Un modèle animal de Parkinson a été réalisé chez le rat par destruction chirurgicale ou chimique du striatum (Ungerstedt, 1968). La destruction chimique est réalisée par injection intraventriculaire de la 6-hydroxydopamine. Cette neurotoxine est un analogue de la dopamine et est sélectivement transportée dans les neurones catécholaminergiques. Elle provoque une accumulation de composés cytotoxiques tels que le peroxyde d'hydrogène et la 6-hydroxydopamine quinone (Heikkila et Cohen, 1972), qui détruisent les terminaisons axonales. Lorsque la destruction des terminaisons excède un point critique, les corps cellulaires dégénèrent aussi. Des travaux subséquents ont montré que l'injection cérébrale intraventriculaire de 6-OHDA entraînait une augmentation des récepteurs D_2 (Neve et coll., 1982; Neve et coll., 1985; Savasta et coll., 1987; Dewar et coll., 1990; Joyce, 1991; Radja et coll., 1993; Dewar et coll., 1997). Les travaux portant sur l'étude des récepteurs D_1 , suite à une dénervation, ont produit des résultats divergents: une diminution des récepteurs D_1 (Ariano, 1988; Marshall, et coll., 1989; Dewar et coll., 1990; Joyce, 1991; Radja et coll., 1993; Qin et coll., 1994; Dewar et coll., 1997), aucune différence

significative des récepteurs D₁ (Leslie, et coll., 1991) et, une augmentation de ces récepteurs (Broaddus et Bennett, 1990). La différence des observations au niveau des récepteurs D₁ peut être due à plusieurs variables, dont le degré et le site de la dénervation dopaminergique, l'âge des animaux au moment de la dénervation et du sacrifice.

Les résultats de notre étude confirment une augmentation de la radioliation de ligands spécifiques au niveau du récepteur D₂. Il est intéressant de noter que ces modifications de l'activité ou du nombre des récepteurs D₂ semblent spécifiques au caudé-putamen rostral. L'augmentation de la radioliation du [³H]YM-09151-2 représenterait une régulation à la hausse des récepteurs D₂ postsynaptiques. L'étude de Dewar et collaborateurs (Dewar et coll., 1990) a démontré, chez les rats dénervés, une augmentation significative du B_{max} avec le [³H]raclopride et non une augmentation du K_d au niveau du caudé-putamen rostral. Ceci peut vouloir dire qu'il y a une diminution de l'internalisation ou de la séquestration du récepteur, ou encore, mais pas nécessairement, une augmentation du taux de la synthèse du récepteur (Reader et coll., 1995; Dewar et coll., 1997). À cet égard, Radja et collaborateurs (Radja et coll., 1993) n'ont pas trouvé une augmentation de l'ARNm de ces récepteurs chez les rats dénervés à l'âge néonatal, et suggèrent que l'expression des récepteurs D₂ est indépendante de l'innervation dopaminergique. Cette observation supporte l'hypothèse que l'augmentation de la densité de ces récepteurs ne traduit pas nécessairement une augmentation des récepteurs fonctionnels qui sont adéquatement couplés à leur

mécanisme de transduction (Reader et coll., 1995). À l'opposé, chez des rats adultes, les lésions dopaminergiques induisent une augmentation de l'ARNm des récepteurs D₂ qui va de pair avec une augmentation de leur densité (Angulo et coll., 1985; Gerfen et coll., 1990; Neve et coll., 1991). De plus, Breese et collaborateurs (Breese et coll., 1987) ont observé qu'une dénervation dopaminergique à l'âge néonatal, produit une hypersensibilité des récepteurs D₂ et des changements locomoteurs à l'âge adulte. Ces résultats suggèrent que les rats adultes exercent plus de contrôle sur la synthèse de leurs récepteurs et que l'augmentation de la densité des récepteurs D₂ est médiée par la perte de dopamine. Finalement, l'absence d'une relation définitive entre l'expression de l'ARNm et la densité de ces récepteurs peut refléter des changements post-transcriptionnels (Radja et coll., 1993).

On note que l'âge de la dénervation dopaminergique peut jouer un rôle important quant aux changements qu'elle induit sur les récepteurs D₂. Le fait qu'on n'observe pas d'augmentation de l'ARNm des rats dénervés à l'âge néonatal, mais qu'on l'observe chez les rats dénervés à l'âge adulte peut avoir des implications quant à l'expression des symptômes parkinsoniens. Les rats cérébrésés à l'âge adulte démontrent des symptômes du type parkinsonien tels que des déficits sensorimoteurs, de l'aphagie, de l'adipsie, des problèmes cognitifs et des anomalies posturales (Zigmond et Stricker, 1989). Au contraire, les rats néonataux qui sont cérébrésés avec le 6-OHDA ne démontrent, à l'âge adulte, que très peu de déficits sensorimoteurs ou digestifs (Bruno et coll., 1985). En effet, les rats néonataux cérébrésés avec le

6-OHDA montrent à l'âge adulte une réorganisation de leur circuit neuronal dans le néostriatum et une hyperinnervation sérotoninergique (Descarries et coll., 1992). Ces changements pourraient jouer un rôle dans la récupération de ces rats à l'âge adulte, mais ceci reste à être déterminé. Chez les rats cérébrólésés à l'âge adulte on observe au contraire une augmentation de la densité et de l'ARNm des récepteurs D₂. L'hyperinnervation de la voie indirecte dopaminergique a comme effet une réduction de la motilité (Starr, 1995).

Dans notre étude, aucune différence de radioliasion des récepteurs D₁ n'a été observée au niveau du caudé-putamen. Nos résultats sont supportés par d'autres études qui elles aussi n'ont pas montré de changement de radioliasion du [³H] SCH 23390 (Dewar et coll., 1989; Duncan et coll., 1987). Dewar et ses collaborateurs (Dewar et coll., 1990) n'ont pas observé, chez les rats dénervés, de différence significative du K_d ou du B_{max} de liaison du [³H] SCH 23390 aux récepteurs D₁. De plus on note que la radioliasion aux récepteurs D₁ dans notre étude est moindre que celle observée dans d'autres études (Boyson et coll., 1986; Radja et coll., 1993). Cette différence peut être attribuable à une différence de concentration en protéines des coupes cérébrales. Dans notre étude, nous avons estimé cette concentration à 30%. Si cette valeur est surestimée par rapport aux concentrations protéiniques utilisées par ces deux groupes de chercheurs la radioliasion subséquente sera plus faible mais de façon homogène pour l'ensemble des préparations. Néanmoins, cette radioliasion reste faible quelque soit la région étudiée. Par ailleurs, la réserpine, en

administration chronique, diminue de 95% le niveau de la dopamine striatale (Anden, 1967). Avec ce modèle, Joyce et Calne (1989) ont observé une régulation à la hausse des récepteurs D_1 . L'apparente contradiction avec le modèle du 6-OHDA serait liée au fait que la réserpine n'entraîne pas une perte des fibres neuronales. La diminution de la radioliation des récepteurs D_1 souvent observée dans d'autres études (Ariano, 1988; Marshall, et coll., 1989; Joyce, 1991; Radja et coll., 1993) pourrait être expliquée, en partie, par la perte des fibres neuronales. Par ailleurs, l'administration répétée de SKF 38393, un agoniste du récepteur D_1 , entraîne, chez le rat dénervé à l'âge néonatal, une hyperactivité locomotrice sans modifier la densité des récepteurs D_1 (Breese et coll., 1987). Ceci suggère que l'hyperactivité est liée à une hypersensibilité des récepteurs D_1 . Il y aurait une augmentation du couplage des récepteurs avec leurs effecteurs et une augmentation de la transduction des signaux qui médie les effets de la dopamine. De façon similaire, avec un traitement chronique à la réserpine, Missale et ses collaborateurs (Missale et coll., 1989) ont observé une augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase sans aucun changement de la densité des récepteurs D_1 . En fait, les récepteurs D_1 se couplent à l'adénylate cyclase qui subséquemment produit de l'AMPc. Ce second messager active la PKA qui est responsable de la phosphorylation de la DARP-32. Cette dernière inhibe la phosphatase-1 qui a comme fonction de régulariser la réponse physiologique en désensibilisant les protéines phosphorylées par la PKA. La DARP-32 retarde donc la déphosphorylation des protéines phosphorylées par la PKA AMPc-dépendante (Hemmings et coll., 1987) et prolonge ainsi les effets physiologiques de la dopamine.

Au niveau de la substance noire, on a observé une diminution des récepteurs D₂ suite à la dénervation dopaminergique, ce qui appuie les observations d'autres travaux (Morelli et coll., 1988; Radja et coll., 1993). Ces résultats sont conformes à nos attentes puisqu'une dénervation dopaminergique engendre une destruction des corps cellulaires, sur lesquels sont situés les récepteurs D₂ (Ungerstedt, 1968). Nos résultats démontrent que les récepteurs D₁ de la substance noire ne sont pas affectés par la dénervation; cette observation supporte les travaux de Radja et collaborateurs (Radja et coll., 1993). Nos résultats pourraient s'expliquer du fait qu'on retrouve un faible marquage de ces récepteurs dans le striatum et dans la substance noire et l'effet de la dénervation sur les récepteurs D₁ serait donc soit difficile à démontrer, soit inexistant. Au niveau du noyau accumbens, aucune différence significative n'a été observée, que ce soit chez les récepteurs D₂ ou D₁. Ce résultat suggère que chez le rat, le système mésolimbique de nos rats n'a pas été affecté au même degré par la dénervation que le système nigrostrié. Ces résultats sont cohérents avec la littérature qui suggère que les voies dopaminergiques du système mésolimbique soient très peu affectées par une dénervation dopaminergique avec le 6-OHDA (Agid et Blin, 1987).

Plusieurs études ont montré que le glutamate, un neurotransmetteur excitateur, est le médiateur de plusieurs voies originant des noyaux gris centraux et que ces dernières deviennent hyperactives suite à un déficit dopaminergique (Albin et coll., 1989; Bergman et coll., 1990; Miller et DeLong, 1987; Smith et Parent, 1988; Mitchell et coll., 1989). Par ailleurs des études sur des synaptosomes de rat ont révélé la

présence de récepteurs NMDA et non-NMDA sur les terminaisons axonales des neurones dopaminergiques; le glutamate stimulerait la libération et la synthèse de la dopamine striatale (Desce et coll., 1992). De plus, des expériences *in vivo* utilisant la microdialyse ont démontré qu'une infusion locale de glutamate dans le striatum stimule la libération de la dopamine (Imperato et coll., 1990; Moghaddam et coll., 1990; Shimizu et coll., 1990). Néanmoins, il subsiste encore une controverse quant à la médiation par les récepteurs AMPA ou NMDA de la libération de dopamine, et quant à la localisation de ces récepteurs qui pourraient être sur les terminaisons dopaminergiques ou sur les interneurones. Wheeler et collaborateurs (Wheeler et coll., 1995) ont mesuré par microdialyse les changements de la dopamine striatale lors de l'administration de NMDA avec ou sans prétraitement au MK-801. Ces auteurs ont trouvé que le NMDA induit une augmentation de la dopamine, et que cet effet était complètement aboli par le MK-801, un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA. Ils ont postulé que la libération de dopamine striatale induite par le NMDA peut s'expliquer par trois mécanismes: un effet direct sur les récepteurs présynaptiques, un effet indirect sur ces récepteurs par activation des interneurones ou un effet de stimulation de la voie nigrostriée qui contrôle le taux de décharge des terminaisons dopaminergiques. Westerink et collaborateurs (Westerink et coll., 1992) ont comparé les effets du kainate, de l'AMPA et du NMDA sur les neurones dopaminergiques. Ils ont observé que le kainate est le plus puissant agoniste de la libération de dopamine dans le striatum et que, dans la substance noire, le kainate et l'AMPA sont beaucoup plus puissants que le NMDA à induire cette réponse. Cette étude supporte donc une

localisation de ces récepteurs sur les neurones dopaminergiques nigrostriés. Il est aussi intéressant de noter que Mount et collaborateurs (Mount et coll., 1990) ont observé, dans les cultures de neurones mésencéphaliques, que la stimulation des récepteurs NMDA et non-NMDA par le glutamate induit une libération calcium-dépendante de dopamine. Ces auteurs ont montré que lorsque la concentration du glutamate varie entre 100 μ M et 1 mM, la libération de dopamine qu'il induit est inhibée par les antagonistes des récepteurs non-NMDA. La libération de dopamine induite par des concentrations d'environ 10 μ M de glutamate est inhibée par les antagonistes des récepteurs NMDA. Ceci démontre que la libération de dopamine est aussi médiée par des récepteurs glutamatergiques autres que les récepteurs NMDA.

Pour expliquer l'interaction physiologique des récepteurs glutamatergiques et des récepteurs dopaminergiques, nous avons émis l'hypothèse que les récepteurs NMDA pourraient en partie modifier la radioliasion des récepteurs dopaminergiques en modifiant leur densité. Nous avons utilisé le rat dénervé chimiquement au 6-OHDA, caractérisé par un déficit important de l'innervation dopaminergique et une hyperactivité des voies glutamatergiques, pour évaluer les effets des antagonistes MK-801 et CPP sur la densité des récepteurs NMDA, AMPA et sur celle des récepteurs dopaminergiques situés sur les neurones nigrostriés épargnés lors de la dénervation. Alors que le CPP est un antagoniste compétitif au site de liaison du glutamate, le MK-801 est un antagoniste non compétitif. En effet, il antagonise la dépolarisation des neurones glutamatergiques en bloquant l'influx des ions calciques responsable de

la transmission glutamatergique, par sa liaison au site PCP du canal ionique des récepteurs NMDA.

Notre étude nous a permis de vérifier que le MK-801 et le CPP, chez les rats témoins, n'induisent pas de changement significatif de la densité des récepteurs dopaminergiques D_1 que ce soit dans le striatum rostral ou le noyau accumbens. Ces résultats sont supportés par plusieurs études (Dall'Olio et coll., 1992; Gandolfi et Dall'Olio, 1993; Qin et coll., 1994; 1996). Kobayashi et Inoue (1992) ont par contre trouvé que le MK-801 induit, chez les rats non dénervés, une augmentation dose-dépendante du B_{max} des récepteurs D_1 dans le striatum. Cette observation divergente pourrait en partie s'expliquer par les doses nettement supérieures à celle que nous avons utilisée. Healy et Meador-Woodruff (1996) ont observé que le MK-801 peut entraîner une augmentation de l'ARNm pour le récepteur D_1 dans le striatum et dans le noyau accumbens, mais seulement avec une dose 3.0 mg/Kg. Par contre, à des doses plus physiologiques variant de 0.4 mg/Kg à 1.0 mg/Kg, on ne trouve pas un effet du MK-801 sur l'ARNm ou sur la densité des récepteurs D_1 (Qin et coll., 1994; 1996). En utilisant la même dose que Qin et collaborateurs (Qin et coll., 1996), nous n'avons pas observé avec le MK-801 une différence significative dans la densité des récepteurs D_1 . Par ailleurs, nous avons recherché si la densité des récepteurs D_1 était reliée à celle des récepteurs NMDA et AMPA. L'autoradiographie quantitative a montré, au niveau du striatum rostral, une relation négative entre la densité des récepteurs D_1 avec celle des NMDA et une relation positive avec celle des récepteurs

AMPA. Dans le striatum, les récepteurs AMPA sont co-localisés avec les récepteurs NMDA, sur les terminaisons axonales des neurones dopaminergiques nigrostriés et peuvent eux aussi libérer la dopamine. Desce et collaborateurs (Desce et coll., 1992) ont observé que l'activation simultanée par le glutamate des récepteurs AMPA et NMDA potentialise la libération de la dopamine. Les récepteurs AMPA activés par le glutamate laissent passer les ions de sodium et de potassium qui ont pour effet de dépolariiser le neurone et le rendre plus excitable. Le fait qu'on n'ait pas observé de différence significative de la densité des récepteurs D_1 , malgré le blocage des récepteurs NMDA par le MK-801 ou le CPP, suggère que les récepteurs AMPA en dépolariisant le neurone dopaminergique ont antagonisé la régulation de la densité des récepteurs D_1 en médiant la libération de dopamine des terminaisons. Au niveau de la substance noire, on a observé que le MK-801 a induit une diminution des récepteurs D_1 et que le CPP a montré un profil d'activité similaire. Ces résultats suggèrent que les récepteurs NMDA postsynaptiques, situés dans la substance noire, exercent une régulation tonique indirecte sur la libération de la dopamine par l'activation d'une voie neuronale qui inhibe le système dopaminergique (Imperato et coll., 1990). Nous supposons que la baisse de dopamine induite par ces antagonistes n'active plus les autorécepteurs présynaptiques qui se retrouvent dans la substance noire. Ces autorécepteurs inhibent normalement la libération de la dopamine (Santiago et Westerink, 1991). La baisse de leur activation a donc comme effet d'inhiber le contrôle négatif sur la libération de la dopamine. Les antagonistes du récepteur NMDA pourraient en effet désinhiber ce contrôle et permettre la libération de dopamine. Ce

mécanisme d'action pourrait expliquer la diminution ou la régulation à la baisse des récepteurs dopaminergiques D_1 au niveau de la substance noire.

Au niveau du striatum rostral et du noyau accumbens, le CPP et dans une moindre mesure le MK-801, ont augmenté la densité des récepteurs D_2 des rats témoins. Ces résultats sont cohérents avec l'augmentation de l'ARNm des récepteurs D_2 observée au niveau du caudé-putamen et du noyau accumbens (Healy et Meador-Woodruff, 1990). Nous suggérons qu'au niveau de ces structures cérébrales, le CPP et le MK-801 ont induit une régulation à la hausse des récepteurs D_2 . En effet le MK-801 et le CPP en bloquant les récepteurs NMDA présynaptiques diminuent la libération de la dopamine dans le caudé-putamen (Kashihara et coll., 1990; Wheeler et coll., 1995) ce qui aurait comme conséquence une régulation à la hausse des récepteurs dopaminergiques. L'étude de Nair et ses collaborateurs (Nair et coll., 1996) a démontré que le MK-801 et le CPP augmentent la densité des récepteurs D_2 , et plus spécifiquement la forme longue de ces récepteurs, soit les D_{2L} (long), sans avoir d'effet significatif sur l'affinité de ces récepteurs. Moriyoshi et ses collaborateurs (Moriyoshi et coll., 1991), à cet égard, ont démontré que la concentration de MK-801 nécessaire pour induire une augmentation de l'activation des récepteurs D_2 est semblable à celle qu'on requiert pour inactiver le récepteur NMDA. Par ailleurs, nous avons trouvé que la densité des récepteurs D_2 est hautement et inversement liée à celle des récepteurs NMDA au niveau du striatum. L'ensemble de nos résultats sur la densité des récepteurs D_2 suggère que le blocage des récepteurs NMDA va réduire la libération de

dopamine striatale et induire une régulation à la hausse des récepteurs D_2 pour maintenir une neurotransmission dopaminergique normale. Au niveau de la substance noire, la densité des récepteurs D_2 tend à diminuer avec le MK-801 et le CPP. Comme pour les récepteurs D_1 , les autorécepteurs présynaptiques pourraient être inhibés permettant une libération accrue de dopamine et provoquant ainsi une régulation à la baisse des récepteurs D_2 .

Nos résultats suggèrent que l'interaction entre les récepteurs NMDA/ D_1 et NMDA/ D_2 est similaire et que les récepteurs NMDA dépendamment qu'ils sont pré- ou postsynaptiques facilitent ou inhibent, respectivement, la libération de la dopamine. Il serait intéressant d'aussi noter que les différentes sous-unités qui forment le récepteur NMDA sont différemment localisées. Le complexe NR1/NR2B est très abondant dans le striatum, tandis que dans la substance noire on retrouve davantage le NR1/NR2C et le NR1/NR2D. L'association de ces différentes sous-unités forme des récepteurs avec des propriétés pharmacologiques qui diffèrent quant à l'affinité pour leur agoniste, l'efficacité des antagonistes, la cinétique et la sensibilité au blocage par le magnésium (Nakanishi, 1992). La synthèse d'antagonistes spécifiques pour les complexes NR1/NR2A, NR2B, NR2C et NR2D permettrait de caractériser les liens fonctionnels potentiels de ces sous-unités avec les différents récepteurs dopaminergiques.

Chez les animaux dénervés, le MK-801 et le CPP n'influencent pas la densité des

récepteurs D_1 quelle que soit la région étudiée. Par contre, le MK-801 augmente au niveau du noyau accumbens la densité des récepteurs D_2 . L'absence d'une régulation des récepteurs dopaminergiques dans le système mésostriatal pourrait s'expliquer par la destruction, lors de la dénervation au 6-OHDA, des neurones dopaminergiques sur lesquels se retrouvent les récepteurs NMDA. Cette hypothèse est compatible avec celle proposée par Krebs et ses collaborateurs (Krebs et coll., 1991), selon laquelle les récepteurs NMDA sont détectables seulement lorsque le système dopaminergique est intact et activé. Nous avons observé que le MK-801 a induit une augmentation des récepteurs D_2 au niveau de l'accumbens lorsqu'il y a eu une dénervation. En absence de MK-801, le système mésolimbique pourrait maintenir un certain équilibre dans l'accumbens entre la voie glutamatergique et dopaminergique après une lésion avec le 6-OHDA, ce qui expliquerait l'absence d'une modulation de la densité des récepteurs D_2 et des récepteurs NMDA. Le fait que le MK-801 induit une augmentation des récepteurs D_2 chez les rats dénervés seulement, suggère que la transmission glutamatergique mésolimbique joue un rôle important dans cet équilibre. La dénervation a peut-être rendu le système sensible à des changements compensatoires comme une tendance à augmenter les récepteurs D_2 , mais l'équilibre n'a pu se faire à cause du blocage de la transmission glutamatergique des récepteurs NMDA qui normalement libèrent la dopamine. Nos résultats suggèrent que les agonistes des récepteurs glutamatergiques pourraient montrer un effet opposé à savoir une réduction de la densité des récepteurs D_2 . De façon similaire à la dénervation dopaminergique, les neuroleptiques classiques pourraient induire une augmentation des récepteurs D_2 .

Les agonistes glutamatergiques pourraient donc potentialiser les neuroleptiques et améliorer leur pouvoir antipsychotique.

Nos résultats suggèrent que les antagonistes glutamatergiques pourraient servir d'adjuvants au L-DOPA dans la maladie de Parkinson, puisque le système glutamatergique devient hyperactif suite à une destruction dopaminergique. Nous avons observé, dans la substance noire des rats dénervés, que le MK-801 et le CPP ont réduit la densité des récepteurs NMDA, mais augmenté celle des récepteurs AMPA. Cette observation suggère que lorsqu'on inhibe un récepteur glutamatergique avec son antagoniste sélectif, les autres récepteurs de glutamate, du type AMPA, sont régulés à la hausse pour assurer la neurotransmission glutamatergique. Les antagonistes, visant ces deux types de récepteurs glutamatergiques pourraient en effet diminuer simultanément leur activité dans la substance noire et conséquemment contrebalancer l'hyperactivité du système glutamatergique.

Bibliographie

- Abe, T., Sugihara, H., Nawa, H., Shigemoto, R., Mizuno, N., Nakanishi, S. (1992)
Molecular characterization of a novel metabotropic glutamate receptor mGLUR5
coupled to inositol phosphate calcium signal transduction. *Journal of Biological
Chemistry* **267**: 13361-13368
- Agid, Y., Blin, J. (1987) Nerve cell denervation in degenerative diseases of central
nervous system: clinical aspects. *Ciba Foundation Symposium* **126**: 3-29
- Albin, R.J., Makowiec, R.L., Hollingsworth, Z.R., Dure, L.S., Penney, J.B.,
Young, A.B. (1992) Excitatory amino acid binding sites in the basal ganglia of the
rat: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience* **46**: 35-48
- Albin, R.L., Young A.B., Penney J.B (1989) The functional anatomy of basal ganglia
disorders. *Trends in Neurosciences* **12**: 366-375.
- Anden, N.E. (1967) Effects of reserpine and tyrosine hydroxylase inhibitor on the
monoamine levels in different regions of the rat central nervous system.
European Journal of Pharmacology **1**: 1-15
- Andersen, P.H., Nielsen, E.B., Scheel-Krüger, J., Jansen, J.A., Hohlweg, R (1987)
Thienopyridine derivatives identified as the first selective, full efficacy,
dopamine D₁ receptor agonists. *European Journal of Pharmacology* **137**:
291-292.
- Andersen, P.H., Jansen, J.A. (1990) Dopamine receptor agonists: Selectivity
and dopamine D₁ receptor efficacy. *European Journal of Pharmacology* **188**:

335-347.

Andersen, P.H., Gronvald, F.C., Hohlweg, R., Hansen, L.B., Guddal, E., Braestrup, C., Nielsen, E.B. (1992) NNC-112, NNC-687 and NNC -756, new selective and highly potent dopamine D₁ receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology* **219**: 45-52

Angulo, J.A., Coirini, H., Ledoux, M., Schumacher, M. (1991) Regulation by dopaminergic neurotransmission of dopamine D₂ mRNA and receptor levels in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Molecular Brain Research* **11**: 161-166

Aramori, I., Nakanishi, S. (1992) Signal transduction and pharmacological characteristics of a metabotropic glutamate receptor, mGluR1, in transfected CHO cells. *Neuron* **8**: 757-765

Ariano, M.A. (1988) Striatal D1 dopamine receptor distribution following chemical lesion of the nigrostriatal pathway. *Brain Research* **443**: 204-214.

Arnt, J., Hyttel, J., Peregard, J. (1987) Dopamine D-1 receptor agonists combined with the selective D-2 agonist quinpirole facilitate the expression of oral stereotyped behavior in rats. *European Journal of Pharmacology* **133**: 137-145

Arnt, J., Hyttel, J., Sanchez, C. (1992) Partial and full dopamine D₁ receptor agonists in mice and rats: Relation between behavioural effects and stimulation of adenylate cyclase activity in vitro. *European Journal of Pharmacology* **213**: 259-267.

Ascher, P., Nowak, L. (1988) The role of divalent cations in the N-methyl-D-

- aspartate responses of mouse central neurons in culture. *Journal of Physiology* (London) **399**: 247-266
- Ascher, P., Nowak, L. (1987) Electrophysiological studies of NMDA receptors. *Trends in Neurosciences* **10**: 284-288
- Baldessarini, R.J., Tarsy, D. (1980) Dopamine and the pathophysiology of dyskinesias induced by antipsychotic drugs. *Annual Reviews of Neuroscience* **3**: 23-41
- Bankier, R.G., Pettit, D.E., Bergen, B. (1968) A comparative study of fluphenazine enanthate and trifluoperazine in chronic schizophrenic patients. *Diseases of the Nervous System* **29**: 56-60
- Baskys, A. (1992) Metabotropic receptors and "slow" excitation actions of glutamate agonists in the hippocampus. *Trends in Neurosciences* **15**: 92
- Bergman, H., Wichmann, T., DeLong, M.R. (1990) Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* **249**: 1436-1438
- Bettler, B., Botlesr, J., Hermans-Borgmeyer, I., O'Shea-Greenfield, A., Deneris, E.S., Moll., C., Borgmeyer, U., Hollmann, M., Heinemann, S. (1990) Cloning of a novel glutamate receptor subunit, GluR5: Expression in the nervous system during development. *Neuron* **5**: 583-595
- Bettler, B., Mulle, C. (1995) Review: Neurotransmitter receptors II. AMPA and Kainate receptors. *Neuropharmacology* **34**: 123-139
- Birse, E.F., Eaton, S.A., Jane, D.E., Jones, P.L., Porter, R.H., Pook, P.C., Sunter, D.C., Udvarhelyi, P.M., Wharton, B., Roberts, P.J. (1993) Phenylglycine derivatives

- as new pharmacological tools for investigating the role of metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *Neuroscience* **52**: 481-488
- Blackburn, J.R., Pfaus, J.G., Phillips, A.G. (1992) Dopamine functions in appetitive and defensive behaviours. *Progress in Neurobiology* **39**: 247-279
- Bockaert, J., Pin, J., Fagni, L. (1993) Metabotropic glutamate receptors: An original family of G-protein-coupled receptors. *Fundamentals of Clinical Pharmacology* **7**: 473-485
- Bordi, F., Meller, E. (1989) Enhanced behavioral stereotypies elicited by intrastriatal injection of D1 and D2 dopamine agonists in intact rats. *Brain Research* **504**: 276-283
- Bouyer, J.J., Park, D.H., Joh, T.H., Pickel, V.M. (1984). Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain Research* **302**: 267-275
- Boyson, S.J., McGonigle, P., Molinoff, P.B. (1986) Quantitative autoradiography localization of the D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain. *Journal of Neuroscience* **6**: 3177-3188
- Braun, A.R., Chase, T.N. (1986) Obligatory D1-D2 receptor coactivation and the generation of dopamine agonist related behaviors. *European Journal of Pharmacology* **131**: 301-306
- Breese, G.R., Duncan, G.R., Napier, T.C., Bondy, S.C., Iorio, L.C., Mueller, R.A. (1987) 6-Hydroxydopamine treatment enhances behavioral responses to intracerebral microinjection of D₁ - and D₂ -dopamine agonists into nucleus

accumbens and striatum without changing dopamine antagonist binding.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **240**: 167-176

Brewster, W.K., Nichols, D.E., Riggs, R.M., Mottola, D.M., Lovenberg, T.W., Lewis, M.H., Mailman, R.B. (1990) *trans*-10,11-dihydroxy-5,6,6a,7,8,12b,hexahydro-

benzo-[a]phenanthridine: A highly potent selective dopamine D1 full agonist.

Journal of Medical Chemistry **33**: 1756-1764

Brière, R., Gottberg, E., Grondin, L., Reader, T. (1987) Stereospecific binding of a new benzazepine, [³H]SCH23390, in cortex and neostriatum.

Canadian Journal of Physiology and Pharmacology **65**: 1507-1511

Broaddus, W.C., Bennett, J.P (1990) Postnatal development of striatal dopamine function. II. Effects of neonatal 6-hydroxydopamine treatment on D1 and D2 receptors, adenylate cyclase activity and presynaptic dopamine function.

Developmental Brain Research **52**: 273-277

Bruno, J.P., Stricker, E.M., Zigmond, M.J. (1985) Rats given dopamine-depleting brain lesions as neonates are subsensitive to dopaminergic antagonists as adults. *Behavioral Neuroscience* **99**: 771-775

Bunney, B.G., Bunney, W.E., Carlsson, A. (1995) Schizophrenia and glutamate.

In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (F.E. Bloom et D.G. Kupfer, Eds.) pp. 1205-1214. Raven Press, New York.

Bunney, B.S. (1992). Clozapine: a hypothesized mechanism for its unique clinical profile. *British Journal of Psychiatry* **160**: 17-21

Bunney, B.S., Walters, J.R., Roth, R.H., Aghajanian, G.K. (1973) Dopaminergic

- neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **185**: 560-571
- Bunzow, J.R., Van Tol, H.H.M., Grandy, D.K., Albert, P., Salon, J., Christie, M., Machida, C.A., Neve, K.A., Civelli, O. (1988) Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. *Nature* **336**:783-787
- Burt, D., Creese, I., Snyder, S. (1977) Antischizophrenic drugs: treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science* **196**: 326-328.
- Camps, M., Kelly, P.H., Palacios, J.M. (1990) Autoradiographic localization of dopamine D₁ and D₂ receptors in the brain of several mammalian species. *Journal of Neural Transmission* **80**: 105-127.
- Carboni, E., Imperato, A., Perezzi, L., Di Chiara, G. (1989) Amphetamine and cocaine, phencyclidine and nomifensine increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuroscience* **28**: 653-661
- Carlezon, A.W.Jr., Boundy, V.A., Haile, C.N., Lane, S.B., Kalb, R.G., Neve, R.L., Nestler, E.J. (1997) Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer. *Science* **277**: 812-814
- Carlson, J.H., Bergstrom, D., Walters, J.R. (1987) Stimulation of both D1 and D2 receptors appears necessary for full expression of postsynaptic effects of dopamine agonists: A neurophysiological study. *Brain Research* **400**: 205-218
- Carlsson, A. (1988) The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **1**: 179-186

- Carlsson, A., Lindqvist, M. (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica Scandinavica* **20**: 140
- Carlsson M., Carlsson, A. (1990) Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences* **13**: 272-276.
- Carter, C., Lloyd, K.G., Zivkovic, B., Scatton, B. (1990) Ifenprodil and SL 82.0715 as cerebral anti-ischaemic agents. III. Evidence for antagonist effects at the polyamine modulatory site within the NMDA receptor complex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **253**: 475-482
- Carter, C., Benavides, J., Dana, C., Schoemaker, H., Perrault, G., Sanger, D., Scatton., B. (1991) Non-competitive NMDA receptor antagonists acting on the polyamine site. In: *Excitatory Amino Acid Antagonists* (B.S. Meldrum, Ed) pp. 130-163. Scientific Publications, London.
- Carter, C.J., L'Heureux, R., Scatton, B. (1988) Differential control by N-methyl-D-aspartate and kainate of striatal dopamine release in vivo: a trans-striatal dialysis study. *Journal of Neurochemistry* **51**: 462-468
- Cepeda, C., Bushwald, N.A., Levine, M.S. (1993) Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum depend upon excitatory amino acid receptor subtypes activated. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A* **90**: 9576-9580
- Chan, P., Kerlan, R., Fishman, R.A. (1983) Reduction of γ -aminobutyric acid and

- glutamate uptake and (Na⁺ and K⁺)-ATPase activity in brain slices and synaptosomes by arachidonic acid. *Journal of Neurochemistry* **40**: 309-316
- Chéramy, A., Kemel, M., Gauchy, C., Desce, J.M., Barbeito, L., Glowinski, J. (1991) Role of excitatory amino acids in the direct and indirect presynaptic regulation of dopamine release from nerve terminals and dendrites of nigrostriatal dopaminergic neurons. *Amino Acids* **1**: 351-363
- Chéramy, A., Leviel, V., Glowinski, J. (1981) Dendritic release of dopamine in substantia nigra. *Nature* **289**: 537-542
- Cherubini, E., Herrling, P.L., Lanfumey, L., Stanzione, P. (1988) Excitatory amino acids in synaptic excitation of rat striatal neurons in vitro. *Journal of Physiology* (London) **400**: 677-690
- Chesselet, M.F. (1984) Presynaptic regulation of neurotransmitter release in the brain; facts and hypothesis. *Neuroscience* **12**: 347-375
- Chiodo, L.A. (1992) Dopamine autoreceptor signal transduction in the DA cell body: a current view. *Neurochemistry International* **20**: 81S-84S
- Chipkin, R.E., Iorio, L.C., Coffin, V.L., McQuade, R.D., Berger, J.G., Barnett, A. (1988) Pharmacological profile of SCH 39166: A dopamine selective benzonaphthazepine with potential antipsychotic activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **247**: 1093-1102
- Civelli, O., Bunzow, J.R., Grandy, D. (1993) Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **33**: 281-307
- Coyle, J.T., (1983) Neurotoxic action of kainic acid. *Journal of Neurochemistry* **41**:

1-11

Coyle, J.T., Murphy, T.H., Puttfarcken, P.S., Lyons, E.W., Vornov, J.J. (1991).

The non-excitatory mechanisms of glutamate-induced neurotoxicity.

Epilepsy Research **10**: 41-48

Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S.H. (1977) Dopamine receptor binding

enhancement accompanies lesion-induced behavioral supersensitivity.

Science **197**: 596-598

Cunningham, M.D., Ferkany, J.W., Enna, S.J. (1993) Excitatory amino acid

receptors: A gallery of new targets for pharmacological intervention.

Life Sciences **54**: 135-148

Dahlström, A., Fuxe, K. (1964) Evidence for the existence of mono-amine-

containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of

monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiologica*

Scandinavica **62**: 1-55

Dal Toso, R., Sommer, B., Ewert, M., Herb, A., Pritchett, D.B., Bach, A., Shivers,

B.D., Seeburg, P.H. (1989) The dopamine D₂ receptor: Two molecular forms

generated by alternative splicing. *EMBO Journal* **8**: 4025-4034

Dall'Olio, R., Gandolfi, O., Montanaro, N. (1992) Effect of chronic treatment with

dizolciline (MK-801) on the behavioral response to dopamine receptor agonists

in the rat. *Psychopharmacology* **107**: 591-594

Daly, S.A., Waddington, J.L. (1993) Behavioural evidence for 'D₁-like' dopamine

receptor subtypes in rat brain using the new isochroman agonist A 68930 and

- isoquinoline antagonist BW 737C. *Psychopharmacology* **113**: 45-50
- Davila, R., Manero, E., Zumarraga, M. (1988) Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. *Archives of General Psychiatry* **45**: 564-567
- Davis, K.L., Kahn, R.S., Ko, G., Davidson, M. (1991) Dopamine in shizophrenia: A review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry* **148**: 1474-1486
- Davies, J., Evans, R.H., Herrling, P.L., Jones, A.W., Olverman, H.J., Pook, P., Watkins, J.C. (1986) CPP, a new potent and selective NMDA antagonist. Depression of central neuron responses, affinity for [³H]D-AP5 binding sites on brain membranes and anticonvulsant activity. *Brain Research* **382**: 169-173
- Dearry, A., Gingrich, J.A., Falardeau, P., Fremeau, R.T.Jr., Bates, M.D., Caron, M.G. (1990) Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 receptor. *Nature* **347**: 72-76
- De Ninno, M.P., Schoenleber, R., MacKenzie, R., Britton, D.R., Asin, K.E., Briggs, C., Trugman, J.M., Ackerman, M., Artman, L., Bednarz, L., Bhatt, R., Curzon, P., Gomez, E., Kang, C.H., Stisttsworth, J., Keabian, J.W. (1991) A 68930: A potent agonist selective for the dopamine D1 receptor. *European Journal of Pharmacology* **199**:209-219
- Descarries, L., Soghomonian, J.-J., Garcia, S., Doucet, G., Bruno, J.P. (1992) Ultrastructural analysis of the serotonin hyperinnervation in adult rat neostriatum following neonatal dopamine denervation with 6-hydroxydopamine. *Brain Research* **569**: 1-13

Desce, J.M., Godeheu, G., Galli, T., Artaud, F., Chéramy, A., Glowinski, J. (1992)

L-Glutamate-evoked release of dopamine from synaptosomes of the rat striatum: involvement of AMPA and N-methyl-D-aspartate receptors.

Neuroscience **47**: 333-339

Dewar, K.M., Paquet, M., Reader, T.A. (1997) Alterations in the turnover rate of dopamine D1 but not D2 receptors in the adult rat neostriatum after a neonatal dopamine denervation. *Neurochemistry International* **30**: 613-621

Dewar, K.M., Soghomonian, J.-J., Bruno, J.P., Descarries, L., Reader, T.A. (1990) Elevation of dopamine D₂ but not D₁ receptors in adult rat neostriatum after neonatal 6-hydroxydopamine denervation. *Brain Research* **536**: 287-296

Dewar, K.M., Reader, T.A. (1989) Distribution of D1 and D2 receptors in rabbit cortical areas, hippocampus, and neostriatum in relation to dopamine contents. *Synapse* **4**: 378-386

DiChiara, G., Morelli, M. et Consolo, S. (1994) Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: Ach/dopamine/NMDA interactions. *Trends in Neurosciences* **17**: 228-233.

Domino, E.F. (1981) PCP (Phencyclidine): Historical and current perspectives. NPP Books, Ann Arbor.

Draper, N., Smith, H. (1981) Applied regression analysis. John Wiley & Sons, New York.

Duncan, G.E., Criswell, H.E., McCown, T.J., Paul, I.A., Mueller, R.A., Breese, G.R. (1987) Behavioral and neurochemical responses to haloperidol and SCH23390 in

rats treated neonatally or as adults with 6-hydroxydopamine .

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **243**: 1027-1034

Durand, G.M, Gregor, P., Zheng, X, Benett, M.V., Uhl, G.R., Zukin, R.S. (1992)

Cloning of an apparent splice variant of the rat N-methyl-D-aspartate receptor

NMDAR1 with altered sensitivity to polyamines and activators of protein

kinase C. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A* **89**: 9359-

9363

Eaton, S.A., Jane, D.E., Jones, P.L., Porter, R.H., Pook, P.C., Sunter, D.C.,

Udvarhelyi, P.M., Roberts, P.J., Salt, T.E., Watkins, J.C. (1993) Competitive

antagonism at metabotropic glutamate receptors by (S)-4-carboxyphenylglycine

and (RS)-alpha-methyl-4--carboxyphenylglycine.

European Journal of Pharmacology **244**: 195-197

Ehringer, H., Hornykiewicz, O. (1960) Verteilung von Noradrenalin und Dopamine

(3-hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen

des Extrapyramidalen Systems. *Klinische Wochenschrift* **38**: 1236-1239

Euvrard, C., Ferland, L., Di Paolo, T., Beaulieu, M., Labrie, F., Oberlander, D.,

Raynaud, J.P., Boissier, J.R. (1980) Activity of two new potent dopaminergic

agonists at the striatal and anterior pituitary levels. *Neuropharmacology* **19**:

379-386

Farde, F., Wiesel, F.A., Jansson, P., Uppfeldt, G., Wahlen, A., Sedvall, G. (1988)

An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D₂

dopamine receptor occupancy by PET. *Psychopharmacology* **94**: 1-7

- Feinberg, A.P., Snyder, S.H. (1975) Phenothiazine drugs: Structure-activity relationships explained by a conformation that mimics dopamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A* **72**: 1899-1903
- Feldman, S., Meyer, J.S., Quenzer, L.F. (1997) Principles of Neuropsychopharmacology. Sinauer Associates, Boston.
- Fibiger, H.C., Phillips, A.G. (1986) Reward, motivation, cognition: psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems. *Handbook of Physiology* **4**: 647-675
- Fiorino, D.F., Courty, A., Fibiger, H.C., Phillips, A.G. (1993) Electrical stimulation of reward sites in the ventral tegmental area increases dopamine transmission in the nucleus accumbens of the rat. *Behavioral Brain Research* **55**: 131-141
- Fletcher, E.J., Lodge, D. (1988) Glycine reverses antagonism of N-methyl-D-aspartate (NMDA) by 1-hydroxy-3-aminopyrrolidone-2 (HA 966), but not by d-2-amino-5-phosphonovalerate (d-AP5) on rat cortical slices. *European Journal of Pharmacology* **151**: 161-162
- Fouks, L., Mathis, P., Gilbert, Ferragu, Y., Houssait, A., Lerno, M. (1966) Treatment of chronic disorders with a new butyrophenone: R.3345 or pipamperone. *Annales Medico-Psychologiques* **124**: 677-681
- Freedman, J.E., Weight, F.F. (1988) Single K⁺ channels activated by D2 dopamine receptors in acutely dissociated neurons from rat corpus striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A* **85**: 3618-3622
- Friedhoff, A.J., Silva, R.R. (1995) The effects of neuroleptics on plasma homovanillic acid. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*

- (F.E. Bloom et D.G. Kupfer, Eds.) pp. 1229-1234. Raven Press, New York.
- French, E.D., Ceci, A. (1990) Non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonists are potent activators of ventral tegmental A10 dopamine neurons. *Neuroscience Letters* **199**: 159-162
- Freund, T.F., Powell, J.F., Smith, A.D. (1984) Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience* **13**: 1189-1215
- Gallistel, C.R., (1983) Self-stimulation. In *The Physiological Basis of Memory* (J.A. Deutch, Ed.), pp. 269-349. Academic Press, New York.
- Gandolfi, O., Dall'Olio, R. (1993) Chronic treatment with MK-801 decreases D2 dopamine receptor function in rat striatum. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **44**: 683-687
- Garau, L., Govoni, S., Stephanini, E., Trabucchi, M. et Spano, P.F. (1978) Dopamine receptors: Pharmacological and anatomical evidences indicate that two distinct dopamine receptor populations are present in rat striatum. *Life Sciences* **23**: 1745-1750
- Garthwaite, J. (1991) Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends in Neurosciences* **14**: 60-67
- Geffen, L.B., Jessell, T.M., Cuello, A.C., Iversen, L.L. (1976) Release of dopamine from dendrites in rat substantia nigra. *Nature* **260**: 258-260
- Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Momba, F.J.Jr.,

- Sibley, D.R.(1990) D₁ and D₂ receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* **250**: 1429-1432
- Gerfen, C.R. (1992) The neostriatal mosaïc: multiple levels of compartmental organization. *Trends in Neurosciences* **15**: 133-139
- Giros, B., Sokoloff, P., Martres, M.P., Rious, J.F. (1989) Alternative splicing directs the expression of two D2 dopamine receptor isoforms. *Nature* **342**: 923-926
- Glowinski, J., Chéramy, A., Romo, R., Barbeito, L. (1988) Presynaptic regulation of dopaminergic transmission in the striatum. *Cellular and Molecular Neurobiology* **8**: 7-17
- Gomez, E., Kang, C.H., Stittsworth, J., Keabian, J.W (1991) A potent agonist selective for the dopamine D₁ receptor. *European Journal of Pharmacology* **199**: 209-219
- Gonon, F.G., Buda, M.J. (1985) Regulation of dopamine release by impulse flow and by autoreceptors as studied by in vivo voltammetry in the rat striatum. *Neuroscience* **14**: 765-774
- Grace, A.A. (1991) Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* **41**: 1-24
- Grandy, D.K., Zhang, Y., Bouvier, C., Zhou, Q.Y., Johnson, R.A., Allen, L., Buck, K., Bunzow, J.R., Salon, J., Civelli, O. (1991) Multiple D5 dopamine receptor genes: A functional receptor and two pseudogenes. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* **88**: 9175-9179

- Grandy, D.K., Marchionni, M.A., Makam, H., Stofko, R.E., Alfano, M., Frothingham, L., Fischer, J.B., Burke-Howie, K.J., Bunzow, J.R., Server, A.C. (1989) Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* **86**: 9762-9766
- Greenamyre, J.T. (1993) Glutamate-dopamine interactions in the basal-ganglia: relationship to Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* **91**: 255-269
- Groves, P.M., Wilson, C.J., Young, S.J., Rebec, G.V. (1975) Self inhibition by dopaminergic neurons. *Science* **190**: 522-528
- Groves, P.M. (1983) A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movements. *Brain Research* **286**: 109-132
- Gudermann, T., Nürnberg, B., Schultz, G. (1995) Receptors and G proteins as primary components of transmembrane signal transduction. Part I. G-protein-coupled receptors: structure and function. *Journal of Molecular Medicine* **73**: 51-63
- Haase, H.J., Mattke, D. Schonbeck, M. (1964) Clinical neurological tests in the case of butyrophenones in derivatives benzperidol and spiroperidol. *Psychopharmacologica* **6**: 435-452
- Healy, D.J., Meador-Woodruff, J.H. (1996) Differential regulation, by MK-801, of dopamine receptor gene expression in rat nigrostriatal and mesocorticolimbic systems. *Brain Research* **708**: 38-44
- Heikkila, R.E., Cohen, G. (1972) In vivo generation of hydrogen peroxide from

- 6-hydroxydopamine. *Experientia* **28**: 1197-1198
- Hemmings, H.C.Jr., Walaas, S.I., Ouimet, C.C., Greengard, P. (1987)
Dopaminergic regulation of protein phosphorylation in the striatum:
DARP-32. *Trends in Neurosciences* **10**: 377-383
- Henley, J.M. (1994) Kainate-binding proteins: Phylogeny, structures and possible
functions. *Trends in Pharmacological Sciences*. **15**: 182-190
- Herrling, P.L. (1992) Synaptic physiology of excitatory amino acids.
Arzneimittel-Forschung **42**: 202-208
- Hume, R.I., Dingledine, R., Heinemann, S.F. (1991) Identification of a site in
glutamate receptor subunits that controls calcium permeability. *Science* **253**:
1028-1031
- Hyttel, J. (1983) SCH 23390- the first selective dopamine D₁ antagonist.
European Journal of Pharmacology **91**: 153-154
- Imperato, A., Scrocco, M.G., Bacchi, S., Angelucci, L. (1990)
NMDA receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens
and caudatus. *European Journal of Pharmacology* **187**: 555-556
- Ishii, T., Moriyoshi, K., Sugihara, H., Sakurada, K., Kadotani, H., Yokoi, M.,
Akazawa, C., Shigemoto, R., Mizuno, N. et Nakanishi, S. (1993)
Molecular characterization of the family of N-Methyl-D-Aspartate receptor
subunits. *Journal of Biological Chemistry* **268**: 2836-2843
- Jane, D.E., Jones, P.L., Pook, P.C., Salt, T.E., Sunter, D.C., Watkins, J.C. (1993)
Stereospecific antagonism by (+)-alpha-methyl-4-carboxyphenylglycine (MCPG)

of (1S,3R)-ACPD-induced effects in neonatal rat motoneurons and rat thalamic neurons. *Neuropharmacology* **32**: 725-727

Janssen, P.A., Niemegeers, C.J., Schellekens, K.H., Pinchard, A.A., Schaper, W.K., Nueten, J.M.van, Verbruggen, F.J. (1968) Pimozide, a chemically novel, highly potent and orally long-acting neuroleptic drug. I. The comparative pharmacology of pimozide, haloperidol and chlorpromazine. *Arzneimittel Forschung* **18**: 261-279

Janssen, P.A. (1974) Structure-activity relations (SAR) and drug design as illustrated with neuroleptic agents. *Antipsychotic Drugs: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics* **25**: 5-31

Johnson, J.W., Asher, P. (1987) Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurones. *Nature* **325**: 529-531

Joyce, J.N (1991) Differential response of striatal dopamine and muscarinic cholinergic receptor subtypes to the loss of dopamine. *Experimental Neurology* **113**: 261-276

Joyce, J.N., Caine, S.B. (1989) Response of striatal dopaminergic receptors to intracerebroventricular 6-hydroxydopamine. *Society of Neuroscience Abstracts* **15**: 171

Kaczmarek, L.K., Levitan, I.B. (1987) Neuromodulation. Oxford University Press, London.

Kandel, E.R. (1981) Basal ganglia, the extrapyramidal motor system, and diseases of transmitter metabolism. In: *Principles of Neural Science* (E.R. Kandel

et J.H. Schwartz Eds.) pp. 347-357. Elsevier, New York.

Kanterman, R.Y., Mahan, L.C., Briley, E.M., Monsma, F.J.Jr., Sibley, D.R., Axelrod, J., Felder, C. (1990) Transfected D2 dopamine receptors mediate the potentiation of arachidonic acid release in chinese hamster cells. *Molecular Pharmacology* **39**: 364-369

Kashihara, K., Hamamura, T., Okumura, K., Otsuki, S. (1990) Effect of MK-801 on endogenous dopamine release in vivo. *Brain Research* **528**: 80-82

Kebabian, J.W., Calne, D.B (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**: 93-96.

Kebabian, J.W., Petzold, G.L et Greengard, P (1972) Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the 'dopamine receptor'. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A* **69**: 2145-2149

Kemp, J.A., Leeson, P.D. (1993) The glycine site of the NMDA receptor: Five years on. *Trends in Pharmacological Sciences* **14**: 20-25

Kemp, M., Roberts, P., Pook, P., Jane, D., Jones, A., Sunter, D., Udvarhelyi, P.

Watkins, J. (1994) Antagonism of presynaptic mediated depressant response and cyclicAMP coupled metabotropic glutamate receptors. *European Journal of Pharmacology* **266**: 187-192

Kitai, S.T., Surmeier, D.J. (1993) Cholinergic and dopaminergic modulation of potassium conductances in neostriatal neurons. *Advances in Neurology* **60**:40-52

- Kleckner, N.W., Dingledine, R. (1988) Requirement for glycine in activation of N-methyl-D-aspartate receptor ion-channel complex by L-glutamate, glycine and polyamines. *Science* **241**: 835-837
- Kobayashi, K., Inoue, O. (1993) An increase in the in vivo binding of [³H]SCH 23390 induced by MK-801 in the mouse striatum. *Neuropharmacology* **32**: 341-348
- Krebs, M.O., Desce, J.M., Kemel, M.L., Gauchy, C., Godeheu, G., Chéramy, A., Glowinski, J. (1991) Glutamatergic control of dopamine release in the rat striatum: Evidence for pre-synaptic N-methyl-D-aspartate receptors on dopaminergic nerve terminals. *Journal of Neurochemistry* **56**: 81-85
- Kupfermann, I. (1979) Modulatory actions of neurotransmitters. *Annual Review of Neuroscience* **2**: 447-465
- Kutsuwada, T., Kashiwabuchi, N., Mori, H., Sakimura, K., Kishiya, E., Araki, K., Masaki, H., Kumanishi, T., Arakawa, M., Mishina, M. (1992) Molecular diversity of the NMDA receptor channel. *Nature* **358**: 36-41
- Lacey, M.G., Mercuri, N.B., North, R.A. (1987) Dopamine acts on D₂ receptor to increase potassium conductance in neurons of the rat substantia nigra pars compacta. *Journal of Physiology* (London) **392**: 397-416
- Laduron, P.M., Leysen, J.E. (1979) Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. *Biochemical Pharmacology* **28**: 2161-2165
- Le Moal, M., Simon, H. (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional

and regulatory roles. *Physiological Reviews* **71**: 155-234

Leslie, C.A., Robertson, M.W., Cutler, A.J., Bennett, J.P. (1991) Postnatal development of D1 dopamine receptors in the medial prefrontal cortex, striatum and nucleus accumbens of normal and neonatal 6-hydroxydopamine treated rats: a quantitative autoradiographic analysis. *Developmental Brain Research* **62**: 109-114

Lévesque, D., Diaz, J., Pilon, C., Martres, M.P., Giros, B., Souil, E., Schott, D., Morgat, J.L., Schwartz, J.C., Sokoloff, P. (1992) Identification, characterization, and localization of the dopamine D3 receptor in rat brain using 7-[³H]-hydroxy-*N,N*,-di-*n*-propyl-2-aminotetralin. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A* **89**: 8155-8159

Lodge, D., Anis, N.A. (1982) Effects of phencyclidine on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. *European Journal of Pharmacology* **77**: 203-204

Löscher, W., Hönack, D. (1992) The behavioural effects of MK-801 in rats: Involvement of dopaminergic, serotonergic and noradrenergic systems. *European Journal of Pharmacology* **215**: 199-208

Markstein, R., Seiler, M.P., Vigouret, J.M., Urwyler, S., Enz, A., Dixon, K. (1988) Pharmacological properties of CY 208-243, a novel D₁ agonist. In *Progress in Catecholamines Research Part B: Central Aspects*. (M. Sandler, A. Dahlstrom et Belmaker, Eds.) pp. 59-64. Alan R. Liss, New York.

Marshall, J.F., Navarrete, R., Joyce, J.N. (1989) Decreased striatal D1 binding

- density following mesotelencephalic 6-hydroxydopamine injections: an autoradiographic analysis. *Brain Research* **493**:247-257
- Martin, G.E., Williams, M., Pettibone, D.J., Yarbrough, G.G., Clineshmidt, B.V., Jones, J.H. (1984) Pharmacological profile of a novel direct-acting dopamine agonist, (+)-4-propyl-9-hydroxy-naphthoxazine [(+) PHNO]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **230**: 589-596
- Mason, S.T. (1984) Catecholamines and Behaviour. Cambridge University Press, Cambridge.
- Masu, M., Tanabe, Y., Tsuchida, K., Shigemoto, R., Nakanishi, S. (1991) Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. *Nature* **349**: 760-765
- Mayer, M.L., Vyklicky, L.Jr., Sernagor, E. (1989). A physiologist's view of the N-methyl-D-aspartate receptor: An allosteric ion channel with multiple regulatory sites. *Drug Development Research* **17**: 263-280
- Meador-Woodruff, J.H., Mansour, A., Grandy, D.K., Damask, S.P., Civelli, O., Watson, S.J.Jr. (1992) Distribution of D5 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Neuroscience Letters* **145**: 209-212
- Meador-Woodruff, J.H., Mansour, A., Healy, D.J., Kuehn, R., Zhou, Q.Y., Bunzow, J.R., Akil, H., Civelli, O., Watson, S.J.Jr. (1991) Comparison of the distributions of D₁ and D₂ dopamine receptor mRNA's in rat brain. *Neuropsychopharmacology* **5**: 231-242
- Meltzer, H.Y., Matsubara, S., Lee, J.-C. (1989) Classification of typical and atypical

antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and serotonin₂ pK_i values.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **251**: 238-246

Meshul, C.K., Stallbaumer, R.K., Taylor, B., Janowsky, A. (1994) Haloperidol-induced morphological changes in striatum are associated with glutamate synapses. *Brain Research* **648**: 181-195

Meshul, C.K., Janowski, A., Casey, D.E., Stallbaumer, R.K., Taylor, B. (1992) Effect of haloperidol and clozapine on the density of 'perforated' synapses in caudate, nucleus accumbens and medial prefrontal cortex.

Psychopharmacology **106**: 45-52

Millan, M.J., Audinot, V., Rivet, J.-M., Gobert, A., Vian, J., Prost, J.-F., Spedding, M., Peglion, J.-L. (1994) S14297, a novel selective ligand at cloned human dopamine D₃ receptors, blocks 7-OH-DPAT-induced hypothermia in rats.

European Journal of Pharmacology **260**: R3-R5

Miller, R.J. (1991) Metabotropic excitatory amino acid receptors reveal their true colors. *Trends in Pharmacological Sciences* **12**: 365-367

Miller, W.C., DeLong, M.R. (1987) Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In *The Basal Ganglia II* (M.B. Carpenter et A. Jayaraman, Eds.) pp.415-427. Plenum Press, New York.

Missale, C., Nisoli, E., Liberini, P., Rizzonelli, P., Memo, M., Buonamici, M.,

Rossi, A., Spano, P.F. (1989) Repeated reserpine administration up-regulates the transduction mechanism of D₁ receptors without changing the density of

- [³H]SCH23390 binding. *Brain Research* **483**: 117-122
- Mitchell, I.J., Clarke, C.E., Boyce, S., Robertson, R.G., Peggs, D., Sambrook, M.A., Crossman, A.R. (1989) Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* **32**:213-226
- Moghaddam, B., Bunney, B.S. (1993) Depolarization inactivation of dopamine neurons: terminal release characteristics. *Synapse* **14**: 195-200
- Moghaddam, B., Gruen, R.J., Roth, R.H., Bunney, B.S., Adams, R.N. (1990) Effect of L-glutamate on the release of striatal dopamine: in vivo dialysis and electrochemical studies. *Brain Research* **518**: 55-60
- Monaghan, D.T. (1990) Differential stimulation of [³H]MK-801 binding to subpopulations of NMDA receptors. *Neuroscience Letters* **122**: 21-24
- Monaghan, D.T., Bridges, R.J., Cotman, C.W. (1989) The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **29**: 365-402
- Monaghan, D.T., Olverman, H.J., Nguyen, L., Watkins, J.C., Cotman, C.W. (1988) Two classes of NMDA recognition sites: Differential distribution and regulation by glycine. *Proceedures of the National Academy of Sciences U.S.A* **85**: 9836-9840
- Monyer, H., Seeburg, P.H., Wisden, W. (1991) Glutamate-operated channels: Developmentally early and mature forms arise by alternative splicing.

Neurons **6**: 799-810

- Monyer, H., Sprengel, R., Schoepfer, R., Herb, A., Higuchi, M., Lomeli, H., Burnashev, N., Sakman, B., Seeburg, P. (1992) Heteromeric NMDA receptors: Molecular and functional distinction of subtypes. *Science* **256**: 1217-1221
- Morelli, M., Mennini, T., Di Chiara, G. (1988) Nigral dopamine autoreceptors are exclusively of the D₂ type: quantitative autoradiography of [¹²⁵I] iodosulpiride and [¹²⁵I]SCH 23982 in adjacent brain sections. *Neuroscience* **27**: 865-870
- Moriyoshi, K., Masu, M., Ishii, T., Shigemoto, R., Mizuno, N., Nakanishi, S. (1991) Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. *Nature* **354**: 31-37
- Mount, H., Quirion, R., Chaudieu, I., Boksa, P. (1990) Stimulation of dopamine release from cultured mesencephalic cells by naturally occurring excitatory amino acids: involvement of both N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor subtypes. *Journal of Neurochemistry* **55**: 268-275
- Murrin, L.C., Zeng, W. (1989) Dopamine D1 receptor development in the rat striatum: early localization in striosomes. *Brain Research* **480**: 170-177
- Nair, V.D., Niznik, H.B., Mishra, P.K. (1996) Interactions of NMDA and dopamine receptors in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Journal of Neurochemistry* **66**: 2390-2393
- Nakanishi, S. (1992) Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* **258**: 597-603
- Neve, K.A., Kozlowski, M.R., Marshall, J.F. (1982) Plasticity of neostriatal

- dopamine receptors after nigrostriatal injury: relationship to recovery of sensorimotor functions and behavioral supersensitivity. *Brain Research* **244**: 33-44
- Neve, K.A., Loesch, S., Marshall, J.F. (1985) Denervation accelerates the reappearance of neostriatal D₂ receptors after irreversible receptor blockade. *Brain Research* **329**: 225-231
- Neve, K.A., Neve, R.L., Fidel, S., Janowski, A., Higgins, G.A. (1991) Increased abundance of alternatively spliced forms of D₂ dopamine receptor mRNA after denervation. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A.* **88**: 2802-2806
- Nowak, L., Bregestowski, P., Asher, P., Herbet, A., Prochiantz, A. (1984) Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* **307**: 462-465
- Olney, J.W., Rhee, V., Ho, O.L. (1974) Kainic acid: a powerful neurotoxic analogue of glutamate. *Brain Research* **77**: 507-512
- Onali, P., Mosca, E., Olanas, M.C. (1992) Presynaptic dopamine autoreceptors and second messengers controlling tyrosine hydroxylase activity in rat brain. *Neurochemistry International* **20**: 89S-93S
- O'Malley, K.L., Harmon, S., Tang, L., Todd, R.D. (1992) The rat dopamine D4 receptor: Sequence, gene structure, and demonstration of expression in the cardiovascular system. *New Biologist* **4**: 137-146
- O'Malley, K.L., Mack, K.J., Gandelman, K.Y., Todd, R.D. (1990) Organization and

- expression of the rat D2A receptor gene: Identification of alternative transcripts and a variant donor splice site. *Biochemistry* **29**: 1367-1371
- Ornstein, P.L., Arnold, M.B., Augenstein, N.K., Lodge, D., Leander, J.D., Schoepp, D.D. (1993) (3SR,4aRS,6RS,8aRS)-6-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl] decahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid: A structurally novel, systemically active, competitive AMPA receptor antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry* **36**: 2046-2048
- Ossowka, K. (1995) The subsensitivity of striatal glutamate receptors induced by chronic haloperidol in rats. *European Journal of Pharmacology* **294**: 685-691
- Palmer, E., Monaghan, D.T., Cotman, C. (1989) *Trans*-APCD, a selective agonist of the phosphoinositide-coupled excitatory amino- acid receptor. *European Journal of Pharmacology* **166**: 585-587
- Patneau, D., Mayer, M.L. (1990) Structure activity relationships for amino acid transmitter candidates acting at N-methyl-D-aspartate and quisqualate receptors. *Journal of Neuroscience* **10**: 2385-2399
- Petralia, R.S., Wang, Y.-X., Wenthold, R.J. (1994) The NMDA receptor subunits NR2A and NR2B show histological and ultrastructural localization patterns similar to those of NR1. *Journal of Neuroscience* **14**: 6102-6120
- Pfeiffer, F.R., Wilson, W.J., Weinstock, J., Kuo, G.Y., Chambers, P.A., Holden, K.G., Hahn, R.A., Wardell, J.R., Tobia, A.J., Setler, P.E., Sarau, H.M. (1982) Dopaminergic activity of substituted 6-chloro-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepines. *Journal of Medical Chemistry* **25**: 352-358

Portera-Cailliau, C., Price, D., Martin, L.J. (1996) N-Methyl-D-Aspartate receptor proteins NR2A and NR2B are differentially distributed in the developing rat central nervous system as revealed by subunit-specific antibodies.

Journal of Neurochemistry **66**: 692-700

Qin, Z.-H., Wang, Y., Chase, T.N. (1996) Stimulation of N-methyl-D-aspartate receptors induces apoptosis in rat brain. *Brain Research* **725**: 166-176

Qin, Z.-H., Zhou, L.-W., Weiss, B. (1994) D2 dopamine receptor messenger RNA is altered to a greater extent by blockade of glutamate receptors than by blockade of dopamine receptors. *Neuroscience* **60**: 97-114

Radja, F., El Mansari, M., Soghomonian, J.-J., Dewar, K.M., Ferron, A. (1993) Changes of D₁ and D₂ receptors in adult rat neostriatum after neonatal dopamine denervation: quantitative data from ligand binding, in situ hybridization and iontophoresis. *Neuroscience* **57**: 635-648

Ransom, R.W., Deschenes, N. (1990) Polyamines regulate glycine interaction with the N-methyl-D-aspartate receptor. *Synapse* **5**: 294-298

Reader, T.A., Radja, F., Dewar, K.M., Descarries, L. (1995) Denervation, hyperinnervation, and interactive regulation of dopamine and serotonin receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences* **757**: 293-310

Reader, T.A., Brière, R., Gottberg, E., Diop, L., Grondin, L. (1988) Specific [³H] SCH23390 binding to dopamine D₁ receptors in cerebral cortex and neostriatum: evidences for heterogeneities in affinity states and cortical distribution. *Journal of Neurochemistry* **50**: 451-463

- Rhoads, D.E., Osburn, L.D., Peterson, N.A., Raghupathy, E. (1983) Release of neurotransmitter amino acids from synaptosomes: enhancement of calcium-independent efflux by oleic and arachidonic acids.
Journal of Neurochemistry **41**: 531-537
- Robledo, P., Feger, J. (1990) Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: electrophysiological data. *Brain Research* **518**: 47-54
- Rock, D.M., Macdonald, R.L. (1991) The polyamine spermine has multiple actions on N-methyl-D-aspartate receptor single-channel currents in cultured cortical neurons. *Molecular Pharmacology* **41**: 83-88
- Rogawski, M.A. (1993) Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: Channel blockers and 2,3-benzodiazepines. *Trends in Pharmacological Sciences* **14**: 325-331
- Rothman, S.M., Olney, J.W. (1987) Excitotoxicity and the NMDA receptor.
Trends in Neurosciences **10**: 299-302
- Rowley, M., Leeson, P.D. (1992) Excitatory amino acid antagonists.
Current Opinions of Therapeutic Patterns **2**: 1201-1221
- Sakurai, S.Y., Cha, J.H., Penney, J.B., Young, A.B. (1991) Regional distribution and properties of [3H]MK-801 binding sites determined by quantitative autoradiography in rat brain. *Neuroscience* **40**: 533-543
- Santiago, M., Westerink, B.H.C. (1991) The regulation of dopamine release from nigrostriatal neurons in conscious rats: the role of somatodendritic

autoreceptors. *European Journal of Pharmacology* **204**: 79-85

Savasta, M., Dubois, A., Feuerstein, C., Mantier, M., Scatton, B. (1987)

Denervation supersensitivity of striatal D₂ dopamine receptors is restricted to the ventro-and dorsolateral regions of the striatum.

Neuroscience Letters **74**: 180-186

Scatton, B., Glowinski, J., Julou, L. (1974) Neuroleptics: Effects on dopamine

synthesis in the nigro-neostriatal, meso-limbic and meso-cortical dopaminergic systems. *Antipsychotic Drugs: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics*

25: 243-245

Scatton, B. (1993) The NMDA receptor complex. *Fundamentals in Clinical*

Pharmacology **7**: 389-400

Schmutz, M., Jeker, A., Klebs, K., Portet, C., Pozza, M., Fagg, G.E., Heckendorn,

R., Allgeier, H. (1991) CGP 43487: 40116/CGP 43487: Competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists with potent oral anticonvulsant activity.

Epilepsia **32**: 59-60

Schoepp, D.D. (1994) Molecular biology of the glutamate receptors.

Neurochemistry International **24**: 439-449

Schoepp, D.D., Conn, P.J., (1993) Metabotropic glutamate receptors in brain

function and pathology. *Trends in Pharmacological Sciences* **14**: 13-20.

Schoepp, D.D., Johnson, B.G., Monn, J.A. (1992) Inhibition of cyclic AMP

formation by a selective metabotropic glutamate receptor agonist.

Journal of Neurochemistry **58**: 1184-1186

- Schwartz, J.-C., Giros, B., Martres, M.-P., Sokoloff, P. (1993) Multiple dopamine receptors as molecular targets for antipsychotics. In *International Academy of Biomedical Drug Research, Vol. 4. New Generation of Antipsychotic Drugs: Novel Mechanisms of Action* (N. Brunello, J. Mendlewicz, et J. Racagni, Eds.) pp. 1-14. Karger, Basel.
- See, R.E., Chapman, M.A (1994) Chronic haloperidol, but not clozapine, produces altered oral movements and increased extracellular glutamate in rats. *European Journal of Pharmacology* **263**: 269-276
- Seeburg, P.H. (1993) The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trends in Neurosciences* **16**: 359-365
- Seeman, P., Guan, H.C., Van Tol, H.H.M (1993) Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature* **365**: 441-445
- Seeman, P. (1992) Dopamine receptor sequences: Therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4. *Neuropsychopharmacology* **7**: 261-284
- Seeman, P. (1987) Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* **1**: 133-152
- Seeman, P. (1981) Brain dopamine receptors. *Pharmacological Reviews* **32**: 229-313
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., Wong, K. (1976) Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* **261**: 717-721
- Seeman, P. Lee, T. (1974) Neuroleptic drugs: Direct correlation between clinical

- potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Antipsychotic Drugs: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics* **25**: 183-191
- Segal, D.S., Kuczenski, R. (1992) In vivo microdialysis reveals an amphetamine induced dopamine response corresponding to behavioral sensitization produced by repeated amphetamine pretreatment. *Brain Research* **571**: 330-337
- Self, D.W., Nestler, E.J., (1996) Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annual Review of Neuroscience* **18**: 463-495
- Setler, P.E., Sarau, H.M., Zirkle, C.L., Saunders, H.L. (1978) The central effects of a novel dopamine agonist. *European Journal of Pharmacology* **50**: 419-430
- Shimizu, N., Duan, S.M., Hori, T., Oomura, Y. (1990) Glutamate modulates dopamine release in the striatum as measured by brain microdialysis. *Brain Research Bulletin* **25**: 99-102
- Sladeczek, F., Pin, J.-P., Récasens, M., Bockaert, J., Weiss., S. (1985) Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurones. *Nature* **317**: 717-719
- Smith, Y., Parent, A (1988) Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Research* **453**: 353-356
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.-P., Schwartz, J-C (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics. *Nature* **347**: 146-151

- Sommer, B., Keinänen, K., Verdoorn, T.A., Wisden, W., Burnashev, N., Herb, A., Kohler, M., Takagi, T., Sakmann, B., Seeburg, P.H. (1990) Flip and flop: A cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science* **249**: 1580-1585
- Sommer, B., Seeburg, P. (1992) Glutamate receptor channels: Novel properties and new clones. *Trends in Pharmacological Sciences* **13**: 291-296
- Somogyi, P., Bolam, J.P., Smith, A.D. (1981) Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. A light and electron microscopic study using the Golgi peroxidase transport degeneration procedure. *Journal of Computational Neurology* **195**: 567-584
- Standaert, D.G., Testa, C.M., Young, A.B., Penney, J.B. (1994) Organization of N-Methyl-D-Aspartate glutamate receptor gene expression in the basal ganglia of the rat. *Journal of Comparative Neurology* **343**: 1-16
- Starr, B.S., Starr, M.S., Kilpatrick, I.C. (1987) Behavioural role of dopamine D1 receptors in the reserpine treated mouse. *Neuroscience* **22**: 179-187
- Starr, M. (1995) Glutamate dopamine D₁/D₂ balance in the basal ganglia and its relevance to Parkinson's disease. *Synapse* **19**: 264-293
- Starr, M. (1987) Opposing roles of dopamine D₁ and D₂ receptors in nigral [³H]- γ -aminobutyric acid release? *Journal of Neurochemistry* **49**:1042-1049
- Starr, M., Starr, B. (1994) Comparison of the effects of NMDA and AMPA antagonists on the locomotor activity induced by selective D₁ and D₂ dopamine agonists in reserpine-treated mice. *Psychopharmacology* **114**: 469-476

- Stewart, G.R., Zorumski, C.F., Price, M.T., Olney, J.W. (1990) Domoic acid: A dementia-inducing excitotoxic food poison with kainic acid receptor specificity. *Experimental Neurology* **110**: 127-138
- Sunahara, R.K., Guan H.C., O'Dowd, B.F., Seeman, P., Laurier, L.G., Ng, G., George, S.R., Torchia, J., Van Tol, H-H.M, Niznik, H.B. (1991) Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine. *Nature* **350**: 614-619
- Sunahara, R.K., Niznik, H.B., Weiner, D.M., Storman, T.M., Brann, M.R., Kennedy, J.L., Gelernter, J.E., Rozmahel, R., Yang, Y., Israel, Y., Seeman, P., O'Dowd, B.F. (1990) Human D₁ receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature* **347**:80-83
- Surmeier, D.J., Reiner, A., Levine, M.S, Ariano, M.A. (1993) Are neostriatal dopamine receptors co-localized? *Trends in Neurosciences* **16**: 299-305
- Tallaksen-Greene, S.J., Wiley, R.G., Albin, R.L. (1992) Localization of striatal excitatory amino acid binding site subtypes to striatonigral projection neurons. *Brain Research* **594**: 165-170
- Tan, S.-E., Wenthold, R.J., Soderling, T.R., (1994) Phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by calcium/calmodulin dependent protein kinase II and protein kinase C in cultured hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience* **14**: 1123-1129
- Tanabe, Y., Masu,M., Ishii, T., Shigemoto, R., Nakanishi, S. (1992) A family of metabotropic glutamate receptors. *Neuron* **8**: 169-179

Tiberi, M., Jarvie, K.R., Silvia, C., Falardeau, P., Gingrich, J.A., Godinot, N.,

Bertrand, L., Yang-Feng, T.L., Fremeau, R.T.Jr., Caron, M.G. (1991)

Cloning and molecular characterization and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: Differential expression pattern in rat brain compared with the D1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* **88**: 7491-7495

Trugman, J.M., Geary, W.A., Wooten, G.F. (1986) Localization of D2 dopamine

receptors to intrinsic striatal neurons by quantitative autoradiography.

Nature **323**: 267-269

Tsuruta, K., Frey, E.A., Grewe, C.W., Cote, T.E., Eskay, R.L., Keabian, J.W.

(1981) Evidence that LY-141865 specifically stimulates the D-2 dopamine receptor. *Nature* **292**: 463-465

Ungerstedt, U. (1968) 6-Hydroxydopamine induced degeneration of central

monoamine neurons. *European Journal of Pharmacology* **5**: 107-110

Vallar, L., Muca, C., Magni, M., Albert, P., Bunzow, J., Meldolesi, J., Civelli, O.

(1990) Differential coupling of dopamine D2 receptors expressed in different cell types. Stimulation of the phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate hydrolysis in Ltk-fibroblasts, hyperpolarization and cytosolic free calcium concentration decrease in GH4C1 cells. *Journal of Biological Chemistry* **265**: 10320-10326

Vallar, L., Meldolesi, J. (1989) Mechanisms of signal transduction at the dopamine

D2 receptor. *Trends in Pharmacological Sciences* **10**: 74-77

Van Tol, H.H.M., Bunzow, J.R., Guan, H.C., Sunahara, R.K., Seeman, P., Niznik,

- H.B., Civelli, O. (1991) Cloning of a human dopamine D4 receptor gene with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* **350**: 610-614
- Van Rossum, J.M. (1966) The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* **160**: 492-494
- Verdoorn, T.A., Burnashev, N., Monyer, H., Seeburg, P.H., Sakmann, B. (1991) Structural determinants of ion flow through recombinant glutamate receptor channels. *Science* **252**: 1715-1718
- Wachtel, S.R., Hu, X.-T., Galloway, M.P., White, F.J. (1989) D1 dopamine receptor stimulation enables the postsynaptic, but not autoreceptor, effects of D2 dopamine agonists in nigrostriatal and mesoaccumbens dopamine systems. *Synapse* **4**: 327-346
- Wamsley, J.K., Alburges, M.E., McQuade, R.D., Hunt, M. (1992) CNS distribution of D₁ receptors: Use of new specific D₁ receptor antagonist, [3H]-SCH 39166. *Neurochemistry International* **20**: 123S-128S.
- Waters, N., Svensson, K., Haadsma-Svensson, S.R., Smith, M.W., Carlsson, A. (1993) The dopamine D3-receptor: A postsynaptic receptor inhibitory on rat locomotor activity. *Journal of Neural Transmission* **94**: 11-19
- Watkins, J.C., Collingridge, G. (1994) Phenylglycine derivatives as antagonists of metabotropic glutamate receptors. *Trends in Pharmacological Sciences* **15**: 333-342
- Watkins, J.C., Krogsgaard-Larsen, P., Honoré, T (1991) Structure-activity

relationships in the development of excitatory amino acid agonists and competitive antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences Special Report* 4-12

Westerink, B.H.C., De Vries, J.B. (1989) On the mechanism of neuroleptic induced increase in striatal dopamine release: brain dialysis provides direct evidence for mediation by autoreceptors localized on nerve terminals. *Neuroscience Letters* **99**: 197-202

Westerink, B.H.C., Santiago, M., De Vries, J.B. (1992) The release of dopamine from nerve terminals and dendrites of nigrostriatal neurons induced by excitatory amino acids in conscious rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **345**: 523-529

Wheeler, D., Boutelle, M.G., Fillenz, M. (1995) The role of N-methyl-D-Aspartate receptors in the regulation of physiologically released dopamine. *Neuroscience* **65**: 767-774

Williams, K., Romano, C., Dichter, M.A., Molinoff, P.B. (1991) Modulation of the NMDA receptor by polyamines. *Life Sciences* **48**: 469-498

Wolf, M.E., Roth, R.H. (1987) Dopamine autoreceptors. In *Dopamine Receptors* (I. Creese, C.M. Fraser, Eds) pp. 45-96. Alan R. Liss, New York.

Wood, P.L. (1995) The co-agonist concept: is the NMDA associated glycine receptor saturated in vivo? *Life Sciences* **57**: 301-310

Wood, P.L., Rao, T.S., Iyengar, S., Lanthorn, T., Monahan, J., Cordi, A., Sun, E., Vasquez, M., Gray, N., Contreras, P. (1990) A review of the in vitro and in vivo

- neurochemical characterization of the NMDA/PCP/glycine/ion channel receptor macrocomplex. *Neurochemical Research* **15**: 217-230
- Yamamoto, B.K., Davy, S. (1992) Dopaminergic modulation of glutamate release in striatum measured by microdialysis. *Journal of Neurochemistry* **58**: 1736-1742
- Yokohama, C., Okamura, H., Nakajima, T., Taguchi, J., Ibata, Y. (1994) Autoradiographic distribution of [³H] YM-09151-2, a high affinity and selective ligand for the dopamine D₂ receptor group, in the rat brain and spinal cord. *Journal of Computational Neurology* **34**: 121-136
- Zhou, Q.Y., Grandy, D., Thambi, L., Kushner, J., Van Tol, H-H.M., Cone, R., Pribnow, D., Salon, J., Bunzow, J.R., Civelli, O. (1990) Cloning and expression of human and rat D₁ dopamine receptors. *Nature* **347**: 76-80
- Zigmond, M.J., Stricker, E.M. (1989) Animal models of parkinsonism using selective neurotoxins: Clinical and basic implications. *International Review of Neurobiology* **31**: 1-79