

2m11.2969.4

Université de Montréal

Les effets de la bulbectomie sur l'activité de l'adénylate cyclase dans le système limbique d'un modèle animal de la dépression

Par

Boubacar Pasto Wann

Faculté de médecine

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

Décembre, 2001

© Boubacar Pasto Wann, 2001



W
4
U58
2002
V.075

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

Les effets de la bulbectomie sur l'activité de l'adénylate cyclase dans le
système limbique d'un modèle animal de la dépression

présenté par :

Boubacar Pasto Wann

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Président-rapporteur :	Claude Messier
Directeur de recherche :	Harry H. Webster
Codirecteur :	Guy Rousseau
Membre du jury :	Robert Elie

Mémoire accepté le 9 Avril 2002

RÉSUMÉ

Dans cette étude, nous avons examiné l'impact de l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs sur l'activité de l'adénylate cyclase (AC) dans le système limbique des rats. Nous avons étudié cette activité à l'état basal, stimulée par le fluorure de sodium (NaF) et par la forskoline. De plus, nous avons étudié l'influence de la bulbectomie sur la température interne et l'activité locomotrice des rats. Nous avons montré que la bulbectomie induisait des perturbations qui se traduisent chez les rats lésés par une réduction ou une augmentation significatives de l'activité de l'adénylate cyclase, lorsqu'elle est stimulée par le fluorure de sodium, comparée à celle des rats témoins. La baisse significative de cette activité a été observée durant les deux premières semaines après la lésion des bulbes olfactifs. Par contre, à l'état basal ou stimulée par la forskoline, l'activité de l'adénylate cyclase ne présentait aucune différence significative dans la plupart des structures limbiques que nous avons étudiées, comparée à celle des rats témoins. De plus, nous avons montré que la température interne et l'activité locomotrice des rats augmentaient de façon significative durant la période d'obscurité. Cependant, ces perturbations provoquées par la bulbectomie se normalisent trois semaines après la lésion pour atteindre un niveau comparable à celui des rats témoins. Ceci suggère que les perturbations observées sont transitoires.

MOTS CLÉS

Dépression, bulbes olfactifs, bulbectomie, adénylate cyclase, système limbique

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	III
TABLE DES MATIÈRES.....	IV
LISTE DES	
TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XI
REMERCIEMENTS.....	XIII
DÉDICACE.....	XIV

I)- INTRODUCTION.....1

A- DÉPRESSION1

1- Définition1

2- Symptômes.....1

3- Traitements.....2

4- Mécanismes d'action des antidépresseurs.....2

B- TRANSDUCTION DU SIGNAL..... 4

1- Caractères généraux.....4

2- Structure de l'adénylate cyclase (AC).....5

	V
3- Régulation de l'adénylate cyclase.....	7
	V
C- MODÈLES ANIMAUX DE LA DÉPRESSION.....	10
1- Caractéristiques.....	10
2- Adénylate cyclase dans la dépression.....	11
3- Ablation bilatérale des bulbes olfactifs.....	13
3-1 Perturbations biochimiques.....	13
3-2 Perturbations physiologiques.....	14
D- BULBES OLFACTIFS.....	18
Caractéristiques.....	18
E- SYSTÈME LIMBIQUE.....	19
1- Caractères généraux du système limbique.....	19
2- Structures du système limbique étudiées.....	20
2-1 L'hippocampe.....	20
2-2 L'amygdale.....	21
2-3 L'hypothalamus.....	23
2-4 Cortex préfrontal.....	26
2-5 Cortex cingulaire.....	28
2-6 Noyau caudé.....	29

F- OBJECTIFS.....	30
G – HYPOTHÈSES.....	32
II)- MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	33
A- ANIMAUX.....	33
B- PROCÉDURES CHIRURGICALES.....	34
1- Bulbectomie.....	34
2- Implantation des émetteurs.....	34
C- MESURES DE LA TEMPÉRATURE ET DE L'ACTIVITÉ LOCOMOTRICE .	35
1- Matériels.....	35
2- Méthode d'enregistrement.....	35
D- DÉTERMINATION DE L'ACTIVITÉ DE L'ADÉNYLATE CYCLASE.....	36
1- Préparation membranaire.....	36
2- Analyse de l'activité de l'adénylate cyclase.....	36

E- STATISTIQUE.....	37
---------------------	----

III)- RÉSULTATS.....38

A- ACTIVITÉ DE L'ADÉNYLATE CYCLASE.....38

1- Activité de l'adénylate cyclase à l'état basal.....38

2- Activité de l'adénylate cyclase stimulée par le NaF.....38

3- Activité de l'adénylate cyclase stimulée par la forskoline.....40

B- TEMPÉRATURE DES RATS.....44

C- ACTIVITÉ LOCOMOTRICE.....44

D-EVOLUTION PONDÉRALE45

IV)- DISCUSSION.....47

A- À L'ÉTAT BASAL47

B- STIMULÉE PAR LE NaF	48
C- STIMULÉE PAR LA FORSKOLINE	51
D- TEMPÉRATURE	52
E- ACTIVITÉ LOCOMOTRICE	54
F- EVOLUTION PONDÉRALE	55
E- CONCLUSION	55
V)- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	57
VI)- ANNEXES.....	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Activité de l'adénylate cyclase à l'état basal.....	A.I
Tableau 2 : Activité de l'adénylate cyclase stimulée par le fluorure de sodium.....	A.II
Tableau 3 : Activité de l'adénylate cyclase stimulée par la forskoline.....	A.III

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : La connectivité réciproque entre les bulbes olfactifs
et les structures du système limbique.....**A. IV**
- Figure 2** : Structure de l'adénylate cyclase des mammifères..... **5**
- Figure 3** : Histogrammes représentant l'activité de l'adénylate cyclase
à l'état basal pour les rats expérimentaux et contrôles.....**41**
- Figure 4** : Histogramme représentant l'activité de l'adénylate cyclase stimulée
par le fluorure de sodium pour les rats expérimentaux et contrôles.....**42**
- Figure 5** : Histogramme représentant l'activité de l'adénylate cyclase
stimulée par la forskoline pour les rats expérimentaux et contrôles.....**43**

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
AC	Adénylate cyclase
ADP	Adénosine diphosphate
ANOVA	Analyse de la variance
ATP	Adénosine triphosphate
CA	Corne Ammon
CREB	Élément de la protéine de liaison sensible à l'AMPc
CTRL	Contrôle
DSM-IV	Manuel et Diagnostique statistique des troubles mentaux (4 ^e édition)
GDP	Guanosine diphosphate
Gi	Protéine G inhibitrice
Gs	Protéine G stimulatrice
GTP	Guanosine triphosphate
5-HT ₂	Sérotonine
LTD	Dépression à long terme
LSD	la différence significative la plus petite
LTP	Potentialisation à long terme
NaF	Fluorure de sodium
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
PKA	Protéine Kinase A

PKC

Protéine Kinase C

SEM

Erreur type de la moyenne

INTRODUCTION

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier très sincèrement mon directeur de recherche, Dr. Harry H. Webster et mon codirecteur, Dr. Guy Rousseau, pour m'avoir soutenu, encouragé et formé durant la réalisation de ce mémoire.

Toute ma reconnaissance à Chantal de Montigny, pour sa collaboration précieuse et amicale.

Je tiens, aussi, à remercier le personnel technique de l'animalerie du Centre de Recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, pour m'avoir facilité le travail et conseillé au cours de l'exécution de mes travaux de recherche.

Mes sincères remerciements à mon frère Morane et à ma chérie Natlé pour leur inlassable soutien moral et matériel.

Que tous ceux et celles qui ont contribué, de près ou de loin, dans la réalisation de ce mémoire, trouvent ici l'expression de mes sentiments distingués.

Je dédie ce mémoire à ma Mère et à mon Père
pour m'avoir incité, depuis toujours, à approfondir
et à élargir ce que j'ai appris.

I)-INTRODUCTION

A- DÉPRESSION

1- Définition

La dépression est un trouble de l'humeur caractérisé par de la tristesse, de la fatigabilité et divers symptômes semblables. Elle résulte soit d'une réaction observée à la suite de la perte d'une personne estimée ou d'un objet précieux; soit la conséquence d'une exposition à un niveau de stress qui dépasse la capacité de la personne à le gérer; ou encore l'expression soit d'une anomalie biochimique génétiquement déterminée dans les substrats neuronaux sensibles à l'humeur, à l'émotion et à la mémoire (Richardson, 1984; Siever et al., 1985; Jesberger et al., 1985; Richardson, 1990).

2- Symptômes

Selon le DSM-IV, (1994) et Shelton et al., (2000) les symptômes suivants doivent être observés durant une période de deux semaines :

Une humeur déprimée durant presque toute la journée.

Une diminution d'intérêt ou de plaisir dans presque toutes les activités.

Une perte ou un gain significatifs de poids de plus de 5% du poids du corps en un mois; une diminution ou une augmentation quotidienne de l'appétit.

Une insomnie ou une hypersomnie journalière.

Une agitation ou un retard psychomoteur presque quotidien.

Une fatigue ou une perte d'énergie quotidienne.

Une sensation d'inutilité ou de culpabilité quotidienne.

Une réduction de la capacité de réflexion ou de concentration ou de l'indécision presque quotidienne.

Des pensées récurrentes de mort, des idées de suicide sans un plan spécifique.

Diminution d'intérêt ou de plaisir.

Au moins cinq de ces symptômes doivent être retrouvés dans les deux semaines précédant l'examen. Il faut signaler que ne sont pas inclus les symptômes dûs à une médication générale, à des hallucinations ou des désillusions.

3- Traitement

L'ablation bilatérale des bulbes olfactifs chez le rat provoque des perturbations biochimiques, physiologiques et comportementales similaires à celles observées chez les patients déprimés (Primeaux et al., 1999). Cependant, le traitement chronique aux antidépresseurs normalise ces perturbations (Kelly et al., 1997; Primeaux et al., 1999; Shelton et al., 2000). Selon Kandel (2000), les antidépresseurs utilisés sont généralement classés dans trois groupes :

- a- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase tel que la phénelzine sont les premiers antidépresseurs qui furent utilisés cliniquement et ils sont rarement utilisés aujourd'hui à cause de leurs effets secondaires importants.
- b- Les antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs de la récapture générale des amines biogènes, telle que l'imipramine, inhibent la récapture de la sérotonine (5-HT₂) et de la noradrénaline.
- c- Les inhibiteurs de la récapture de la (5-HT₂), telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont les antidépresseurs les plus communément utilisés. Ils inhibent de façon sélective la récapture de la (5-HT₂).
- d- 4- Mécanisme d'action des antidépresseurs

Les antidépresseurs augmentent la disponibilité synaptique de la noradrénaline, de la 5-HT₂ ou de la dopamine ou la liaison de ces monoamines à leurs récepteurs spécifiques (Bunney et al., 1965; Coppen 1967). Autrement dit, les antidépresseurs tricycliques bloquent la récapture synaptique de ces monoamines; ainsi, leurs effets postsynaptiques sont augmentés (Leonard et al., 1981). Après ces premières découvertes, l'attention des chercheurs s'est focalisée sur les modifications des cascades de signalisation au-delà des récepteurs (Pryor et al., 1991). Par exemple, les antidépresseurs modifient l'affinité de liaison des récepteurs ou l'activation des seconds messagers des récepteurs β_1 de la noradrénaline (Vetulani et al., 1975) ou de la 5-HT₂. La désensibilisation des récepteurs postsynaptiques de la noradrénaline ou de la 5-HT₂ représente une partie importante du mode d'action des antidépresseurs (Manji 1992; Shelton et al., 2000).

Cependant, la désensibilisation dépend de l'activation des cascades de signalisation intracellulaire, mécanismes qui assurent la liaison des récepteurs aux effecteurs (Shelton et al., 2000; Antoni, 2000). Les récepteurs activent le couplage des protéines G; celles-ci à leur tour stimulent les effecteurs, telles que l'adénylate cyclase (AC) ou la phospholipase C, qui assurent la synthèse des seconds messagers, l'adénosine monophosphate cyclique (l'AMPc) et le diacylglycérol. Ceux-ci activent les protéines kinases A (PKA) et C (PKC) (Antoni, 2000; Ackenheil, 2001). Cette désensibilisation des récepteurs est la base cellulaire de l'action des antidépresseurs (Benovic et al., 1988). Par la suite, l'attention qui était portée sur les événements synaptiques, par exemple, la désensibilisation, s'est reportée sur l'activation en aval des cascades de signalisation et de l'expression des gènes (Shelton et al., 2000). L'effet important de l'activation des

protéines kinases est la phosphorylation du facteur de transcription CREB, la protéine de liaison sensible à l'AMPC. Cette phosphorylation est liée aux cascades de transduction de la noradrénaline et de la 5-HT₂ (Duman, 1998). Par conséquent, elle représente une cible commune de l'action des antidépresseurs noradrénergiques ou sérotoninergiques (Duman, 1998). Hyman et al., (1996) ont postulé que les antidépresseurs exercent leurs effets sur l'humeur par modification de l'expression génique en activant les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques. De plus, les antidépresseurs agissent sur la PKA, en la déplaçant, du cytoplasme à la fraction nucléaire, par exemple, dans les cellules du cortex frontal du rat (Nestler et al., 1989). Ainsi, les antidépresseurs agissent non seulement sur les récepteurs postsynaptiques, mais aussi tout au long de la voie de transduction du signal. Ils agissent sur des cibles moléculaires tels que les protéines G, la PKA et CREB qui finit par modifier l'expression génique (Shelton et al., 2000; Young, 2001).

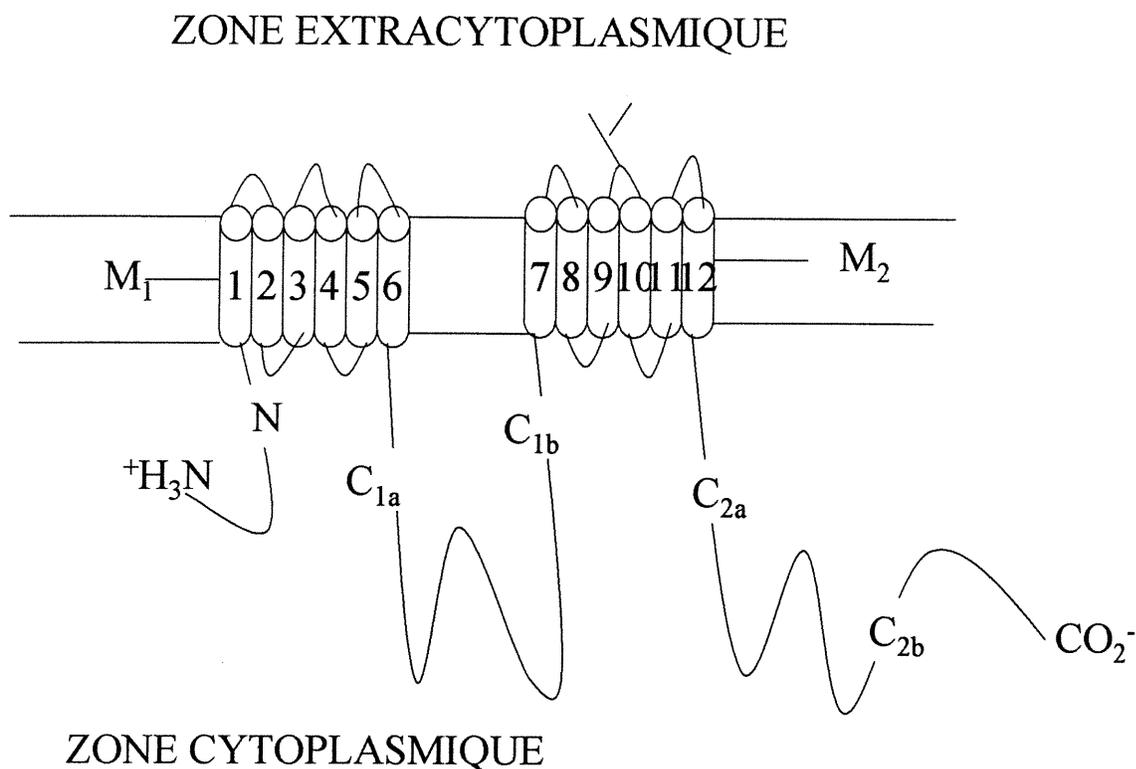
B- TRANSDUCTION DU SIGNAL

1- Caractères généraux

La modulation des concentrations de l'AMPC a une influence sur les processus qui sont à la base des changements de l'état de phosphorylation des protéines, la régulation du canal ionique et l'expression génique (Taussig et al., 1998). Ces processus cellulaires régulés par l'AMPC jouent un rôle fondamental dans le contrôle des processus métaboliques tels que la régulation du glucose sanguin, l'apprentissage, la mémoire et la croissance cellulaire. Ces effets profonds sur ces processus métaboliques mettent en exergue de façon claire l'importante fonction de l'AC (Taussig et al., 1998). Cette

régulation de la concentration de l'AMPc est contrôlée par sa synthèse, à travers la régulation hormonale de l'AC. La transformation de l'adénosine triphosphate (ATP) en AMPc est assurée par cette enzyme, l'AC (Taussig et al., 1998).

2-Structure de l'adénylate cyclase des mammifères : (Fig.2)



N= le domaine cytoplasmique amino-terminal; M₁ et M₂ sont les deux domaines hydrophobes; C₁ et C₂ sont les domaines cytoplasmiques qui sont subdivisés en sous domaines a et b (Krupinski et al., 1998).

L'AC (Voir figure 1) est une enzyme transmembranaire dont le site actif est localisé sur la face cytoplasmique. Grâce à des techniques de génétique moléculaire, plusieurs isoformes ont été identifiés; ceux-ci sont sous une régulation hormonale dont la

médiation est assurée par des protéines G de types Gs et Gi. Ces isoformes sont capables d'intégrer les afférences des hormones reliées dans ces voies afin de contrôler la concentration de l'AMPc. Les différents isoformes d'AC clonés ont une masse moléculaire d'environ 120 à 150 kilo Dalton (Taussig et al., 1998). Ces molécules contiennent entre 1064 et 1353 résidus d'acides aminés organisés en 12 hélices alpha transmembranaires (Taussig et al., 1998 ; Krupinski et al., 1989). La séquence des acides aminés à l'intérieur des domaines transmembranaires (M1 et M2) ne présente aucune similitude avec les autres protéines. (Yoshihiro et al., 1997). Cependant les séquences dans les deux domaines cytoplasmiques (C1a et C2a) montrent une homologie non seulement avec les autres protéines mais aussi avec les ACs des bactéries et des levures. Ces deux derniers domaines représentent les domaines catalytiques de l'enzyme (Yoshihiro et al., 1997).

L'AC utilise l'ATP comme substrat et le transforme en AMPc. Celle ci stimule la PKA dépendante de l'AMPc qui phosphoryle divers substrats (Krupinski et al., 1989). Les ACs, comme indiqué plus haut, sont des protéines membranaires intrinsèques qui ne nécessitent pas d'être libres pour diffuser fortuitement à la surface cellulaire (Bacsai et al., 1993). La microscopie immunofluorescente et l'imagerie de l'AMPc montrent que l'activation de l'AC par les récepteurs conduit à différentes localisations de la distribution de l'AMPc à l'intérieur d'une cellule (Barsony et al., 1990; Bacsai et al., 1993). Ainsi, en s'appuyant sur la similarité des séquences de leurs acides aminés et la distribution dans les tissus, les neufs isoformes de l'AC sont divisés en cinq groupes au moins. Le premier groupe comprend les types I et VIII et est caractérisé par sa stimulation par la calmoduline (Krupinski et al., 1989; Yoshihiro et al., 1997); le deuxième groupe est

composé des types II, IV et VII (Yoshimura et al., 1996) et est retrouvé dans plusieurs tissus; il est caractérisé non seulement par son insensibilité à la calmoduline mais aussi par sa stimulation par les sous-unités $G\beta\gamma$ (Yoshihiro et al., 1997); l'isoforme du type III est le troisième groupe qui est aussi stimulé par la calmoduline (Choi et al., 1992; Yoshihiro et al., 1997); les types V et VI constituent le quatrième groupe et est caractérisé par leur inhibition par le calcium (Katsushika et al., 1992; Wallach et al., 1994). Comme le type III, le type IX n'appartient à aucun des groupes cités ci-haut.

3- Régulation de l'activité de l'adénylate cyclase

La capacité à répondre aux stimulations provoquées par la forskoline et la sous-unité α de G_s ($G_{\alpha s}$) constitue deux caractéristiques fondamentales de l'AC des mammifères. La forskoline active tous les isoformes de l'AC à des concentrations micromolaires faibles (Taussig et al., 1998; Krupinski et al., 1998). Les ACs de tous les mammifères sont potentiellement et physiologiquement activées par la sous-unité $G_{\alpha s}$ de la protéine G; cette activation est synergique et non compétitive avec la forskoline. Les protéines G hétérotrimériques sont formées de sous-unités α , β et γ et unissent l'activation du récepteur à la régulation de l'effecteur. Il existe plus de 20 sous-unités α de la protéine G, au moins 6 sous-unités β et 12 sous-unités γ (Krupinski et al., 1998). L'activité de l'AC est modulée par les protéines G incluant les sous-unités $G_{\alpha i}$ et $G_{\alpha s}$ (Birnbaumer et al., 1990) et les sous-unités $\beta\gamma$ des protéines G (Tang et al., 1992). La sous-unité α est liée à la guanosine diphosphate (GDP) à l'état basal; cette sous-unité est associée, à son tour, aux sous-unités $\beta\gamma$; en plus, la forme liée à la guanosine diphosphate (GDP) peut s'associer à un récepteur (Krupinski et al., 1998). Pendant l'activation du

récepteur, la sous-unité α de la protéine G se sépare de la GDP et fixe la guanosine triphosphate (GTP). Ensuite, elle se sépare de l'hétérodimère $\beta\gamma$. L'activation de l'AC par la sous-unité $\alpha(s)$ s'achève quand la GTP est hydrolysée, grâce à l'activité GTPasique et sa recombinaison avec les sous-unités $\beta\gamma$ (Krupinski et Cali, 1998). La sous-unité $\alpha(s)$ de la protéine G active les isoformes de l'AC tandis que celle $\alpha(i)$ les inhibe (Yoshihiro et al, 1997).

Les sous-unités $\beta\gamma$ régulent plusieurs isoformes des ACs; les isoformes de type II,IV et possiblement le type VII sont stimulés par les sous unités $\beta\gamma$ en présence de la sous unité $G_{\alpha s}$ (Hurley, 1999; Krupinski et al., 1998 ; Taussig et al., 1998). L'activation synergique de ces isoformes par $G_{\alpha s}$ et $\beta\gamma$ est due à des interactions directes de ces sous-unités avec la cyclase et ne nécessite pas l'association de ces deux régulateurs avec d'autres protéines (Taussig et al. 1994). En l'absence de la stimulation par G_s , les effets excitateurs de $\beta\gamma$ sur les cyclases sont minimales; la liaison de $G_{\alpha s}$ à l'AC augmente l'affinité de celle-ci aux sous-unités $\beta\gamma$ ou présente une seconde affinité élevée au site de liaison de $\beta\gamma$ (Zimmermann et al., 1996).

D'autre part, la protéine qui assure l'inhibition des Acs est la G_i (Gilman, 1987). Dessauer et al.(1998), dans leur étude montrent que le site de liaison de la protéine $G_{\alpha i}$ est différent de celui de liaison de la protéine $G_{\alpha s}$ sur la base de l'analyse fonctionnelle (Taussig et al. 1993). Cependant, le mécanisme d'action de la protéine $G_{\alpha i}$ n'est pas bien défini (Hurley, 1999).

De plus, il est important de noter que certaines ACs telles que les types I, II, VII, VIII (Taussig et al., 1998) sont relativement résistantes à l'inhibition effectuée par la protéine $G_{\alpha i}$. Une des hypothèses qui tentent d'expliquer cette résistance suppose qu'elle

pourrait être due à la différente sensibilité du noyau suprachiasmatique à la mélatonine selon Mc Arthur et al.(1997). Les récepteurs de la mélatonine sont couplés à la protéine Gi (Vanecek, 1998) et celle-ci représente un inhibiteur des ACs.

Par ailleurs, les voies de signalisation qui passent par les ions calcium jouent un rôle fondamental dans la plasticité synaptique et la formation de la mémoire (Silva et al., 1998; Mayford et al., 1999). L'augmentation de la concentration des ions calcium est nécessaire pour induire les différentes formes de plasticité synaptique dont la LTP et la LTD qui jouent un rôle important dans la formation de la mémoire à long terme (Chen et al., 1997). L'activité synaptique est un important régulateur des changements plastiques, par exemple, dans la transmission synaptique de l'hippocampe (Madison et al., 1991). Les protéines kinases sont des facteurs clés de la plasticité synaptique (Micheau et al., 1999). En effet, la facilitation présynaptique dans le neurone sensitif se produit à travers trois voies biochimiques ; le transmetteur libéré par l'interneurone présynaptique, par exemple la 5-HT₂, se lie à deux récepteurs (Kandel 2000). L'un des récepteurs stimule la protéine G (Gs); celle-ci augmente l'activité de l'AC qui transforme l'ATP AMPc; par ce moyen, la concentration de l'AMPc augmente dans les terminaisons des neurones sensitifs. L'AMPc active la PKA dépendante de l'AMPc, en se liant à sa sous-unité régulatrice de l'inhibiteur; ce qui permet de libérer sa sous-unité catalytique (Kandel 2000). Cette sous-unité catalytique agit le long de trois voies. Dans la première voie, la sous-unité catalytique phosphoryle les canaux potassiques afin de diminuer le courant dû aux ions potassiques. Cela entraîne une prolongation du potentiel d'action et augmente l'affluence des ions calcium; ce qui permet l'augmentation de la libération du transmetteur (Kandel 2000). Dans la deuxième voie, les vésicules contenant le

transmetteur sont mobilisées au niveau du pool du transmetteur et l'efficacité de la machinerie qui assure la libération du transmetteur par exocytose, augmente. Et enfin, dans la troisième voie, les canaux calciques L-type sont ouverts; le transmetteur, la 5-HT₂ agissant à travers un second récepteur, qui engage la protéine G (Go) qui active la phospholipase C; celle-ci en retour stimule le diacylglycérol qui active la protéine Kinase C. Ainsi, la PKA et la PKC facilitent la libération du transmetteur des terminaisons des neurones sensitifs pour une période de quelques minutes dû à la phosphorylation de plusieurs protéines substrats. Ainsi, les excitations de sensibilisation répétée produisent des consolidations des connexions durant des jours (Inversen et al., 2000).

C- MODÈLES ANIMAUX DE LA DÉPRESSION

1- Caractéristiques

Il existe à l'heure actuelle plusieurs modèles animaux permettant de mieux appréhender la dépression majeure. Entre autres, le modèle génétique Wistar-Kyoto caractérisé par des troubles du sommeil, une augmentation du pourcentage du sommeil paradoxal et une augmentation de la fragmentation du sommeil (Dugovic et al., 1999), le modèle cholinergique Flinders Sensitive Line sensible aux effets comportementaux et hormonaux des agonistes cholinergiques comme les patients déprimés (Overstreet, 1993), l'injection néonatale de clomipramine qui entraîne une baisse de la consommation de nourriture, baisse des niveaux de 5-HT et de noradrénaline, l'induction d'un stress chronique modéré (Willner, 1997; Moreau, 1997) et surtout le modèle basé sur l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs: le syndrome du rat bulbectomisé (Van Riezen et al., 1977).

Des nombreux modèles animaux de la dépression, celui basé sur la bulbectomie bilatérale semble être le mieux indiqué pour élucider la neurobiologie de la dépression et la neurochimie des antidépresseurs (Jesberger et al., 1985; Kelly et al., 1997). En effet, l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs du rat provoque un dysfonctionnement neural qui entraîne des perturbations biochimiques, physiologiques et comportementales comparables à celles observées chez les patients avec une dépression majeure (Jesberger et al., 1985; Kelly et al., 1997). Ces perturbations sont, par la suite, normalisées par traitement chronique aux antidépresseurs de classes variées (Kelly et al., 1997). C'est la raison pour laquelle nous avons choisi ce modèle pour étudier l'impact que la destruction des bulbes olfactifs pourrait entraîner sur l'activité de l'AC. Ainsi, voyons comment l'AC est-elle impliquée dans la dépression.

2- Adénylate cyclase dans la dépression

Dans le but d'améliorer le diagnostic et le traitement du trouble dépressif majeur, les chercheurs se sont lancés dans l'investigation des déterminants biochimiques de la dépression majeure (Schildkraut, 1965). La théorie de l'amine biogène stipulait que la dépression implique un déficit d'activité noradrénergique dans certaines régions du cerveau (Schildkraut, 1965). L'effet thérapeutique des antidépresseurs était secondaire à l'augmentation des concentrations des monoamines dans les synapses (Menninger et al., 1997). Cependant, les nombreuses études qui ont porté sur l'évaluation des concentrations portant sur la noradrénaline, la 5-HT₂ et la dopamine ainsi que leurs métabolites respectifs, n'ont pas fourni des évidences convaincantes pouvant supporter la théorie citée ci-haut (Menninger et al., 1997). Par la suite, plusieurs études ont porté sur

non seulement les modifications des amines biogènes mais aussi sur le trouble de fonctionnement de leurs cibles, les récepteurs sérotoninergiques et ceux α et β -adrénergiques et les molécules effectrices, telle que l'AC, dont l'activité est modulée par ces récepteurs (Menninger et al., 1997).

L'AC est une enzyme qui assure la synthèse de l'AMPc (Hurley, 1999). Plusieurs récepteurs dont ceux sérotoninergiques et adrénergiques modulent l'activité de cette enzyme. Le traitement chronique aux antidépresseurs (tricycliques) modifie l'activité de l'AC (Ozawa et al., 1991; Chen et al., 1995). Il semble que le mécanisme par lequel les antidépresseurs exercent des effets bénéfiques implique des modifications au niveau des composantes du neurone post-récepteur ou dans les processus de couplage entre les protéines G et l'unité catalytique de l'AC (Chen et al., 1995). Les difficultés à accéder au cerveau humain des patients vivants, dans le but d'étudier la relation entre l'AC et la dépression, a conduit les chercheurs à utiliser les cellules sanguines ou les tissus pour examiner les paramètres biochimiques liés à la dépression, telle que l'activité de l'AC (Menninger et al., 1997). La majeure partie des études réalisées ont porté, par la suite, sur l'examen de la modulation de l'activité de l'AC à travers des systèmes de récepteurs particuliers plutôt que de mesurer l'activité de l'unité catalytique de l'enzyme (Menninger et al., 1997).

Par ailleurs, les études de Cowburn et al., (1994) ont montré une réduction de l'activité de l'AC, stimulée par la forskoline, dans le cerveau des patients déprimés morts. À l'état basal, l'activité de l'AC ne présente aucune différence significative entre les patients déprimés et les témoins (Newman et al., 1992; Abou-Saleh et al., 1994).

Stimulée par le fluorure de césium, l'activité de l'AC chez les patients déprimés ne diffère pas de celle des sujets contrôles (Abou-Saleh et al., 1994).

Dans notre étude, nous déterminerons l'activité de l'AC à l'état basal, stimulée par le fluorure de sodium et par la forskoline. En effet, nous voulons déterminer l'effet que la forskoline peut exercer sur l'activité de l'AC car ce diterpène agit directement sur l'enzyme (Cowburn et al., 1994). Par contre le fluorure de sodium agit sur l'activité de l'adénylate cyclase par l'intermédiaire des protéines G (Sondek et al., 1994).

3- Ablation bilatérale des bulbes olfactifs

La destruction des bulbes olfactifs provoque des perturbations, qui sont dues d'une part, à la dégénérescence des fibres efférentes, comme les projections de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), issues des corps cellulaires des bulbes olfactifs, vers les structures limbiques (Cairncross et al., 1979). D'autre part, ces perturbations sont dues à la dégénérescence des fibres afférentes, telles que les projections noradrénergiques et sérotoninergiques provenant respectivement du locus coeruleus et des noyaux du raphé du cerveau médian vers les bulbes olfactifs (Cairncross et al., 1979). Ces perturbations peuvent être entre autres biochimiques, physiologiques ou comportementales (Kelly et al., 1997).

3-1 Perturbations biochimiques

L'ablation bilatérale des bulbes olfactifs provoque des modifications des concentrations des neurotransmetteurs (Leonard et al. 1981; Kelly et al., 1997). La noradrénaline est le premier neurotransmetteur impliqué dans la pathophysiologie de la dépression (Schildkraut, 1965). En 1990, Van Riezen et Léonard ont montré que la bulbectomie réduisait la teneur en noradrénaline. Song et Léonard en 1995 confirment,

dans leur étude, la réduction de ce neurotransmetteur. Ils ont normalisé cette réduction par traitement aux antidépresseurs tricycliques.

D'autre part, la concentration de la 5-HT est réduite suite à la bulbectomie (Janicsar et al., 1984; Song et al., 1995); Earley et al., (1994) ont rapporté une augmentation du nombre de récepteurs de la sérotonine. Cette perturbation a été renversée par traitement chronique aux antidépresseurs (Lumia et al., 1992; Song et al., 1995).

De plus, la bulbectomie bilatérale provoque un déséquilibre entre les acides aminés excitateurs et inhibiteurs (Van Riezen et al., 1990). Les concentrations de la glycine sont augmentées pendant que celles du glutamate et de l'aspartate sont réduites (Collins, 1984; Scholfield et al., 1983). La densité des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est modifiée dans le cortex préfrontal du rat bulbectomisé (Webster et al., 2000).

Par ailleurs, une augmentation transitoire de la choline acétyltransférase suite à la bulbectomie a été décrite (Broekkamp et al., 1986). D'autre part, Janicsar et al., (1984) ont rapporté une augmentation de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) chez les rats bulbectomisés.

3-2 Perturbations physiologiques

Les bulbes olfactifs ont non seulement des projections dans le système limbique mais aussi dans l'hypothalamus ventromédian (Marcilhac et al., 1997). Suite à l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs, la microdialyse, in vivo, a montré une réduction de la libération de la noradrénaline dans l'hypothalamus latéral et une augmentation de la libération de la dopamine dans l'hypothalamus ventromédiane (Iwasaki et al., 1989). La

bulbectomie produit des modifications intracellulaires dans la région renfermant l'horloge biologique des rats (Vagell et al., 1991). Les perturbations de rythmes circadiens des rongeurs suite à une destruction des bulbes olfactifs résulteraient des altérations soit des voies conduisant au noyau suprachiasmatique soit du noyau suprachiasmatique lui-même (Vagell et al., 1991).

La destruction des bulbes olfactifs augmente la concentration de l'AMPC à l'état basal dans le noyau suprachiasmatique des rats bulbectomisés (Vagell et al., 1991). L'AMPC, synthétisée par l'AC, est impliquée dans le fonctionnement de l'horloge biologique (Gillette et al., 1988). En effet, la bulbectomie provoque une modification intracellulaire dans l'hypothalamus, région renfermant la principale horloge biologique (Vagell et al., 1991) et, par ailleurs, réduit la concentration de la 5-HT₂ (Song et Léonard, 1995); Le changement de la concentration sérotoninergique pourrait entraîner le changement de l'activité circadienne car les afférences sérotoninergiques dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus sont impliquées dans la régulation de l'horloge biologique (Prosser et al. 1990; Shioiri et al., 1991). De plus, les bulbes olfactifs ont des connexions anatomiques avec l'amygdale qui projette à son tour dans le noyau suprachiasmatique (Price, 1985). Ainsi, ces connexions fonctionnelles entre le système olfactif et l'horloge circadienne jouent un rôle fondamental dans la régulation des rythmes circadiens, par exemple, celui de la température (Possidente et al., 1990). Ces perturbations seraient dues à la conséquence d'une perturbation des fonctions des régions du système nerveux reliées aux bulbes olfactifs (Marcilhac et al., 1997). En d'autres termes, la destruction bilatérale des bulbes olfactifs provoque une dégénérescence des systèmes monoaminergiques qui se projettent dans les bulbes olfactifs incluant le système

sérotoninergique des noyaux du raphé et le système noradrénergique du locus coeruleus qui sont impliqués tous dans la rythmicité de plusieurs fonctions biologiques (Marcilhac et al., 1997). Cependant, le mécanisme par lequel la bulbectomie affecte les rythmes circadiens n'est toujours pas clarifié (Marcilhac et al., 1997). Ainsi, la perturbation du rythme circadien est non seulement un signe évident de la dépression (Wehr et al., 1982), mais aussi valide le rat bulbectomisé comme modèle animal de la dépression (Possidente et al., 1990).

Sur le plan comportemental, on a constaté une augmentation de l'activité locomotrice des rats bulbectomisés lorsque ceux-ci sont soumis à un nouvel environnement et une augmentation de l'exploration lors d'une exposition à un champ ouvert (Kelly et al., 1995; Kelly et al., 1996). Cette augmentation de l'activité locomotrice est beaucoup plus manifeste au cours de la nuit (Giardina et al., 1991). Le rat qui a subi l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs perd totalement la composante essentielle par laquelle passent ses informations sensibles : l'odorat; par conséquent, le rat bulbectomisé nécessite un temps beaucoup plus long pour s'adapter à un nouvel environnement de vie. L'habituation explique les processus par lesquels le rat devient familier à son nouveau milieu de vie. Dans un environnement stable ou faiblement changeant, la fréquence de traitement ou de l'intégration des informations sensibles dans le système nerveux central est plus rapide que la fréquence de changement de l'environnement (par ce que celui-ci est stable ou change peu). Si le rythme de changement de l'environnement dépasse le rythme de traitement des informations sensibles (issues de ce milieu de vie) dans le système nerveux central, l'animal ne pourra pas s'habituer à son nouvel environnement (Kenshalo et al., 1977; Léonard et al., 1981).

De plus, l'hyperactivité observée chez les rats bulbectomisés est due à la rupture ou dénervation des connexions entre les bulbes olfactifs et les centres limbiques supérieurs tel que le cortex amygdaloïde? (Kelly et al., 1995). Ainsi, l'interaction entre l'organisme et l'environnement joue un rôle important dans l'activité locomotrice (Primeaux et al., 1999).

Une autre modification importante observée chez les rats bulbectomisés est le contrôle de l'impulsion ou de l'instigation. En effet, Bizot et al. (1988), ont examiné la capacité des rats à inhiber une réponse dans un labyrinthe en T. En privant les rats de nourriture, ils ont montré que les animaux non traités avec des antidépresseurs portaient préférentiellement leur choix sur la récompense immédiate même si celle-ci était infime. À l'inverse, les rats bulbectomisés traités avec des antidépresseurs tricycliques, comme l'imipramine, améliorent leur capacité d'attente et, conséquemment, portaient leur choix sur la plus grande récompense même si celle-ci était différée.

Par ailleurs, des déficits de mémorisation lors de l'évitement passif, ont été constatés quand les rats devaient demeurer dans un compartiment éclairé pour éviter un choc dans un compartiment obscur (Van Riezen et al., 1976; Yamamoto et al., 1997).

En 1981, Morris a proposé un test, appelé labyrinthe aquatique, pour évaluer l'orientation spatiale chez les rongeurs. Le déficit d'apprentissage spatial constaté chez les rats bulbectomisés (Kelly et al. 1993) a été atténué par un traitement chronique aux antidépresseurs (Redmond et al. 1994). Par conséquent, les perturbations comportementales, constituent un des symptômes pertinents de la dépression (Kelly et al., 1997). Donc, l'augmentation de l'activité locomotrice dans un champ ouvert nouveau est non seulement une caractéristique du syndrome de la bulbectomie, mais aussi une

évidence qui valide le rat bulbectomisé comme modèle animal de la dépression (Kelly et al., 1996; Kelly et al., 1997).

De plus, la diminution de l'appétit et le gain de poids sont des symptômes communs de la dépression (Fava., 2000). Dès lors, nous allons déterminer l'impact de la bulbectomie sur l'évolution pondérale des rats.

D- BULBES OLFACTIFS

Caractères généraux

Les voies à travers lesquelles un organisme reçoit les informations issues de son environnement de vie sont les organes sensoriels; ces informations sont ensuite transmises au cerveau où les processus de sélection, d'intégration, d'interprétation et de la formation de la réponse prennent place (Adey, 1977; Kelly et al., 1997). L'olfaction est l'un de ces sens qui fournissent les informations sur l'environnement chimique immédiat. Le système olfactif est constitué de trois parties principales: les organes sensitifs et le tractus nerveux, les structures du système nerveux central recevant les projections directes ou indirectes des bulbes olfactifs et enfin les bulbes olfactifs et les structures qui leur sont associées (Léonard et al., 1981).

Les bulbes olfactifs du rat sont des extensions bilatérales du télencéphale rostral et constituent environ 4 % du poids total de son cerveau (Cain, 1974; Kelly et al., 1997). Ils représentent une structure formée de cinq couches que l'on peut comparer du point de vue complexité aux trois couches de l'hippocampe et aux six couches du cortex (Richardson, 1991); ce sont les couches : glomérulaire, plexiforme externe, plexiforme interne, des corps cellulaires mitraux, et celle des corps cellulaires granulaires (Léonard et al., 1981).

Les bulbes olfactifs ont des connexions réciproques étendues avec différentes régions du cerveau, notamment les structures du système limbique (Voir en annexe figure 1) telles que l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus (Cain, 1974; Van Riezen et al., 1990; Kelly et al., 1997). Les bulbes olfactifs influencent beaucoup d'aspects hormonal et émotionnel, du comportement (Halasz et al., 1983) tels que la participation des phéromones chez les rongeurs dans le comportement reproducteur (Leonard et al., 1981). Cependant, l'organe voméronasal qui n'a pas de fonction olfactive est plutôt associé aux phéromones. Ils sont riches en terminaisons nerveuses et en corps cellulaires comme la plupart des neurotransmetteurs tels que les aminoacides, les neuropeptides et les neuromodulateurs (Halasz et al., 1983) (Voir figure 1 en annexe).

D- SYSTÈME LIMBIQUE

1- Caractères généraux

Le système limbique est défini comme l'ensemble du lobe limbique et de toutes les structures corticales et sous-corticales qui lui sont associées. Le lobe limbique est formé de l'archicortex, phylogénétiquement plus ancien (formation de l'hippocampe et du gyrus dentelé), du paléocortex (gyrus parahippocampique rostral) et du mésocortex (gyrus cingulaire) (Barnett, 1975; Afifi et al., 1998). Il joue des rôles importants dans le comportement émotionnel, dans la mémoire, dans l'intégration des réponses homéostatiques, telles que celles reliées à la préservation de l'espèce; il intervient également dans le comportement sexuel et la motivation (Afifi et al., 1998).

Le système limbique renferme plusieurs structures tels que, l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex cingulé, le cortex préfrontal, le noyau septal et le

cortex préfrontal (Afifi et al., 1998). L'hypothalamus intervient dans la régulation de l'homéostasie interne, de la faim et de la soif; il intervient lors des comportements sexuels et génère la sensation de plaisir ou de rage (Kandel et al., 2000). L'amygdale agit directement sur l'hypothalamus par l'intermédiaire des terminaisons des stries terminales. Il est aussi en connexion directe avec l'hippocampe avec lequel il joue un rôle important dans le processus de mémorisation (Afifi et al., 1998; Kandel et al., 2000). Les différentes parties du système limbique que nous avons étudiées sont les suivantes:

2- Structures du système limbique étudiées

L'hippocampe, l'amygdale, l'hypothalamus, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire et le noyau caudé sont les structures dans lesquelles nous avons déterminé l'activité de l'AC. Voyons plus en détails quelques caractéristiques de ces différentes structures.

2-1- L'hippocampe

L'hippocampe est une structure du télencéphale bilatérale faisant partie du système limbique. Il apparaît comme une structure en forme de C. L'hippocampe constitue avec le gyrus dentelé et le subiculum la formation hippocampale. Il est subdivisé en quatre zones appelées Corne d'Ammon (CA) de CA1 à CA4 (Afifi et al., 1998).

Les principales afférences de l'hippocampe proviennent du cortex entorhinal, lequel reçoit de nombreuses informations en provenance entre autres des cortex préfrontal et cingulé. Les cellules pyramidales de la CA1 de l'hippocampe se projettent sur le subiculum (Amaral et al., 1991); celui-ci représente la principale voie de sortie de l'hippocampe et s'étend sur les aires néocorticales citées plus haut. Le subiculum reçoit

non seulement des projections issues de la corne d'Ammon 1, mais il innerve aussi l'amygdale et le septum (Groenewegen et al, 1987). Les principaux neurotransmetteurs synthétisés par les structures neuronales associées à l'hippocampe sont l'acétylcholine, le glutamate, l'aspartate et l'acide γ -aminobutyrique (Da Silva et al, 1990). L'hippocampe joue un rôle important dans le traitement des informations spatiales, les processus mnésiques (Winocur, 1990) et la discrimination olfactive (Eichenbaum et al., 1986).

Par ailleurs, il a été montré dans l'hippocampe latéral des rats bulbectomisés, une réduction non significative de la concentration de l'AMPc par rapport aux rats témoins (Vagell et al. en 1991); cette concentration de l'AMPc est fonction de l'activité de l'AC (Ishikawa et al. 1997). Par conséquent, nous estimons que l'activité de l'AC sera réduite dans l'hippocampe, suite à la bulbectomie bilatérale.

2-2- L'amygdale

L'amygdale est une composante du système limbique; elle est composée de deux groupes de noyaux: d'une part le corticomédian et central et d'autre part le basolatéral. Le premier groupe est relativement petit et phylogénétiquement ancien; il établit des connexions avec le système nerveux central tels que les bulbes olfactifs, l'hypothalamus et le tronc cérébral. Le groupe basolatéral est plus grand et phylogénétiquement récent; il a des connexions avec le cortex cérébral (Afifi et al., 1998).

Dans le système nerveux central, l'amygdale occupe une place importante à cause de son implication dans l'ingestion alimentaire, la défense, la reproduction et l'agressivité qui sont des exemples typiques de comportements intégrés; l'amygdale intervient aussi dans l'ajustement des fonctions endocrines (De Olmos, et al., 1985). Plusieurs

neurotransmetteurs se trouvent dans l'amygdale, tels que l'acétylcholine, l'acide γ -aminobutyrique, la noradrénaline, la 5-HT₂, la dopamine, la substance P et les enképhalines (Afifi et al., 1998). L'amygdale est une structure sous corticale largement étudiée à cause de son influence sur les comportements spontanés et conditionnés. En effet, l'amygdale joue un rôle important dans les processus d'apprentissage (De Olmos et al., 1985; Sarter et al., 1985), dans le contrôle de la locomotion (Anand et al., 1952; Cornan et al., 1967; Sarter et al., 1985), dans la consommation de nourriture et de l'eau (Rolls 1972). Le noyau central médian de l'amygdale semble être impliqué dans le contrôle des réponses végétatives spontanées tandis que le noyau basolatéral serait impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (Sarter et al., 1985). Ce noyau basolatéral est aussi connecté à l'hypothalamus latéral, qui est directement impliqué dans le contrôle de l'alimentation et de l'hydratation (De Olmos et al., 1985; Siegel et al., 1988). De plus, le noyau basolatéral de l'amygdale est une composante essentielle du système cérébral antérieur dans l'apprentissage associatif (Gallagher et al., 1992); les lésions de ce noyau provoquent une détérioration similaire à celle observée chez les rats bulbectomisés, dans la capacité d'apprendre une procédure de test d'aversion (Hatfield et al., 1992). Ce-ci suggère que la perturbation des fonctions de ce système, accompagnée de l'altération du système sérotoninergique (Lorden et al., 1977), seraient à la base des déficits d'apprentissage associatif observés chez les rats bulbectomisés (Kagashe et al., 1989). Les fonctions précises de l'amygdale sont difficiles à saisir; la complexité de la connectivité neurale de l'amygdale fait qu'il est difficile de lui attribuer strictement un comportement observé (Afifi et al., 1998).

Ainsi, la réduction de l'activité noradrénergique dans l'amygdale (Jancsar et al., 1984), la perturbation du système sérotoninergique et les déficits comportementaux constatés chez les rats bulbectomisés nous incitent à supposer que l'activité de l'AC dans l'amygdale sera perturbée suite à une bulbectomie bilatérale.

2-3- L'hypothalamus

L'hypothalamus est une partie du diencephale, il est ventral au thalamus et constitue le plancher et les parois du quatrième ventricule (Bleier et al., 1982). L'hypothalamus peut être subdivisé en une partie médiane de cellules denses et une partie latérale de moindres cellules à travers laquelle les faisceaux de fibres passent entre le télencéphale et le mésencéphale. Dans sa subdivision médiane, s'y retrouvent des groupes de cellules appelées noyaux qui sont entourées de cellules hétérogènes nommées aires; l'ensemble des aires de l'hypothalamus forment une matrice continue. Sur une base cytoarchitecturale, l'hypothalamus est caractérisé par une hétérogénéité de la dimension des cellules, la forme et les propriétés marquantes dans toutes les aires et dans la plupart des noyaux; ceci suggère que la plupart des noyaux et toutes les aires sont impliqués dans de systèmes fonctionnels (Bleier et al., 1982). Le fornix divise l'hypothalamus en une région médiane et une région latérale. La région médiane a un ensemble de noyaux reparté en quatre groupes nucléaires: le préoptique, le suprachiasmatique ou supraoptique, le tubéral et le mamellaire (Afifi et al., 1998).

L'hypothalamus dispose de connexions qui sont divisées d'une part en connexions locales qui sont les efférences et d'autre part en connexions extrinsèques qui sont des afférences et des efférences. Les connexions hypothalamiques locales sont composées du

tractus hypothalamo-hypophysaire qui relie les noyaux supraoptiques et paraventriculaire de l'hypothalamus avec le lobe postérieur de l'hypophyse; et le tractus tubérohypophysaire qui relie les noyaux arqué et périventriculaire de l'hypothalamus avec le lobe antérieur de l'hypophyse (Afifi et al., 1998). Les connexions extrinsèques des afférences sont entre autres l'amygdalohypothalamique, le thalamohypothalamique, le fornix; tandis que les efférences des connexions extrinsèques sont entre autres l'hypothalamoamygdaloïde, le fornix, l'hypothalamocérébelleux (Afifi et al., 1998).

L'hypothalamus joue un rôle important dans la régulation du système nerveux autonome. D'après Inversen et al., (2000), il sert à la régulation de la fonction intégrative de plusieurs nécessités physiologiques de base. En effet, l'hypothalamus contrôle la pression sanguine et la composition des électrolytes par un ensemble de mécanismes régulateurs qui partent du contrôle hydrique et du besoin de sel au maintien de l'osmolarité sanguine et du tonus vasomoteur. Il contrôle les réponses d'urgence au stress incluant les réponses physiologiques et immunologiques en régulant le flot sanguin dans les muscles et les tissus ainsi que la sécrétion des hormones de stress. Il régule la température du corps à l'aide d'activités partant du contrôle du métabolisme de la thermogénèse aux comportements telles que les sensations de la chaleur et du froid de l'environnement. L'hypothalamus contrôle le métabolisme de l'énergie en régulant l'alimentation, la digestion et la fréquence métabolique; il régule également le comportement reproducteur par un contrôle hormonal de la reproduction, la grossesse ou la gestation et la lactation (Inversen et al., 2000; Groenewegen et al., 2000).

L'hypothalamus régule ces processus de base en s'appuyant sur trois mécanismes. D'abord, l'hypothalamus a accès à l'information sensitive provenant du corps entier; il

reçoit des entrées directes du système sensitif viscéral et du système olfactif. En plus l'hypothalamus dispose de neurones sensitifs qui sont responsables des changements de la température locale, de l'osmolarité, du glucose et du sodium. Ensuite, l'hypothalamus compare l'information sensitive avec l'ensemble des points biologiques ; par exemple, il compare la température locale de la zone préoptique à 37°C; si l'hypothalamus est chaud il active les mécanismes qui dissipent la chaleur. Enfin, quand l'hypothalamus détecte une déviation de ces paramètres, il ajuste et corrige les réponses autonomiques, endocrines et comportementales (Inversen et al., 2000; Groenewegen et al., 2000).

Edwards et al., (1993) ont montré que les voies de liaison entre les bulbes olfactifs et l'aire préoptique médiane de l'hypothalamus antérieur, étaient très importants dans l'agressivité entre les mâles chez la souris. La dénervation de cette zone contribue à l'augmentation de la réponse agressive (Cairncross et al., 1979). Le préoptique médian de l'hypothalamus antérieur est aussi impliqué dans la reproduction et toute lésion de cette région entraîne un déficit d'accouplement (Cairncross et al., 1979).

L'hypothalamus est le siège de l'horloge biologique (Vagell et al. 1991). La perturbation des rythmes circadiens, par exemple, l'augmentation de la température et de l'activité locomotrice, observées chez les rats bulbectomisés, comme indiqué plus haut, nous incitent à supposer que l'activité de l'AC sera augmentée dans cette région après la lésion; de plus, Vagell et al. (1991) ont montré que la concentration de l'AMPc dans le noyau suprachiasmatique augmentait de façon significative suite à une bulbectomie. La synthèse de l'AMPc dépend de l'activité de l'AC, tel que citée ci-haut.

2-4- Le cortex préfrontal

Le cortex préfrontal représente la zone corticale cérébrale qui s'étend du lobe frontal rostral aux cortex moteur et prémoteur (Groenewegen et al., 2000) qui réalisent la sélection et la génération des mouvements. Le cortex préfrontal est subdivisé en une partie médiane (ce sont les zones cingulaire antérieure, prélimbique et infralimbique), une partie latérale (ce sont les régions insulaires agranulaires dorsale et ventrale), une partie ventrale et une orbitale. Comme chez les primates, dans ces différentes régions les zones cytoarchitectoniques sont reconnues (Van Eden et al., 1985 ; Uylings et al., 1990). A travers ses connexions avec les cortex associatifs, l'hypothalamus, l'amygdale et d'autres régions du cerveau, le cortex préfrontal reçoit l'information autour des modalités sensibles tels que la motivation et les états émotionnels (Afifi et al., 1998). Le cortex préfrontal semble être impliqué principalement dans les processus cognitif et motivationnel ou émotionnel ainsi que dans l'orientation du comportement (Passingham, 1993). Des différences fonctionnelles ont été établies entre les parties médiane et latérale du cortex préfrontal des rats (Kolb, 1984; De Bruin, 1990), et le dorsal et la partie ventrale du cortex préfrontal médian (Broersen; 2000; De Bruin et al., 2000), il reste à montrer si la cytoarchitecture de ces zones distinctes représente des entités fonctionnelles distinctes (Groenewegen et al., 2000). Un des traits uniques du circuit neuronal dans lequel le cortex préfrontal est impliqué est sa relation réciproque avec le système limbique du télencéphale et ses connexions sous corticales. Chez les rongeurs et les primates le cortex préfrontal est un maillon important dans le circuit neuronal à la base des processus comportementaux (Dias et al et al., 1996).

En effet, le cortex préfrontal joue un rôle dans les comportements affectifs et dans le jugement. Des lésions de ce cortex entraînent une instabilité émotionnelle et un jugement inapproprié; quand les lésions sont bilatérales, les effets sont plus drastiques; par exemple, les patients négligent généralement leur apparence, rient ou pleurent sans raison; ils n'ont pas d'appréciation ni de normes de conduite ou de comportement social. Ils sont généralement inhibés et distraits. Le manque d'initiative et l'apathie sont très marqués quand les lésions se situent sur les parties dorsolatérales du lobe frontal; par contre, les lésions orbitofrontales provoquent des changements d'humeur, incluant des comportements impulsifs et inappropriés (Afifi et al., 1998). Des études sur la dépression ont identifié des anomalies neurophysiologiques dans plusieurs zones du cortex préfrontal (Wayne, 2000). L'activité physiologique est réduite durant le trouble dépressif majeur dans les différentes zones du cortex préfrontal impliquées dans le langage, l'attention sélective, les acquisitions visuospatiales ou le traitement mnémorique (Wayne 2000). Pendant le trouble dépressif, ces zones reflètent les interactions neurophysiologiques entre les traitements cognitifs et émotionnels et, par conséquent, rapprochent les détériorations cognitives avec le trouble dépressif majeur (Wayne, 2000). Dès lors, nous pensons que l'activité de l'AC dans le cortex préfrontal sera perturbée après destruction des bulbes olfactifs.

2-5- Le cortex cingulaire

Le cortex cingulaire constitue une grande partie du lobe limbique (Broca, 1878) et du système limbique (MacLean, 1990). Selon Vogt et al. (1992) le cortex cingulaire présente une dichotomie parce que les cortex cingulaire antérieur et postérieur sont

caractérisés par une cytoarchitecture, des connexions et des fonctions différentes. À l'encontre du cortex cingulaire antérieur, la région postérieure présente les caractéristiques suivantes: une proéminence de la couche IV, des afférences thalamiques issues des noyaux antérodorsal, antéroventral, latérodorsal et du noyau pulvinar médian; une implication dans les fonctions visuospatiales et de la mémoire; son accès est limité au système moteur en passant par les projections au striatum, les projections prémotrices et les projections aux noyaux pontiques. Dans cette dichotomie marquée de structure et de fonction du cortex cingulaire, celui-ci peut être considéré comme deux régions distinctes du système limbique (Devinsky et al., 1995). Sur le plan anatomique, le cortex cingulaire antérieur s'étend de l'extrémité du corps calleux à la jonction avec la partie postérieure du cortex cingulaire au niveau du sulcus central (Devinsky et al., 1995). Sa région ventrale est interconnectée avec le système limbique (Vogt et al., 1987; Kunishio et al., 1994) et se projette sur les régions du tronc cérébral impliquées dans le contrôle des réponses autonomiques (Hurley et al., 1991); cette région joue un rôle dans les réponses affectives. Par ailleurs, sur la base de ses connexions, le cortex cingulaire dorsal est constituée d'une région cognitive rostrale et d'une région motrice caudale; celle-ci a des connexions réciproques avec les cortex moteur et prémoteur et des projections corticospinales directes (Vogt et al., 1987).

Ainsi, le dysfonctionnement du cortex cingulaire entraîne un rapprochement entre deux observations portant sur la pathophysiologie de la dépression: l'association entre le désordre des ganglions de la base et le désordre affectif et le rôle des systèmes monoaminergiques (Grasby et al., 1993). Chez l'homme, la lésion antérieure du cortex cingulaire provoque un syndrome marqué par une réduction spontanée de la pensée et de

l'action, traits cliniques caractéristiques de la dépression (Devinsky. et al., 1995). À cause de cette implication dans la dépression, nous estimons que l'activité de l'AC au cours du trouble dépressif majeur sera, aussi, perturbée.

2-6- Le noyau caudé

Le striatum ou néostriatum est formé du putamen et du noyau caudé (Heimer et al., 1987; Afifi et al., 1998). Chez le rat, le néostriatum constitue une masse striée dans laquelle pénètrent des faisceaux de fibres qui sont les projections corticofuges et corticopètes dont plusieurs de ces fibres se réunissent dans la capsule interne. Celle-ci divise le striatum en deux régions: le putamen et le noyau caudé. Des données anatomiques et histochimiques soutiennent que ces deux régions constituent la même entité anatomique. Cependant, ces deux subdivisions ne sont pas identifiées (Heimer et al., 1987). La cytoarchitecture du noyau caudé est identique à celle du putamen. Le noyau caudé a une structure en forme de C qui s'élargit à l'extrémité rostrale: il s'agit de la tête; cette tête s'effile pour former le corps et la queue du noyau caudé. La tête est en connexion avec le ventricule latéral et la queue occupe une position sous la voûte de la corne inférieure du ventricule latéral (Afifi et al., 1998). Sur le plan fonctionnel, la différence entre ces deux régions provient de l'origine des afférences néocorticales issues du cortex cérébral. En effet, le putamen reçoit ses afférences néocorticales du cortex sensorimoteur tandis que le noyau caudé est surtout lié aux régions corticales appelées cortex associatif (Heimer et al., 1987).

Le noyau caudé est une partie des ganglions de la base et ceux ci sont impliqués dans le contrôle moteur, dans les fonctions cognitives et dans l'émotion (Afifi et al.,

1998). La fonction motrice est favorisée par des boucles motrices et oculomotrices; la fonction cognitive est quand à elle soutenue par les boucles préfrontales et en fin celle de l'émotion par la boucle limbique (Afifi et al., 1998). L'implication des ganglions de la base, donc du noyau caudé, dans le contrôle moteur nous a incité à y déterminer l'impact de la bulbectomie sur l'activité de l'AC car, durant le trouble dépressif majeur, les rats bulbectomisés présentent une hyperactivité locomotrice. Nous voulons surtout savoir si cette augmentation de l'activité locomotrice est liée à une augmentation de l'activité de l'AC.

E- OBJECTIFS

L'objectif de cette étude est de déterminer l'impact de l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs sur l'activité de l'AC dans le système limbique; parallèlement d'examiner l'influence de cette lésion sur les rythmes circadiens notamment ceux de la température et de l'activité locomotrice; et enfin, son impact sur l'évolution pondérale des rats.

On sait que la destruction des bulbes olfactifs provoque des changements biochimiques, physiologiques et comportementaux similaires à ceux observés chez les patients déprimés (Jesberger et al., 1985).

On sait également que le syndrome de la dépression serait dû à une perturbation des fonctions du système limbique (Richardson, 1991).

Par ailleurs, le système nerveux est capable, après altérations ou lésions, de former de nouveaux canaux de communications (Afifi et al., 1998). Il a été également montré que l'ablation des bulbes olfactifs entraînait un déficit de mémorisation dans une tâche d'orientation spatiale (la piscine de Morris). Ce déficit n'est que transitoire, puisque

six semaines après la chirurgie, les animaux retrouvent des performances similaires à celles des animaux témoins (Van Rijzingen, 1995). Donc, suite à une lésion, le cerveau a la capacité à s'adapter aux diverses influences de l'environnement (Afifi et al., 1998). Comme indiqué plus haut, la transduction du signal est l'une des voies utilisées pour la réalisation de la plasticité neuronale (Dubnau et al., 1998).

De plus, il est connu que les voies de signalisation qui passent par les ions calcium jouent un rôle important dans la plasticité synaptique et la formation de la mémoire (Silva et al., 1998; Mayford et al., 1999). On sait aussi que les ACs dépendantes des ions calcium/calmoduline favorisent la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire en activant la protéine PKA; et que les protéines kinases sont des facteurs clés de la plasticité synaptique (Micheau et al., 1999). D'autre part, c'est l'AC qui assure la synthèse de l'AMPC et celle-ci active les protéines kinases de type A (Krupinski et al., 1989).

Pour toutes ces raisons, nous avons, donc, estimé qu'il était important d'évaluer les effets de l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs sur l'activité de cette enzyme, dans le système limbique.

F- HYPOTHÈSES

Les données de la littérature exposées plus haut nous permettent, donc, de poser les hypothèses suivantes :

H1- *hypothèse principale* : l'activité de l'AC sera perturbée dans les structures limbiques que nous avons étudiées, suite à la bulbectomie.

H2- L'activité de l'AC sera augmentée dans l'hypothalamus et dans le noyau caudé, suite à l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs.

H3- L'activité de l'AC sera réduite dans l'hippocampe, après la bulbectomie.

H4- L'évolution pondérale et les rythmes circadiens de la température et de l'activité locomotrice seront perturbés, après la bulbectomie.

H5- Le fluorure de sodium aura moins d'effet sur l'activité de l'adénylate cyclase que sa stimulation par la forskoline.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

II- MATÉRIELS ET MÉTHODES

A- ANIMAUX

Pour la réalisation de nos expériences, nous avons utilisé soixante-quatorze rats mâles albinos adultes (3-4 mois) Sprague Dawley (Charles Rivers, Québec). Les expériences ont été réalisées dans des conditions uniformisées d'animalerie: cycle 12/12heures de lumière et d'obscurité; l'humidité était de 28% et la température de 21-22°C; eau et nourriture ad libitum. Toutes les expériences ont été approuvées par le comité d'éthique du Centre de Recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal.

Pour déterminer l'activité de l'AC, nous avons utilisé trente-six rats qui ont été répartis en quatre groupes : Le premier groupe expérimental, qui comportait huit rats, a été sacrifié une semaine après la bulbectomie. Le deuxième groupe expérimental, composé aussi de huit rats, a été sacrifié deux semaines après la bulbectomie. Les neuf rats constituant le troisième groupe expérimental, ont été sacrifiés trois semaines après la bulbectomie. Enfin, le quatrième groupe qui représentait les animaux contrôles, était constitué de onze rats.

Le sacrifice des rats se déroulait de la façon suivante : le rat est d'abord anesthésié à l'halothane, puis, placé dans un appareil stéréotaxique; de là, nous avons enlevé sa boîte crânienne dans le but de prélever le cerveau.

Pour enregistrer la température interne des rats, quarante-sept animaux ont été utilisés comme témoins et vingt neuf comme expérimentaux.

Pour l'activité locomotrice, dix ont servi de témoin et 28 d'expérimentaux.

Et enfin, cinquante-six rats ont été utilisés pour déterminer l'évolution pondérale des animaux, dont vingt-quatre témoins et trente-deux expérimentaux.

B- PROCÉDURES CHIRURGICALES

1- Bulbectomie

Nous avons anesthésié le rat à l'halothane et l'avons placé dans un appareil stéréotaxique; l'oxygène a été réglé à 2 litres/minute. Puis, le crâne du rat a été rasé et trépané d'environ 2mm de diamètre au-dessus des bulbes olfactifs, soit à environ 6 mm du côté rostral du bregma; les bulbes olfactifs sont ensuite aspirés par une pompe à vide; l'espace vacant a été comblé avec de l'éponge stérile, le gelfoan. Pour prévenir toute infection, nous avons injecté au rat un antibiotique, la duplocilline (0.1cc par rat), aussitôt après la chirurgie. En plus, nous avons injecté au rat un analgésique, torbugésique (0.05cc par rat) pour atténuer les douleurs. Par la suite, chaque rat bulbectomisé a été placé dans sa cage; les rats témoins (pseudo-opérés) ont subi la même procédure à l'exception de l'ablation des bulbes olfactifs. La bulbectomie a été effectuée sous champ stérile. Cette chirurgie a été réalisée selon la méthode de Van Riezen et al., (1990).

2- Implantation des émetteurs

L'abdomen du rat a été rasé, puis désinfecté; une ouverture d'environ 2cm de diamètre a été pratiquée pour y placer un émetteur télémétrique; ceci pour enregistrer la température interne et l'activité locomotrice des rats. Durant trois jours avant leur sacrifice, selon le groupe, la température interne et l'activité locomotrice des rats ont été enregistrées grâce à la présence des émetteurs télémétriques implantés sous leur péritoine. Toute la chirurgie a été effectuée sous champ stérile.

C- MESURES DE LA TEMPÉRATURE ET DE L'ACTIVITÉ LOCOMOTRICE

1- Matériels

L'enregistrement et l'analyse de la température et de l'activité locomotrice des rats ont été faits à l'aide d'émetteurs télémétriques et du logiciel MINI MITTER DATACOL 3 (Sunriver, Or USA). Ce logiciel a été obtenu de la compagnie MINI MITTER CO., INC. P. O. BOX Sunriver, OR97707 USA.

2- Méthode d'enregistrement

Le rat est placé sur une plate-forme située à l'intérieur de sa cage. À l'aide de l'émetteur télémétrique implanté sous le péritoine de l'animal, cette plate-forme capte, à chaque minute, sa température interne et son activité locomotrice (nombre de déplacements du rat par période de 10 minutes à l'intérieur de sa cage). Il faut noter que nous avons pris la moyenne de dix minutes d'enregistrement de température et de déplacements; de plus, chaque émetteur télémétrique est dotée d'une fréquence qui est captée par la plate-forme. Ensuite, celle-ci transmet ces informations, par le biais d'un canal, à un ordinateur conçu spécialement pour enregistrer et analyser ces données. Au début, nous avons sélectionné et ouvert les canaux qui relient la plate-forme à l'ordinateur, puis calibré les instruments d'enregistrement : la température minimale était de 35°C et celle maximale de 42,5°C; l'activité locomotrice de base était de 0 mégahertz et celle supérieure de 500 mégaHertz et enfin l'intervalle de temps était de 10 minutes. L'enregistrement débute trois jours avant le sacrifice de chaque rat. Ainsi, les données obtenues sont traitées statistiquement.

D- DÉTERMINATION DE L'ACTIVITÉ DE L'ADÉNYLATE CYCLASE

1- Préparation membranaire

Des suspensions tissulaires ont été homogénéisées avec un polytron (ultra-Turax T25, Terochem Scientific, Interscience Inc., Markham, Ontario, Canada) pendant 10 s. Les homogénats ont été, ensuite, centrifugés à 1000g pendant 5 minutes à 4°C. De plus, le surnageant a été centrifugé à 40000g durant 20min à 4°C. Nous avons suspendu le culot dans une solution tampon (75 : 5 : 2) contenant 75 mM Tris-HCL pH 7,4, 5mM MgCl₂, 2mM EDTA et des inhibiteurs de protéase (5g/l de Soybean trypsin inhibitor, 5g/l de leupeptine et 10g/l de benzamidine. La dilution est de 1 :1000). Puis, nous avons dosé les protéines avec le réactif de Bradford; l'absorbance a été lue à 595 nM.

2- Analyse de l'activité de l'adénylate cyclase

L'activité de l'AC a été déterminée à partir de la préparation membranaire selon la méthode de Salomon et al., (1974). Brièvement, les préparations membranaires ont été incubées dans 45 mM Tris-HCL pH 7,4, 3mM MgCL₂, 1,2 mM IBMX, 2,7mM de phosphoénolpyruvate, 1U de myokinase, 0,2U kinases de pyruvate et 0.5μCi de α [³²P]ATP. L'activité de l'AC a été mesurée à son niveau de base de 100μM de forskoline ou de 10mM de NaF. La stimulation a duré 30 minutes à 37°C et la réaction a été arrêtée par l'ajout de 1mL d'une solution contenant 360μM d' ATP, 280μM d'AMPc et 25000cpm de [³H]AMP. L'AMPc a été, ainsi, isolée par la chromatographie séquentielle au-dessus de la résine d'échange cationique de Dowex et de l'oxyde d'aluminium (Biorad).

E- STATISTIQUE

Les concentrations de l'AC sont exprimées en picomole d'AMPC par milligramme de protéine par minute (pmol/mg protéine/min.). Le traitement statistique des résultats de l'activité de l'AC a été réalisé par une analyse de variance (ANOVA). Les groupes d'expériences (une semaine, deux semaines et trois semaines) et le groupe témoin constituaient les variables indépendantes. Les activités de l'AC à l'état basal, stimulée par le fluorure de sodium (NaF) et la forskoline représentaient les variables dépendantes. De plus, à chaque fois qu'un effet groupe était significatif, nous avons effectué une analyse post-hoc (avec le test LSD « Least Significant Difference»). Pour effectuer l'analyse des rythmes circadiens de la température et de l'activité locomotrice, nous avons également utilisé une ANOVA à deux facteurs; l'analyse post-hoc LSD a été utilisée à chaque interaction significative. Nous avons, également utilisé l'ANOVA pour l'analyse statistique de l'évolution pondérale des rats d'expériences et témoins.

RÉSULTATS

III)- RÉSULTATS

A- ACTIVITÉ DE L'ADÉNYLATE CYCLASE

Après l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs, nous avons déterminé l'activité de l'AC en fonction de l'état basal, stimulée par le fluorure de sodium (NaF) (10mM) ou stimulée par la forskoline (100 μ M). Il faut noter, dès à présent, que dans certaines des structures étudiées il existe des variations inter-individuelles (Cf. erreurs standards des tableaux en annexe). Les résultats obtenus sont les suivants:

1- Activité de l'adénylate cyclase à l'état basal : (Voir tableau 1 en annexe)

À l'état basal, seul le noyau caudé montre un effet groupe significatif ($F_{(3; 29)} = 6,56$; $p < 0.005$). Ensuite, l'analyse post-hoc nous permet de préciser qu'il existe une augmentation significative de l'activité de l'AC chez les rats bulbectomisés de deux semaines. Par contre aucune différence n'est retrouvée entre les animaux témoins et expérimentaux, une, deux et trois semaines après la lésion, aux niveaux des cortex préfrontal et cingulaire, de l'amygdale médiane et latérale, de l'hippocampe et de l'hypothalamus médian et latéral (Cf. Fig. 3).

2- Activité de l'adénylate cyclase stimulée par le fluorure de sodium (Voir tableau 2 en annexe).

Dans le cortex préfrontal, l'ANOVA nous a montré qu'il existe une différence significative entre les groupes ($F_{(3; 32)} = 5,67$; $p < 0,005$). Puis, l'analyse post-hoc précise que, cette différence se traduit par une réduction significative de l'activité de l'AC chez les groupes expérimentaux, une et deux semaines après la bulbectomie ($p < 0,001$ et $p < 0,01$, respectivement). (Cf. Fig. 4)

L'analyse statistique montre qu'il y a un effet groupe significatif, dans le cortex cingulaire ($F_{(3, 32)} = 4,99$; $p < 0,01$); l'analyse post-hoc nous montre une réduction significative de l'activité de l'AC, une semaine et deux semaines après la bulbectomie ($p < 0,01$).

Nous avons constaté, ensuite, un effet groupe significatif ($F_{(3, 32)} = 3,35$; $p < 0,05$) dans l'amygdale latérale. L'analyse post-hoc montre que, l'activité de l'AC dans cette structure était significativement réduite, une semaine ($p < 0,01$) et deux semaines ($p < 0,05$) après la lésion des bulbes olfactifs, comparée à celle des animaux témoins.

Ensuite, dans l'hypothalamus médian, l'ANOVA montre un effet groupe significatif ($F_{(3, 31)} = 4,59$; $p < 0,01$); l'activité de l'AC s'est révélée diminuée de façon significative une et deux semaines ($p < 0,05$, $p < 0,01$, respectivement) après la bulbectomie. De plus, l'effet groupe est également significatif dans l'hypothalamus latéral ($F_{(3, 30)} = 5,68$; $p < 0,01$). L'analyse post-hoc montre que l'activité de l'AC est également significativement réduite, une semaine, ($p < 0,001$) et deux semaines ($p < 0,01$) après la lésion.

Dans le noyau caudé, il existe, aussi, un effet groupe significatif ($F_{(3,29)} = 5,29$; $p < 0,01$); l'analyse post-hoc indique que l'activité de l'AC était réduite une semaine ($p < 0,05$) et trois semaines ($p < 0,05$) après la bulbectomie.

Cependant, la bulbectomie bilatérale n'exerce aucun effet significatif sur l'activité de l'AC, stimulée par le fluorure de sodium dans les trois groupes expérimentaux au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale médiane.

3- Activité de l'adénylate cyclase stimulée par la forskoline : (Voir tableau 3 en annexe).

Dans le noyau caudé, il existe un effet groupe significatif ($F_{(3; 29)} = 4,50$; $p < 0,05$). L'analyse post-hoc nous a précisé que deux semaines après la bulbectomie, l'activité de l'AC stimulée par la forskoline présente une augmentation significative comparée à celle du groupe témoin ($p < 0,05$) (Cf. Fig. 5).

Il existe également un effet groupe significatif dans l'hypothalamus latéral ($F_{(3; 31)} = 5,68$; $p < 0,01$). L'analyse post-hoc montre que trois semaines après la bulbectomie l'activité de l'AC est significativement augmentée ($p < 0,05$) comparée à celle du groupe témoin.

Cependant, en ce qui concerne les autres régions étudiées, il n'y a aucun effet groupe significatif (Cf. Fig. 5).

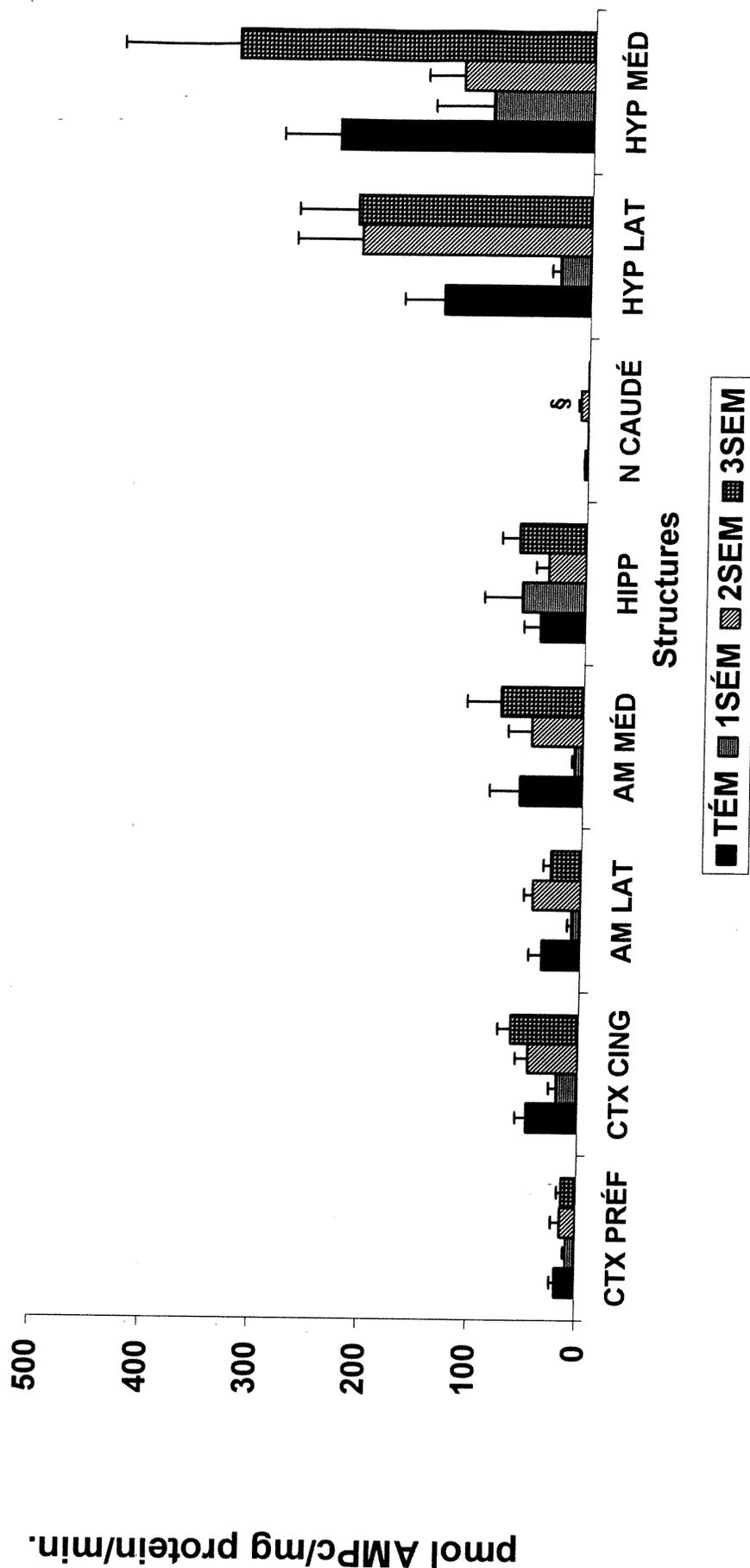


FIGURE 1 : Activité de l'adénylate cyclase à l'état basal pour les rats témoins et expérimentaux
 § = $p < 0,05$

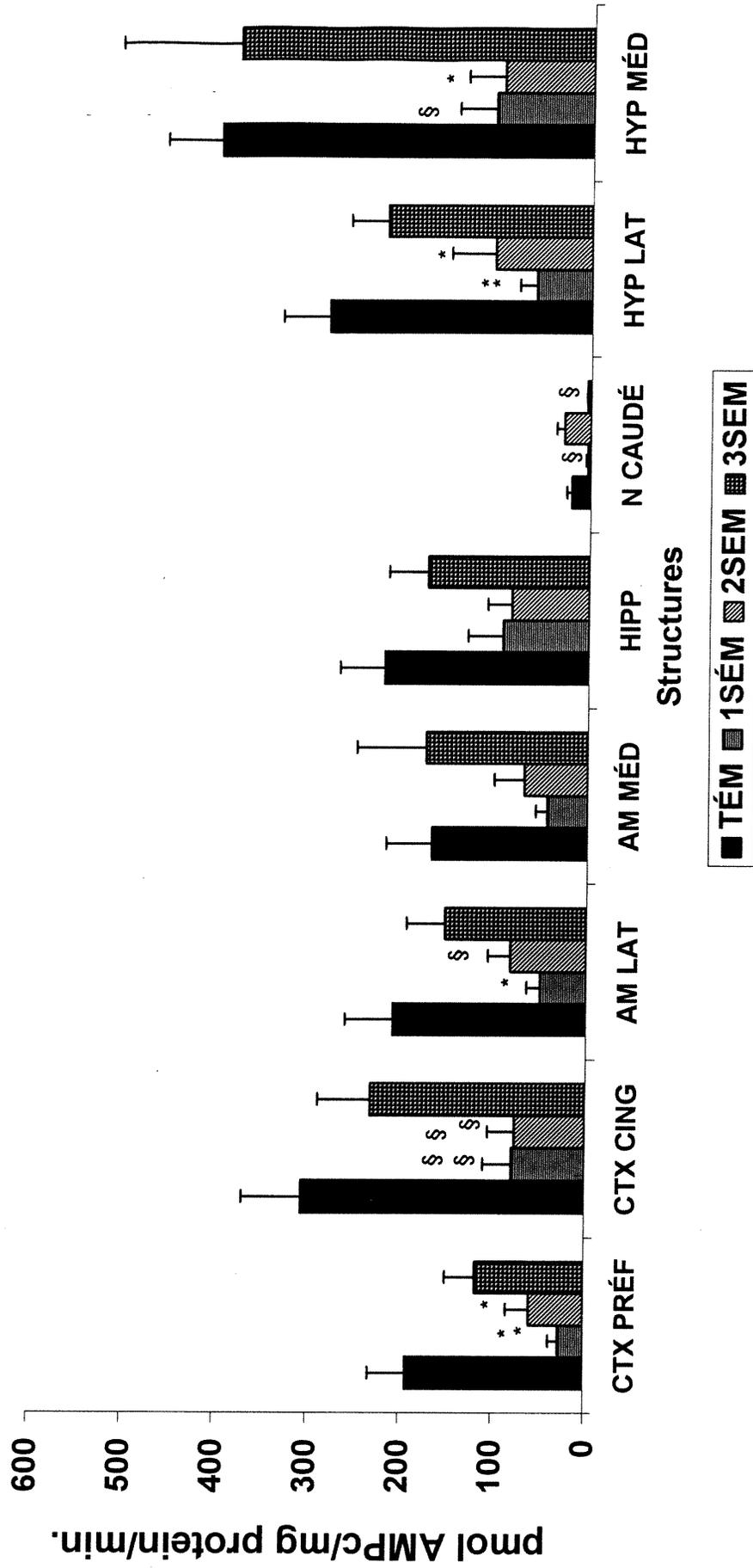


FIGURE 2 : Activité de l'adénylate cyclase stimulée par le fluorure de sodium pour les rats témoins et expérimentaux.

* = $p < 0,01$; ** = $p < 0,001$; § = $p < 0,05$; §§ = $p < 0,005$

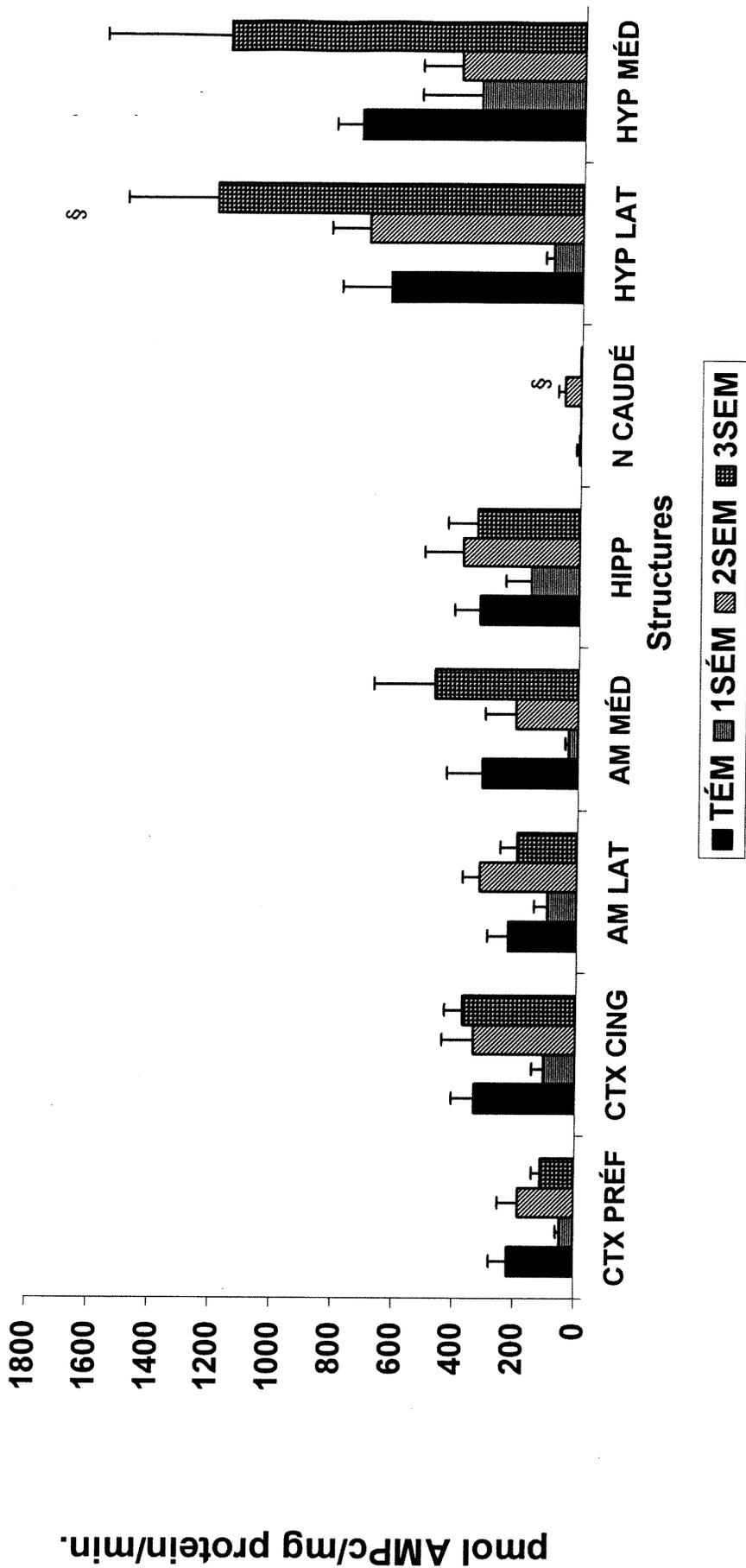


FIGURE 3 : Activité de l'adénylate cyclase stimulée par la forskoline pour les rats témoins et expérimentaux

§ = $p < 0,05$

B- TEMPÉRATURE DES RATS

Nous avons, également, étudié l'impact de la bulbectomie bilatérale sur la température interne des rats, une semaine, deux semaines et trois semaines après la lésion. Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants :

L'analyse de la variance nous a permis de savoir qu'il existe un effet groupe significatif pour la température ($F_{(3; 116)} = 3,70; p < 0,05$) L'analyse post-hoc nous indique que, une semaine après l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs, la température interne des rats ($38,42 \pm 0,05^{\circ}\text{C}$), pendant la période d'obscurité, (période active des rats), est significativement élevée ($p < 0,01$) par rapport à celle des rats témoins ($38,07 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$). Par contre, la température interne des groupes de rats de deux semaines ($38,03 \pm 0,06^{\circ}\text{C}$), et de trois semaines ($38,30 \pm 0,06^{\circ}\text{C}$), ne présente aucune différence significative comparée à celle du groupe témoin durant la période d'obscurité. Durant la période de lumière (période de repos des rats), nous avons constaté que chez les trois groupes expérimentaux, la température interne des rats d'une semaine ($37,75 \pm 0,04^{\circ}\text{C}$), de deux semaines ($37,92 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$) et de trois semaines ($37,59 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$) après la bulbectomie, ne différait pas de façon significative de celle du groupe témoin ($37,51 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$).

C- ACTIVITÉ LOCOMOTRICE

Nous avons également, déterminé l'effet de la lésion sur l'activité locomotrice des rats (nombre de déplacements du rat par période de dix minutes). L'analyse de la variance nous a montré qu'il n'y avait pas d'effet groupe significatif; cependant, il existait une interaction significative ($F_{(3; 38)} = 3,10; p < 0,05$). L'analyse post-hoc nous a précisé que, une semaine et deux semaines après la bulbectomie, l'activité locomotrice

des rats a augmenté de façon significative ($11,94 \pm 1,12$ et $9,86 \pm 2,72$, respectivement) ($p < 0,001$; $p < 0,05$), par rapport aux rats témoins ($6,78 \pm 0,96$). En période de lumière, cette activité ne présentait aucune différence significative entre les rats témoins et une semaine et deux semaines ($3,40 \pm 0,51$; $3,65 \pm 0,49$; $2,53 \pm 0,54$, respectivement).

Enfin, trois semaines après l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs, l'activité locomotrice des rats expérimentaux en périodes d'obscurité ($8,82 \pm 2,40$) et de lumière ($2,84 \pm 0,86$), ne présentait aucune différence significative par rapport à celle des rats témoins.

D- ÉVOLUTION PONDÉRALE

Nous avons également, déterminé l'impact de la bulbectomie sur la dynamique pondérale des rats; nous avons comparé, d'abord, les poids des rats avant et après les procédures chirurgicales. Les résultats obtenus sont exprimés en gramme et sont les suivants:

Les rats témoins, au départ, avaient un poids moyen de $221,23 \text{g} \pm 15,25$. Ce poids augmente à $264,92 \text{g} \pm 14,77$; $308,38 \text{g} \pm 11,26$ et $368,23 \text{g} \pm 10,79$, une, deux et trois semaines après la pseudo-opération, respectivement. Les poids des rats à deux et trois semaines, par comparaison au poids de départ, ont augmenté de façon significative. ($F_{(1; 24)} = 16,51$ $p < 0.001$ et $F_{(1; 24)} = 48,16$ $p < 0.0001$, respectivement). Cependant, cette différence n'est pas significative entre le poids de départ et le poids à une semaine.

Les rats expérimentaux avant et une semaine après la bulbectomie ($253,38 \text{g} \pm 10,30$ et $283,38 \text{g} \pm 10,64$, respectivement) ne présentent pas de différence significative. À deux semaines, la différence de poids avant et après la bulbectomie est significative

(231,8g \pm 13,1 et 287,2g \pm 11,54; $F_{(1; 35)} = 14,31$ $p < 0.01$). Trois semaines après la lésion, les poids des rats sont également significativement plus élevés que le poids initial (242,67g \pm 19,76 et 302,0g \pm 6,67, respectivement, $F_{(1; 18)} = 8,28$ $p < 0.05$).

Nous avons, ensuite, comparé les rats témoins et les rats expérimentaux. Avant les procédures chirurgicales, le poids moyen des rats témoins ne différait pas significativement de chacun des poids moyens des groupes expérimentaux.

Une et deux semaines après les chirurgies, les poids des animaux témoins expérimentaux ne présentaient aucune différence significative.

Par contre, trois semaines après les chirurgies, les rats témoins ont augmenté de façon significative par rapport aux rats expérimentaux, $F_{(1; 21)} = 21,99$ $p < 0.001$.

DISCUSSION

III)- DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons examiné l'impact de l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs sur l'activité de l'AC dans le système limbique des rats. Nous avons étudié cette activité à l'état basal, stimulée par le NaF et par la forskoline. De plus, nous avons étudié l'influence de la bulbectomie sur la température interne et l'activité locomotrice des rats. Nous avons montré que la bulbectomie induit chez les rats lésés par une réduction significative de l'activité de l'AC, stimulée par le fluorure de sodium, comparée à celle des animaux contrôles. La baisse significative de cette activité a été observée durant les deux premières semaines après la lésion des bulbes olfactifs. Par contre, l'activité de l'AC stimulée par la forskoline ne présente aucune différence significative dans la plupart des structures limbiques que nous avons étudiées. Enfin, la température interne et l'activité locomotrice des rats bulbectomisés augmentent de façon significative durant la période d'obscurité. Cependant, ces perturbations se normalisent trois semaines après la lésion pour atteindre un niveau comparable à celui des animaux témoins. Ceci suggère que les perturbations observées sont transitoires.

A- À L'ÉTAT BASAL

Nos résultats ont montré qu'à l'état basal l'activité de l'AC, dans le noyau caudé, augmentait de façon significative deux semaines après la bulbectomie. Pour les autres structures du système limbique que nous avons étudiées, on observe une tendance à la baisse de l'activité de l'AC chez les animaux par rapport aux animaux témoins. Cependant, ce changement d'activité, à l'état basal, n'est pas significatif une, deux ou trois semaines après la lésion. Nos résultats concordent avec ceux de Newman et al.,

(1992), Karege et al., (1992) et Abou-Saleh et al., (1994), qui ont montré l'absence de différence significative entre les sujets témoins et les patients déprimés dans ce temps de mesure. Donc, à l'état basal, l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs ne perturbe pas de façon significative l'activité de l'AC dans les structures limbiques que nous avons étudiées, excepté dans le noyau caudé. Dès lors, seule la deuxième hypothèse, qui stipulait que l'activité de l'AC sera élevée dans le noyau caudé et l'hypothalamus, est en partie confirmée.

B- STIMULÉE PAR LE FLUORURE DE SODIUM

Nous avons montré que l'activité de l'AC, stimulée par le NaF, présentait chez les rats bulbectomisés une réduction significative comparée à celle des rats témoins, dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, l'amygdale latérale, le noyau caudé et l'hypothalamus latéral et médian. Par contre, certains chercheurs (Newman et al., 1992; Abou-Saleh et al., 1994), après avoir stimulée l'activité de l'AC par le NaF, n'ont pas trouvé de différences significatives entre les patients déprimés et témoins. La différence avec notre étude pourrait s'expliquer par le fait que ces chercheurs ont déterminé l'activité de l'AC de façon globale et non dans une région définie du cerveau. De plus, notre étude fut réalisée dans un modèle animal de la dépression.

Nous avons, ensuite, montré que la bulbectomie bilatérale n'exerçait aucun impact significatif sur l'activité de l'AC dans l'amygdale médiane durant les trois semaines de l'expérience. On sait que l'amygdale latérale et l'amygdale médiane exercent des fonctions antagonistes (Afifi et al., 1998); par exemple, l'activation de l'amygdale latérale est associée à un comportement de peur et de fuite; tandis que la stimulation de

l'amygdale médiane provoque une réaction défensive et agressive (Afifi et al., 1998). Dans l'amygdale latérale, nous avons montré que l'activité de l'AC stimulée par le NaF, une et deux semaines après la bulbectomie, présentait une réduction significative comparée à celle du groupe témoin. D'autre part, il a été montré que les rats bulbectomisés présentaient des comportements de cannibalisme et de tueurs de souris (muricidal or mouse-killing behaviour) (Leonard et al., 1981); de plus, placés en situation dangereuse, les rats bulbectomisés montraient moins de posture figée (freezing), donc moins de réactions de peur que les rats témoins (Mollenauer et al. 1973; Primeaux et al., 1999). L'absence d'impact significatif dans l'amygdale médiane, suite à la bulbectomie, pourrait expliquer le comportement agressif des rats bulbectomisés, car l'amygdale médiane se retrouve dans un état actif par rapport à l'amygdale latérale.

De plus, notre étude a montré que la bulbectomie n'a provoqué aucun effet significatif sur l'activité de l'AC dans l'hippocampe que ce soit une semaine, deux ou trois semaines après la lésion. Cette observation corrobore l'absence de changement significatif dans l'hippocampe latéral des rats bulbectomisés rapporté par Vagell et al., (1991) puisque la synthèse de l'AMPC est assurée par l'AC. Il est connu que l'hippocampe intervient de façon importante dans le traitement de l'orientation spatiale (Morris 1981). En 1995, Van Rijzingen et al. ont montré des déficits d'apprentissage et de mémoire au test de la piscine de Morris, deux semaines après la bulbectomie. Six semaines après cette bulbectomie, Van Rijzingen et al., (1995) ont soumis les rats bulbectomisés au même test comportemental dans la piscine de Morris. Leurs résultats ont montré que les déficits observés avaient disparu et que les rats bulbectomisés présentaient des performances similaires à celles des rats témoins. Cette période

correspondait à un état transitoire du syndrome de la bulbectomie. Cependant, l'étude de Rijzingen et al., en 1995 n'indique pas si les rats bulbectomisés avaient récupéré, ou non, leurs performances durant la période de trois à cinq semaines après la bulbectomie. Les déficits d'orientation constatés ne sont pas spécifiques à l'hippocampe et seraient, dans ce cas, dus aux autres structures interconnectées avec l'hippocampe, tels que l'amygdale et/ou le cortex préfrontal. Ainsi, l'absence d'effet significatif au niveau de l'hippocampe après la bulbectomie pourrait expliquer l'état transitoire des déficits d'orientation observés.

Par ailleurs, on sait que la transduction du signal est impliquée dans la plasticité neuronale, l'apprentissage et la mémoire par le biais de l'activation de la PKA dépendante de l'AMPC et du facteur de transcription CREB qui assure la phosphorylation de la PKA (Cho et al., 1998; Dubnau et al., 1998; Giese et al., 1998; Shaywitz et al., 1999; Mayford et al., 1999). Toute réduction de l'activité de l'AC entraînerait une perturbation de la synthèse de l'AMPC (Féger et al., 1990); ce qui perturberait, par conséquent, les processus de la plasticité, de l'apprentissage et de la mémorisation. En d'autres termes, l'inactivation de l'AC qui dépend des ions calcium/calmoduline entraîne une altération de la potentialisation à long terme et de ce fait, de la mémoire à long terme (Abel et al., 1997; Wong et al., 1999). L'ablation bilatérale des bulbes olfactifs induit donc des perturbations dans les fonctions du système limbique, comme cela a été montré au niveau comportemental dans le test de la piscine de Morris. Les résultats de nos travaux suggèrent que les perturbations observées au niveau cellulaire seraient transitoires.

Ainsi, avec le NaF, notre hypothèse principale, qui postulait une perturbation de l'activité de l'AC dans toutes les régions limbiques étudiées, est confirmée pour la plupart des structures. Cependant, nous n'avons principalement constaté que des réductions de l'activité de l'AC dans ces structures.

C'est pourquoi, au regard des perturbations provoquées par l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs sur l'activité de l'AC dans le système limbique, nous estimons qu'il serait important d'évaluer l'implication des sous unités α et $\beta\gamma$ des protéines G dans cette modulation. En effet, les protéines G couplées aux récepteurs inhibent ou activent plusieurs effecteurs dont l'AC qui synthétise l'AMPc; le produit de ce deuxième messenger interagit avec des protéines kinases qui induisent l'expression des gènes (Antoni, 2000; Ackenheil, 2001). De plus, le NaF a eu un effet beaucoup plus prononcé que celui de la forskoline sur l'activité de l'AC. Par conséquent, nous estimons que les réductions de l'activité de l'AC observées seraient accompagnées d'une augmentation des protéines G_i , qui inhibent ou baissent cette activité; ou une diminution des protéines G_s , qui assure sa stimulation.

C- STIMULÉE PAR LA FORSKOLINE

Nous avons montré dans notre étude, que l'activité de l'AC, stimulée par la forskoline, une, deux et trois semaines après la bulbectomie ne présentait aucune différence significative comparée à celle des rats témoins dans les structures limbiques que nous avons étudiées (à l'exception du noyau caudé et de l'hypothalamus latéral). Nos résultats sont en accord avec ceux de Newman et al., (1992); Abou-Saleh et al., (1994), qui, n'ont pas observé chez le patient déprimé un changement de l'activité de l'AC par

rapport au témoin. Toutefois, il convient de préciser que Cowburn et al., (1994) ont montré que l'activité de l'AC, stimulée par la forskoline, était réduite dans le cerveau de patients déprimés morts par suicide. En 1997, dans leur étude, Menninger et al. ont montré à leur tour une baisse significative de l'activité de l'AC stimulée par la forskoline. De plus, nous avons montré que l'activité de l'AC, stimulée par la forskoline, augmentait de façon significative dans le noyau caudé et dans l'hypothalamus latéral. Cependant, trois semaines après la lésion des rats, l'activité de l'AC est redevenue comparable à celle des rats contrôles dans presque toutes les structures limbiques évaluées. Ainsi, avec la forskoline, notre deuxième hypothèse qui stipulait une augmentation de l'activité de l'AC dans l'hypothalamus et dans le noyau caudé, se vérifie presque totalement, car seul l'hypothalamus médian n'augmente pas.

Enfin, notre cinquième hypothèse qui stipulait que, la forskoline aurait beaucoup plus d'impact que le fluorure de sodium, ne se vérifie pas. En effet, nos résultats montrent que le fluorure de sodium, qui agit sur l'activité de l'AC, par l'intermédiaire des protéines G, exerce plus d'effet que la forskoline qui agit directement.

D- TEMPÉRATURE

Nos résultats ont montré que l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs provoque une semaine plus tard une augmentation de la température interne des rats durant la phase d'obscurité qui correspond à la période d'activité des rongeurs. Par contre, deux et trois semaines après la lésion, la température interne des rats, pendant la phase d'obscurité, est comparable à celle des rats témoins. Possidente et al., (1990), ont montré que les rythmes circadiens sont stables et que l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs provoque des

modifications qui n'entraînent pas des destructions des rythmes circadiens. Dans notre étude, nous avons montré que cette perturbation de la température n'est pas définitive mais plutôt temporaire car, trois semaines après la bulbectomie, elle retourne à la normale. De plus, la destruction des bulbes olfactifs augmente la concentration de l'AMPc à l'état basal dans le noyau suprachiasmatique des rats bulbectomisés (Vagell et al., 1991). L'AMPc, synthétisée par l'AC est impliquée dans le fonctionnement de l'horloge biologique (Gillette et al., 1988). Nous avons observé, dans notre étude, qu'à l'état basal les rats bulbectomisés présentaient effectivement une faible tendance à l'augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase dans l'hypothalamus médian. Cependant, cette activité n'est statistiquement pas significative comparée à celle du groupe témoin. L'absence de différence significative dans notre étude s'expliquerait par le fait que nous avons déterminé l'activité de l'AC dans l'hypothalamus latéral et médian; donc pas de façon spécifique comme l'ont fait Vagell et al., 1991 dans le noyau suprachiasmatique, faisant parti de l'hypothalamus médian. Ainsi, la bulbectomie provoque une modification intracellulaire dans l'hypothalamus, région renfermant la principale horloge biologique (Vagell et al., 1991). On sait également que la bulbectomie réduit de façon générale la concentration de la 5-HT₂ (Song et al., 1995); et que cette modification pourrait entraîner un changement de l'activité circadienne puis que les afférences sérotoninergiques dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus sont impliquées dans la régulation de l'horloge biologique (Prosser et al. 1990; Shioiri et al. en 1991). En effet, les bulbes olfactifs ont des connexions anatomiques avec l'amygdale qui projette à son tour dans le noyau suprachiasmatique (Price, 1985) et les connexions fonctionnelles entre le système olfactif et l'horloge circadienne jouent un rôle

fondamental dans la régulation du rythme circadien de la température (Possident et al., 1990). Ces perturbations seraient dues à une diminution de la fréquence d'habituation ou la conséquence d'une perturbation des fonctions des régions du système nerveux reliées aux bulbes olfactifs (Marcilhac et al., 1997). En d'autres termes, la destruction bilatérale des bulbes olfactifs provoque une dégénérescence des systèmes monoaminergiques qui se projettent dans les bulbes olfactifs; ceci inclut le système sérotoninergique du noyau raphé et le système noradrénergique du locus coeruleus qui sont impliqués tous dans la rythmicité de plusieurs fonctions biologiques (Marcilhac et al., 1997). La complexité des connexions entre les bulbes olfactifs et l'horloge biologique rend difficile la compréhension des mécanismes par lesquels la bulbectomie affecte les rythmes circadiens, mécanismes qui ne sont pas à l'heure actuelle élucidés totalement (Marcilhac et al., 1997). Ainsi, la perturbation de la température interne des rats lésés confirme notre quatrième hypothèse selon laquelle la température interne des rats serait perturbée suite à la bulbectomie.

E- ACTIVITÉ LOCOMOTRICE

Notre étude a montré que l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs provoquait une perturbation de l'activité locomotrice des rats. En effet, une et deux semaines après la bulbectomie, l'activité des rats expérimentaux a augmenté pendant la période d'obscurité. Ces résultats confirment ceux obtenus par d'autres chercheurs (Kelly et al., 1992; Kelly et al., 1995; Marcilhac et al., 1997) et justifient l'hypothèse d'une perturbation de l'activité locomotrice suite à une bulbectomie.

F- ÉVOLUTION PONDÉRALE

Nous avons déterminé, de plus, l'impact que la bulbectomie pourrait avoir sur les poids des rats. Avant la bulbectomie, le poids moyen des rats ne différait pas entre les quatre groupes à l'étude. Une semaine après la bulbectomie, les rats expérimentaux ont augmenté leur poids de 11,84% et les rats témoins de 19,75%. Après deux semaines, les rats expérimentaux ont augmenté leur poids de 29,98% et les rats témoins de 39,39%. Cependant, au cours de ces deux premières semaines les augmentations pondérales ne diffèrent pas significativement entre rats bulbectomisés et rats témoins. Trois semaines après la lésion, les rats témoins continuent la croissance pondérale, 66,45%, à l'encontre des rats bulbectomisés, 24,79%. Comme la perte de poids représente un des symptômes manifestes de la dépression (Fava 2000), le ralentissement de la croissance pondérale plus faible des rats bulbectomisés constitue une évidence en faveur de ce modèle animal de la dépression et nous permet de valider notre hypothèse.

G- CONCLUSION

Ainsi, nos résultats ont montré que l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs provoque des perturbations qui se traduisent d'une part, par une réduction significative de l'activité de l'AC, stimulée par le NaF dans la plupart des régions du système limbique des rats; d'autre part, nous avons montré une augmentation de cette activité dans le noyau caudé à l'état basal, ainsi que dans l'hypothalamus latéral et dans le noyau caudé lorsque l'activité est stimulée par la forskoline. De plus, la bulbectomie provoque non seulement une augmentation de la température une semaine après la lésion, mais aussi celui de l'activité locomotrice une et deux semaines après la bulbectomie. Enfin, l'évolution

pondérale des rats bulbectomisés a été ralenti par rapport à celui des rats témoins. Nous avons montré dans cette étude que toutes ces perturbations observées sont transitoires car trois semaines après la bulbectomie, elles se normalisent. Ainsi, nos résultats suggèrent fortement qu'un recouvrement suffisant des fonctions neurochimiques semble nécessaire avant celui des capacités d'apprentissage et de mémoire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

V)- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abel T., Nguyen P.V, Barad M., Deuel T.A., Kandel E.R., Bourtchouladze R. (1997) Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*. 88: 615-626
- Abou-Saleh M. T., Collins J., George A., Rommelspacher H. (1994) Adrenoceptor activity and adenylate cyclase inhibition in depression [letter]. *Br. J. Psychiatry* 165: 276-277
- Ackenheil M. (2001) Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *Journal of affective disorders*; vol. 62: 101-111.
- Adey, W. R. (1977) The sensorium and the modulation of cerebral states: titanic environmental influences on limbic and related systems. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 290: 396-420.
- Afifi A. K., Ronald A., Bergman A. (1998) limbic system. In *Functional Neuroanatomy. Text and Atlas*, McGraw-Hill eds pp730, Chap. 21, 421-444.
- Afifi A.K., Ronald A., Bergman A. (1998) Neurohistology. In *Functional Neuroanatomy. Text and Atlas*, McGraw-Hill eds pp730, Chap. 1, 34-35.
- Amaral, D.G., Dolorfo, C., Alvarez-Royo, P. (1991) Organization of CA1 projection to the subiculum : a PHA-L analysis in the rat. *Hippocampus*, 1 (4), 415-436

Ambrogio Lorenzini, C. ; Bucherelli, C. ; Giachetti, A., Mugnai, L. ; Tassoni, G.(1991) Effects of nucleus basolateralis amygdalae neurotoxic lesions on aversive conditioning in the rat. *Physiol. Behav.* 49 : 765-770.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington D.C 1994.

Anand, B. K., Brobeck J. R.(1952) Food intake and spontaneous activity of rats with lesions in the amygdaloid nuclei. *J. neurophysiol.* 15: 421-430.

Antoni Ferenc A. (2000) Molecular Diversity of cyclic AMP signalling. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 21: 103-132.

Bacskai B.J., Hochner B., Mahaut-Smith M., Adams S.R., Kaan B.K., Kandel E.R., Tsien R.Y. (1993) Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons. *Science.* 9;260 (5105):222-6.

Balboni G.C. R. (1967) [Ultrastructural changes of the olfactory epithelium in castrated, testosterone-treated rats]. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 43(3) :116-8.

Barnett S.A., Hocking W.E., Munro K.M.H., Walker. K.Z. (1975) Aggressive behavior. Socially induced renal pathology. 5, 136-246.

Barsony J., Marx S.J. (1990) Immunocytochemistry on microwave-fixed cells reveals rapid and agonist-specific changes in subcellular accumulation patterns for cAMP or cGMP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87P: 1188-1192.

Baumbach, H. D., and Sieck, H. (1977) Temporal effects of discrete lesions in the olfactory and limbic systems on open-field behavior and dyadic encounters in male hooded rats. *Physiol. Behav.* 18, 617-1477.

Benovic J.L., Bouvier M., Caron M.G., Lefkowitz R.J. (1988) Regulation of adenylyl cyclase-coupled beta-adrenergic receptors. *Annu Rev Cell Biol.*;4:405-28.

Birnbaumer L., Abramowitz J., Brown A.M. (1990) Receptor effector coupling by G protein. *Bioch. Biophys. Acta.* 1031: 163-224.

Bizot J.C. Thiebot, M.H., LeBihan C., Sourbie P. and Simon P. (1988) Effects of imipramine-like drugs and serotonin uptake blockers on delay of reward in rats. Possible implication in the behavioural mechanism of action of antidepressants. *J. pharmacol. Exp. Ther.* 246 : 2244-2252.

Bleier R, Byne W, Siggelkow I. (1982) Cytoarchitectonic sexual dimorphisms of the medial preoptic and anterior hypothalamic areas in guinea pig, rat, hamster, and mouse. *J Comp Neurol.* 1;212(2):118-30.

Broca P. (1878) Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales : le grand lobe limbique et le scissure limbique dans la serie des mammifères. *Rev. d'Anthrop.. Par.* 3.s., 385-498

Broekkamp, C.L., O'Connor W.T., Tonnaer J.A.D.M., Rijk H.W., Van Delft A.M.L. (1986) Corticosterone, choline acetyltransferase and noradrenaline levels in olfactory bulbectomized rats in relation to changes impassive avoidance and open field activity. *Physiol. Behav.* 37 : 429-434.

Broersen L.M. (2000) Attentional processes and learning and memory in rats : the prefrontal cortex and hippocampus compared. This volume

Brunjes, P.C. (1992) Lessons from lesions: the effects of olfactory bulbectomy. *Chem. Senses* 17: 729-763.

Bunney W.E., Davis J. (1965) Norepinephrine in depressive reactions : A review. Arch Gen Psychiatry 13 : 483-494, 1965.

Cain D.P. (1974) The role of olfactory bulb in limbic mechanism. Psychol. Bull. 81: 654-671.

Cairncross K.D., Cx B., Forster C. and Wren A.F.(1979) Olfactory projection systems, drugs and behavior. A review. Psychoneuroendocrinol. 4, 253-272.

Chen C. and Tonegawa S. (1997) Molecular genetic analysis of synaptic plasticity, activity-dependent neural development, learning, and memory in the mammalian brain. Annu. Rev. Neurosci. 20: 157-184.

Chen J, Rasenick M.M. (1995) Chronic antidepressant treatment facilitates G protein activation of adenylyl cyclase without altering G protein content. J Pharmacol Exp Ther 275 : 509-517.

Chen J., Rasenick M.M. (1999) Chronic antidepressant treatment facilitates G protein activation of adenylyl cyclase without altering G protein content. J. Pharmacol. Exp. Ther. 275: 509-517.

Cho Y.H., Giese K.P., Tanila H., Silva A.J., Eichenbaum H. (1998) Abnormal hippocampal spatial representations in alpha CaMKII286A and CREB alpha Delta-mice. Science. 279: 867-869.

Choi E-J., Xia Z.G., Storm D.R. (1992) Stimulation of the type III olfactory adenylyl cyclase by calcium and calmodulin. Biochem. 31: 6492-6498.

Collins G.G.S. (1984) Amino acid transmitter candidates in various regions of the olfactory cortex following olfactory bulbectomy. Brain Res 296 : 145-147.

Coppen A. (1967) The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry*, 113 : 1237-1264.

Cornan, C. D., Meyer, P. M. D. R. (1967) Open-field activity and exploration in rats with septal and amygdaloid lesions. *Brain. Res.* 5: 465-476.

Cowburn R.F., Marcusson J.O., Eriksson A., Wiehager B., O'Neill C. (1994) Adenyl cyclase activity and G-protein subunit levels in postmortem frontal cortex of suicide victims. *Brain Res.* 633: 152-156.

Da Silva L.F.H. Witter, Boejinga M.P., P.H., Lohman A.H.M. (1990) Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiol. Rev.*, 70 (2), 453-511.

De Bruin J.P.C (1990) Social behavior and the prefrontal cortex. In : H.B.M. Uylings C.G. van Eden, J.P.C. de Bruin and M.P.G. Feenstra (Eds), *Progr. Brain Res.*, Vol. 85, the prefrontal cortex : Its Structure, function and Pathology, Elsevier, Amsterdam. Pp485-496.

De Bruin J.P.C., Feenstra M.G.P., Broersen L. M., Van Leeuwen M., Aren C., De Vries S., Jootsen R.N.J.M.A. (2000) Role of the prefrontal cortex of the rat in learning and decision making : effects of transient inactivation. *Progress in Brain Res.* Vol. 126 : 103-113.

De Olmos, J., Alheid, G.F., Beltramino, C.A. (1985) Amygdala. In: Paxinos, G., ed. *The rat nervous system.* Vol.1, chapitre 7. Sydney: Academic Press; 233-334.

Deprato Primeaux S., Holmes P.V. (1999) Role of aversively motivated behavior in the olfactory bulbectomy syndrome. *Physiology & Behavior.* 67, issue 1: 41-47.

Dessauer C.W., Tesmer J.J.G., Sprang S.R., Gilman A.G. (1998) *J. Biol. Chem.* 273: 25831-25839.

Devinsky O., Morrell M.J., Vogt B.A. (1995) Contributions of anterior cingulate to behaviour. *118* : 279-306.

Dias et al R., Robbins T.W., Roberts A.C. (1996) Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin card sort test : restriction to novel situations and independence from on-line processing. *J. Neurosci.*, 17 : 9285-9297.

Drevets W.C. (2000) Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Res.* Vol. 126

DSM-IVTM (1994) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition.

Dubnau J., Tully T. (1998) Gene discovery in *Drosophila*: new insights for learning and memory. *Ann. Rev. Neurosci.* 21: 407-444.

Dugovic C., Maccari S., Weibel L., Turek F.W., Van reeth O. (1999) High corticosterone levels in prenatally stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations, *Journal of Neurosciences*, 19(19), 8656-8664.

Duman R.S., (1998). Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry.* 44 : 324-335

Earley B., Glennon M., Lally M., Leonard B.E., J.L. (1994) Autoradiographic distribution of cholinergic muscarinic receptors and serotonin (2) receptors in olfactory bulbectomized (OB) rats after chronic treatment with mianserin and desipramine. *Hum. Psychopharmacol.* 9 : 397-407.

Eichenbaum, H., Fagan, A. et Cohen, N.J. (1986) Normal olfactory discrimination learning set and facilitation of reversal learning after medial-temporal damage in rats : implications for an account of preserved learning abilities in amnesia. *J. Neurosci.*, 6, 1876-1884.

Fava M. (2000) Weight Gain and Antidepressants *J. Clin. Psychiatry* 61 (suppl.11) :37-41.

Féger Jean et Féger Jeanne. (1990). Les effecteurs mis en jeu en réponse au couplage récepteur-protéines G. dans *Pharmacologie moléculaire, mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments*. Édité par Yves Landry et Jean Pierre G. MEDSI/McGRAW-HILL, McGraw-Hill Publishing Company.

Gallagher M., Holland C. (1992) Understanding the central nucleus : is simple conditioning enough ? In *The Amygdala : Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Memory Dysfunction*. 307-323, Aggleton, J.P. (ed.) Wiley-Liss, New York.

Giardina W.J., Radek R.J. (1991) Effects of imipramine on the nocturnal behavior of bilateral olfactory bulbectomized rats. *Boil. Psychiatry* 29: 1200-1208.

Giese K.P., Fedorov N.B., Filipkowski R.K.; Sliva A.J. (1998) Autophosphorylation at Thr 286 pf the alpha calcium-calmodulin kinaseII in LTP and learning. *Science* 279; 870-873.

Gillette M.U., Prosser R.A. (1988) Circadian rhythm of the rat suprachiasmatic brain slice is rapidly reset by daytime application of cAMP analog. *Brain Res.* 474:348-352.

Gilman A.G. (1987) G protein: transducers of receptor-generated signals. *Annu. Rev. Biochem.* 56: 615-649.

Grasby P.M., Frith C.D., Friston K.J., Bench C., Frackowiak R.S.J., Dolan R.J. (1993) Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain*; 116 : 1-20

Groenewegen H.J., Giardina W.J., Radek, R.J. (1991) Effects of imipramine on the nocturnal behavior of bilateral olfactory bulbectomized rats. *Boil. Psychiatry* 29: 1200-1208.

Groenewegen H.J., Vermeulen-Van Der Zee P., Te Kortschot A., Witter M.P. (1987) Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucogglutinin. *Neuroscience*, 23, 103-120.

Haberly L.B., Price J.L. (1977) The axonal projection patterns of the mitral and tufted cells of the olfactory bulb in the rat. *Brain Res.* 129: 152-157.

Halasz, N., Shepherd, G.M. (1983) Neurochemistry of the vertebrate olfactory bulb. *Neuroscience* 10 : 759-819.

Hatfield T., Graham P.W., Gallagher M. (1992) Taste potentiated odor aversion learning role of the amygdaloid basolateral complex and central nucleus. *Behav. Neurosci.* 106 : 286-293.

Heimer L, Zaborszky L, Zahm DS, Alheid GF. (1987) The ventral striatopallidothalamic projection: I. The striatopallidal link originating in the striatal parts of the olfactory tubercle., *J Comp Neurol* 255(4):571-591.

Hurley J.H. (1999) Structure, mechanism and regulation of mammalian adenylyl cyclase. *J. Biol. Chem.* Vol. 274, issue 12 7599-7602.

Hurley K.M., Herbert H., Moga M.M., Saper C.B. (1991) Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 308 : 249-76.

Hyman S.E., Nestler E.J. (1996) Initiation and adaptation : A paradigm for understanding psychotropic drug action. *AM J Psychiatry.* 153 : 151-162.

Inversen S., Inversen L., Saper C.B. (2000) The autonomic nervous system and the hypothalamus. in *Principles of neural science. Fourth Edition.* Eric R. Kandel; Jams H. Schwartz and Thomas M. Jessell.

Ishikawa Y., Homcy C.J. (1997) The adenylyl cyclase as integrators of transmembrane signal transduction. *Circ. Res.* 80: 297-304.

Iwasaki K., Fujiwara M. (1989) In vivo changes in brain catecholamine release from rat hypothalamus following olfactory bulbectomy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34 : 879-885.

Jancsar S., Leonard, B.E. (1984) Changes in neurotransmitter metabolism following olfactory bulbectomy in the rat. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol.Psychiatry* 8: 263-269.

Jean Féger et Jeanne Féger (1990) Les effecteurs mis en jeu en réponse au couplage récepteurs-protéines G ; dans Pharmacologie moléculaire, mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments. Édité par Yves Landry et Jean Pierre Gies. MEDSIÉ/McGRAW-HILL.

Jesberger J.A., Richardson J.S. (1985) Neurochemical aspects of depression: the past and the future? *Int. J. Neurosci.* 27, 19-47.

Joly D., Sanger D. J. (1986) The effects of fluoxetine and zimelidine on behaviour of olfactory bulbectomized rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24: 199-204.

Kagashe G., Leonard B.E. (1989) Comparaison of effects of intrabulb injection of neurotoxins and olfactory bulbectomy on behaviour in the rat. *Ir. J. Med. Sci.* 159 : 31-32

Kandel E. R. (2000) Disorders of Mood : Depression, Mania, and Anxiety Disorders. Part IX, 61; in *Principles of neural science. Fourth Edition.* Eric R. Kandel; Jams H. Schwartz and Thomas M. Jessell.

Kandel E.R. (2000) Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. Part IX, 63; in *Principles of neural science. Fourth Edition.* Eric R. Kandel; Jams H. Schwartz and Thomas M. Jessell.

Karege F., Bovier P., Widmer J., Gaillard J.M., Tissot R. (1992) Decrease in pinephrine-induced attenuation of platelet adenylate cyclase activity in depressed patients: relation with plasma electrolytes. *Neuropsychobiology* 26: 129-135.

Katsushika S., Chen L., Kawabe J., Nilakantan R., Halnon N.J., Homcy C.J., Ishikawa Y. (1992) Cloning and characterization of a 6th adeny cyclase isoform: type-V

and type-VI constitute a subgroup within the mammalian adenylyl cyclase family. Proc Natl. Acad. Sci. USA 89: 8774-8778.

Kelly J.P. (1991) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: biochemical, behavioural and pharmacological correlates. Ph. D. Thesis, National University of Ireland.

Kelly, J.P., Leonard B.E. (1992) An investigation of the hyperactive response of olfactory bulbectomized rats. J. Psychopharmacol. Suppl.:A13.

Kelly, J.P., Leonard B.E. (1993). Dexamethasone suppression of corticosterone secretion in olfactory bulbectomized rats. Neuropsychopharmacology 9: 137S-138S.

Kelly J.P., Leonard B.E. (1995) The contribution of preclinical drug evaluation in predicting the clinical profile of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. J. Serotonin Res. 1 : 27-46.

Kelly J.P., Leonard B.E. (1996) Effects of chronic desipramine on waiting behaviour for a food reward in olfactory bulbectomized rats. J. Psychopharmacol. 10 : 153-156.

Kelly J.P., Wynn A.S., Leonard B.E. (1997) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression : an update. Pharmacol. Ther. Vol. 74. (3) pp 299-316.

Kenshalo D.R., Isaac W. (1977) Information and arousal properties of olfaction. Physiol. Behav. 18, 1085-1087.

Kolb B. (1984) Functions of the frontal cortex of the rat : a comparative review. Brain Res. 320 : 65-98

Krupinski J., Cali J.J. (1998) Molecular diversity of the adenylyclases. *Advances in second messenger and Phosphoprotein Research*. Vol. 32: 53-97.

Krupinski J., Coussen F., Bakalyar H.A. Tang W.J., Feinstein P.G., Orth K., Slaughter C., Reed R.R., Gilman A.G. (1989) Adenylyl cyclase amino acid sequence: possible channel- or transporter-like structure. *Science* 244: 1558-1564.

Kunishio K., Haber S.N. (1994) Primate cingulostriatal versus sensorimotor striatal input. *J. Comp. Neurol.* 350 : 337-56.

Leonard B.E, Earley B. Tuite M. (1981) Anatomical, physiological and behavioural aspects of olfactory bulbectomy in the rat. *Int. Rev. Neurobiol.* 22: 251-286.

Leonard B.E. (1984) The olfactory bulbectomized rat as a model depression. *Pol. Pharmacol. Pharm.* 36, 561-569.

Lorden J.F., Margules D.L. (1977). Enhancement of conditioned taste aversions by lesions of the mid-brain raphe nuclei that deplete serotonin. *Physiol. Psychol.* 5 : 273-279.

Lumia A.R., Lebrowski A.F., McGinnis M.Y. (1987) Olfactory bulb removal decreases androgen receptor binding in amygdala and hypothalamus and disrupts masculine sexual behaviour. *Brain Res.* 404: 121-126.

Lumia A.R., Teicher M.H., Salchli F., Ayers E., Possident B. (1992) Olfactory bulbectomy as a model for agitated hyposerotonergic depression. *Brain Res* 587 : 181-185

Madison D.V., Malenka R.C., Nicoll R.A. (1991) Mechanisms underlying long term potentiation of synaptic transmission. *Annu. Rev. Neurosci.* 14: 379-379.

Manji H.K. (1992). G Proteins : Implications for psychiatry. *Am. J. Psychiatric*, 149: 746-760.

Marcilhac A., Maurel D., Anglade G., Ixart G., Mekaouche M., Héry F. et Siaud P. (1997) Effects of bilateral olfactory bulbectomy on circadian rhythms of ACTH, corticosterone, motor activity and body temperature in male rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, vol.105, No 6, pp. 552-559.

Mayford M., Kandel E.R. (1999) Genetic approaches to memory storage. *Trends Genet* 15:463-470.

McArthur A.J., Hunt A.E., Gillette M.U. (1997) Melatonin action and signal transduction in the rat suprachiasmatic circadian clock: Activation of protein Kinase C at dusk and dawn. *Endocrinology*; 138: 627-634

McLean P.D. (1990) The triune brain in evolution : role in paleocerebral functions. New York : Plenum Press.

Menninger J.A, Tabakoff B. (1997) Forskolin-stimulated platelet adenylylase is lower in persons with major depression. *Biol. Psychiatry*; 30-38.

Micheau J., Riedel G. (1999) Protein kinase: which one is the memory molecule? *Cell. Mol. Life Sci.* 55: 534-548.

Mollnauer S., Plotnik R. and Snyder E. (1973) Effects of olfactory bulb removal on fear responses and passive avoidance in the rat. *Physiol. Behav.* 12, 141-144.

Moreau J.L. (1997) Validation d'un modèle animal de l'anhédonie, symptôme majeur de la dépression, *l'Encéphale*, 23, 280-289.

Morris M. (1981). Spatial navigation does not require the presence of local cues. *Learn. Motiv.* 12: 230-249.

- Nestler E.J., Terwillinger R.Z. (1989) Chronic antidepressant administration alters the subcellular distribution of cyclic AMP-dependent protein kinase in rat frontal cortex. *J Neurochem*, 53 (5) 1644-7
- Newman M.E, Lerer B, Lichtenberg P, Shapira B. (1992) Platelet adenylate cyclase activity in depression and after clomipramine and lithium treatment : relation to serotonergic function. *Psychopharmacology* 109 : 231-234
- Nunn J.A., Graydon F.J., Polkey C.E., Morris R.G. (1999) Differential spatial memory impairment after right temporal lobectomy demonstrated using temporal titration, *Brain*;122 (Pt 1):47-59.
- O'Neill B., O'Connor W.T., Leonard B.E. (1987) Depressed neutrophil phagocytosis in the rat following olfactory bulbectomy reversed by chronic desipramine treatment. *Med. Sci. Res.* 15: 276-278.
- Overstreet D.H. (1993) The Flinders sensitive line rats: a genetic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.*17(1):51-68. Review.
- Ozawa H., Rasenick M.M. (1991) Chronic electroconvulsive treatment augments coupling of the GTP-binding protein Gs to the catalytic moiety of adenylyl cyclase in a manner similar to the seen with chronic antidepressant drugs. *J Neurochem.* 56 : 330-338
- Passingham R. (1993) The frontal lobes and voluntary action. Oxford Psychology Series, Vol. 21, Oxford University Press, Oxford U.K., p. 299.
- Possidente B.P., Lumia A.R., McGinnis M.Y., Teicher M.H.; DeLemos E., Sterner L., Deros L.(1990) Olfactory bulb control of circadian activity rhythm in mice. *Brain Res.* 513:325-328;

Price J.L., (1985) The central olfactory and accessory olfactory systems. In T.E. Finger and W.L. Sliver (Eds.), *Neurobiology of Taste and smell*, Wiley, New York, pp. 179-203.

Primeaux S.D., and Philip V. H. (1999) Role of aversively Motivated Behavior in olfactory Bulbectomy syndrome. *Physiology & Behavior* volume 67, Issue 1: 41-47

Prosser R.A., Miller J.D., Heller, H.C.A. (1990) Serotonin agonist phase shifts the circadian clock in the suprachiasmatic nuclei in vitro. *Brain Res.* 534: 336-339.

Pryor J.C., Sulser F. (1991) Evolution of the monoamine hypotheses of depression : In Horton RW, Katona C (eds) : *Biological Aspects of Affective Disorders*. London, Academic Press. 77-94.

Redmond A.M. (1995) The contribution of the serotonergic and glutamatergic systems in animal models of depression. Ph.D. Thesis, National University of Ireland.

Remond A.M., Kelly, J.P., Leonard, B.E. (1994) Effect of paroxetine and fluvoxamine on behavioural changes in a number of paradigms in the olfactory bulbectomized rat model of depression. *J. Serotonin Res.* 1: 199-205.

Richardson J.S. (1990) Developments in the pharmacological treatment of major depression. *Saskatchewan Med. J.* 1 (2), 13-15.

Richardson J.S. (1991) The olfactory Bulbectomized Rat as a model of Major Depressive Disorder. *Neuromethods.* vol. 19.

Richardson J.S.(1984) Neurochemical psychiatry as a source of hypotheses concerning the role of homeostatic mechanisms in brain function. *Int. J. Neurosci.* 24, 197-202.

Richardson J.S.(1989) On the neurobiology of depression: Research based on heterogeneous diagnostic groups produces heterogeneous biological data. *Psychiat. J. Univ. Ottawa* 14, 433-434.

Richardson J.S.(1989b) Study of olfactory bulbectomized rat: Revelation about major depressive disorder, in *New Direction in Affective Disorders* (Lerer B. and Gershon S., eds.), Springer-Verlag, New York, pp9-14.

Richardson J.S., Jesberger J.A. (1986) Models for the experimental analysis of depression. *Acta Psychiat. Belg.* 86, 733-747.

Rolls E.T.(1972) Activation of amygdaloid neurons in reward, eating and drinking elicited by electrical stimulation of the brain. *Brain Res.* 45: 365-381;

Sakurada T., Shima K., Tadano T., Kitara, K. (1976) Sleep wakefulness rhythms in the olfactory bulb lesioned rat. *Jpn. J.Pharmacol.* 26 : 605-610.

Salomon Y., Londos C., Rodbell M. (1974). A highly sensitive adenylate cyclase assay. *Anal Bichem.* 58: 541-588.

Sarter M., Markowitsh H.J.(1985) involvement of the amygdala in learning and memory: A critical review, with emphasis on anatomical relations. *Beh. Neurosci.* 99: 342-380;

Schildkraut J.J. (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders : A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 122 : 509-522.

Seamon K.B., Padgett W., Daly J.W. (1981). Forskolin: unique diterpene activator of adenylylcalse in membranes and in intact cells. *Proc. Natl. Sci. USA.* 78: 3363-3367.

Shaywitz A.J., Greenberg M.E. (1999) CREB: a stimulus-induced transcription factor actiated by a diverse array of extracellular signals. *Annu. Rev. Biochem.* 68: 727-861.

Shelton M.D., Richard C. (2000) Cellular mechanisms the vulnerability to depression and response to antidepressants. *Psychiatric Clinics of North America.* 23 (4).

Shioiri T., Takakashi K., Yamada N., Takahashi S. (1991) Motor activity correlates negatively with free-running period, while positively with serotonin contents in SCN in free-running rats. *Physiol. Behav.* 49: 779-786.

Schoenfield C.N., Moroni, F., Corradetti R. and Pepeu G. (1983) Levels of synthesis of glutamate and aspartate in the olfactory cortex following bulbectomy. *J. Neurochem.* 41: 135-138.

Sieck, M. H. and Gordon, B. L. (1972) Selective olfactory bulb lesions: reactivity changes and avoidance learning in rats. *Physiol. Behav.* 9, 545-552

Siegel A., Joyner K., Smith G.P. (1988) Effect of bilateral ibotenic acid lesions in the basolateral amygdala on the sham feeding response to sucrose in the rat. *Physiol. Behav.* 42: 231-235.

Siever L.J., Davis K.L.(1985) Overview: Toward a dysregulation hypothesis of depression. *Amer.J.Psychiat.* 142,1017-1031.

- Silva A.J., Kogan J.H., Frankland P.W., Kida S. (1998) CREB and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 21: 127-148.
- Sondek J., Lambright D.G., Noel J.P., Hamm H.E., Sigler P.B. (1994) GTPase mechanism of G proteins from the 1.7-A crystal structure of transducin alpha-GDP-ALF-4. *Nature.* 372: 276-279.
- Song C., Leonard B.E. (1994) Serotonin reuptake inhibitors reverse the impairments in behaviour, neurotransmitter rat. *Human. Psychopharmacol.* 9: 135-146.
- Song C., Leonard B.E. (1995) The effect of bulbectomy in the rat , alone or in combination with antidepressants and endogenous factors, on immune function. *Hum. Psychopharmacol.* 10: 7-18.
- Tang W.J., Iniguez-Lluhi J.A., Mumby S., Gilman A.G. (1992) Regulation of mammalian adenylyl cyclases by G protein alpha and beta gamma subunits. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 57: 135-144.
- Taussig R., Quarmby L.M., Gilman A.G. (1993) Regulation of purified type I and type II adenylyl cyclases by G protein beta gamma subunits. *J. Biol. Chem.* 268: 9-12
- Taussig R., Tang W.J., Hepler J.R., Gilman A.G. (1994) Distinct patterns of bi-directional regulation of mammalian adenylyl cyclases. *J. Biol. Chem.* 269: 6093-6100.
- Taussig R., Zimmermann G. (1998) Type-specific regulation of mammalian adenylyl cyclases by G protein pathways. *Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research.* Vol. 32: 81-98.
- Uylings H.B.M., Van Eden C.G. (1990) Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. In : H.B.M. Uylings C.G. van Eden, J.P.C. de Bruin M.A. Corner and M.P.G. Feenstra (Eds), *The Prefrontal*

Cortex : Its structure, function and pathology, Prog. Brain Res., Elsevier, Amsterdam, 85 : 31-62.

Vagell M.E., McGinnis M.Y., Possidente B.P., Narasimhan V.N., Lumia A.R. (1991) Olfactory bulbectomy increases basal suprachiasmatic cycle AMP levels in male rats. Brain Research Bulletin, 27; 839-842.

Van Eden C.G., Uylings H.B.M. (1985) Cytoarchitectonic development of the prefrontal cortex in the rat. J. Comp. Neurol., 241 : 253-267.

Van Riezen H, Schnieden H, Wren A (1976) Behavioral changes following olfactory bulbectomy in rat: A possible model for the detection of antidepressant drugs. Br Jr Pharmacol. 52 : 426-427P.

Van Riezen H., Schnieden H., Wren A.F. (1977) Olfactory bulb ablation in the rat: behavioural changes and their reversal by antidepressant drugs. Br. J. Pharmacol. 1977 60 (4):521-8.

Van Riezen, H., Leonard, B.E (1990) Effects of psychotropic drugs on the behaviour and neurochemistry of olfactory bulbectomized rats. Pharmacol. Ther. 47: 21-34.

Van Rijzingen I.M.S., Gispen W.H., Spruijt M.B. (1995) Olfactory bulbectomy temporarily impairs Morris maze performance : an ACTH (4-9) analog accelerates return of function. Physiology & Behavior , 58, (1) 147-152.

- Vanecek J. (1998). Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol. Rev.*; 78 : 687-721.
- Vetulani, J, Sulser F. (1975) Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic camp-generating system in limbic forebrain. *Nature* 257 : 495-496.
- Vogt B.A., Finch D.M., Olson C.R. (1992) Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*. 2 : 435-43.
- Vogt B.A., Pandya D.N., Rosene D.L. (1987) Cingulate cortex of the rhesus monkey : I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J. Comp. Neurol.* 262 : 256-70.
- Wallach J., Droste M., Kluxen F.W. Pfeuffer T., Frank R. (1994) Molecular cloning of a novel type V adenylyl cyclase from rabbit myocardium. *FEBS Lett.* 338: 257-263.
- Wayne C.D. (2000) Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, vol 126: 413-431
- Webster H.H., Flores G., Marcotte E.R., Cecyre D., Quirion R. ,Srivastava L.K. (2000) Olfactory bulbectomy alters NMDA receptors levels in the rat prefrontal cortex. *Synapse* 37 : 159-162.
- Wehr T.A.; Wirz-Justice A. (1982) Circadian rhythm mechanism in affective illness and antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry* 15, 31-39.

- Willner P., Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression : a 10-year review and evaluation, *Psychopharmacology (Berl.)*, 134 (4), 319-329, 1997.
- Winocur G. (1990) Anterograde and retrograde amnesia in rats with dorsal hippocampal or dorsomedial thalamic lesions. *Behav. Brain Res.*, 38 , 145-154.
- Wong S.T., Athos J., Figueroa X.A., Pineda V.V., Schaefer M.L., Chavkin C.C., Muglia L.J. ; Storm D.R. (1999) Calcium-stimulated adenylyl cyclase activity is critical for hippocampus-dependent long-term memory and late phase LTP. *Neuron* 23: 787-798.
- Xu L., Anwyl R., Rowan M.J. (1998) Spatial exploration induces a persistent reversal of long-term potentiation in rat hippocampus, *Nature*;394(6696):891-894.
- Yamamoto T., Jin J., Watanabe S. (1997) Characteristics of memory dysfunction in olfactory bulbectomized rats and the effects of cholinergic drugs. *Behav. Brain Res.* 83, 57-62.
- Yoshimura M., Ikeda H., Tabakoff B. (1996) μ -Opioid receptors inhibit dopamine stimulated activity of type V adenylyl cyclase but enhance dopamine stimulated activity of type VII adenylyl cyclase. *Mol. Pharmacol.* 50: 43-51.
- Yoshihiro I., Charles J.H. (1997) The adenylyl cyclases as integrators of transmembrane signal transduction. *Cir Res.* 1997; 80: 297-304.
- Young T.L. (2001) Postreceptor pathways for signal transduction in depression and bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 26 (Suppl) S17-22.
- Zimmerman G., Taussig R. (1996) Protein kinase C allters the responsiveness of adenylyl cyclases to G protein α and $\beta\gamma$ subunits. *J. Biol. Chem.* 271: 27161-27166.

ANNEXE

TABLEAU 1 : ACTIVITÉ DE L'ADÉNYLATE CYCLASE À L'ÉTAT BASAL

STRUCTURES	GROUPE TÉMOIN	GROUPE 1SEMAINE	GROUPE 2SEMAINES	GROUPE 3SEMAINES
	N=11 X ± SEM	N=8 X ± SEM	N=8 X ± SEM	N=9 X ± SEM
CORTEX PRÉFRONTAL	18,7 ± 4,3	8,3 ± 2,7	14,6 ± 8,1	13,8 ± 4,1
CORTEX CINGULAIRE	47,4 ± 10,1	19,6 ± 7,0	46,3 ± 11,6	62,4 ± 12,1
AMYGDALE LATÉRALE	35,4 ± 12,0	8,1 ± 3,8	44,2 ± 8,1	27,8 ± 7,0
AMYGDALE MÉDIAN	57,7 ± 27,8	7,5 ± 2,9	47,4 ± 21,5	76,2 ± 30,7
HIPPOCAMPE	41,2 ± 15,0	58,2 ± 35,0	34,1 ± 11,6	61,4 ± 16,2
NOYAU CAUDÉ	2,8 ± 0,7	0,5 ± 0,3	6,9 ± 2,2 §	0,6 ± 0,1
HYPOTHALAMUS LATÉRAL	134,2 ± 36,9	27,95 ± 7,61	210,68 ±	214,67 ± 53,88
HYPOTHALAMUS MÉDIAN	232,3 ± 51,5	92,6 ± 52,4	119,6 ± 32,4	325,8 ± 105,2

§ = p<0,05

TABLEAU 2 : ACTIVITÉ DE L'ADÉNYLATE CYCLASE STIMULÉE PAR LE NaF

STRUCTURES	GROUPE	GROUPE	GROUPE	GROUPE
	TÉMOIN	1SEMAINE	2SEMAINES	3SEMAINES
	N=11	N=8	N=8	N=9
	X ± SEM	X ± SEM	X ± SEM	X ± SEM
CORTEX PRÉFRONTAL	192,8 ± 40,3	27,4 ± 10,6 **	59,2 ± 24,5 *	117,7 ± 32,6
CORTEX CINGULAIRE	306,6 ± 64,2	79,0 ± 31,0 §§	76,1 ± 29,3 §§	232,8 ± 56,6
AMYGDALE LATÉRALE	209,3 ± 51,2	49,7 ± 14,9 *	82,1 ± 24,5 §	153,4 ± 41,5
AMYGDALE MÉDIANE	168,2 ± 50,0	43,6 ± 12,8	68,4 ± 32,4	174,9 ± 75,2
HIPPOCAMPE	220,9 ± 48,2	92,6 ± 38,1	83,3 ± 25,9	174,1 ± 43,0
NOYAU CAUDÉ	20,3 ± 5,2	2,7 ± 2,1 §	28,3 ± 8,5	3,3 ± 0,9 §
HYPOTHALAMU LATÉRAL	283,7 ± 50,3	59,5 ± 18,6 **	104,9 ± 46,8 *	221,7 ± 39,7
HYPOTHALAMU MÉDIAN	401,8 ± 58,8	105,3 ± 39,3 §	96,5 ± 38,9 **	382,7 ± 126,7

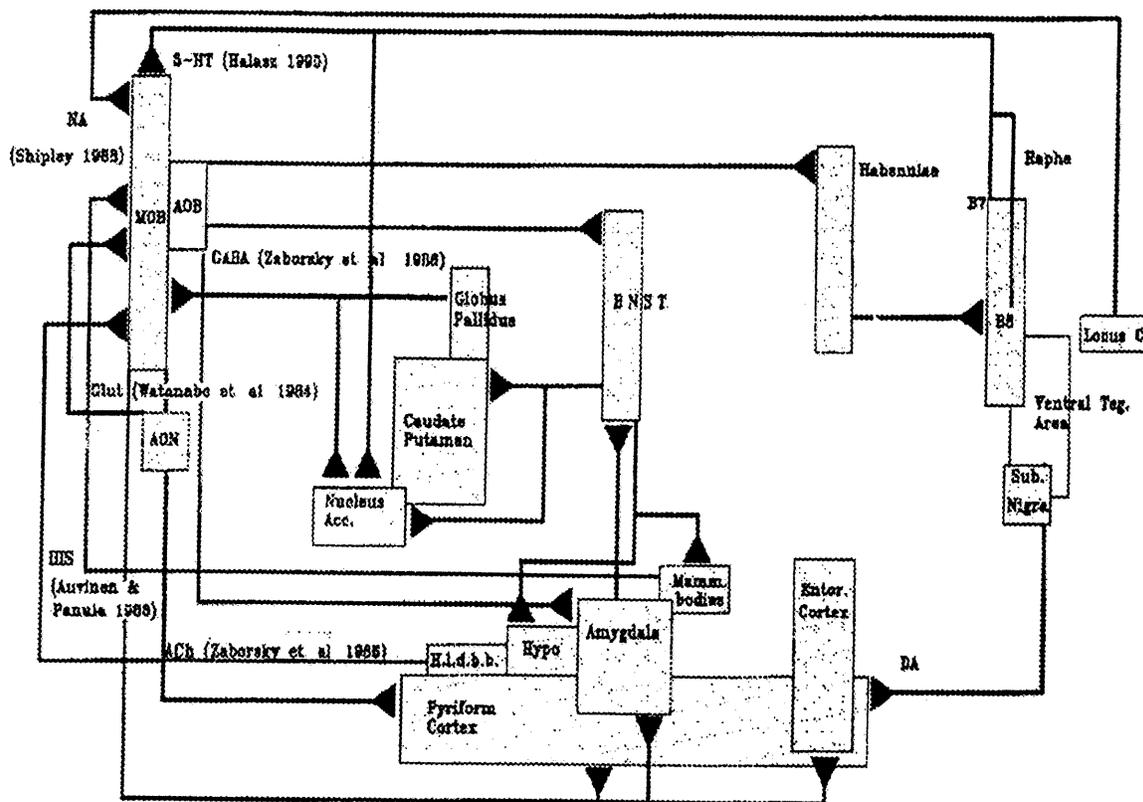
* = p<0,01; **=p<0,001; §=p<0,05; §§=p<0,005

TABLEAU 3: ACTIVITÉ DE L'ADÉNYLATE CYCLASE STIMULÉE PAR LA FORSKOLINE

STRUCTURES	GROUPE TÉMOIN	GROUPE 1SEMAINE	GROUPE 2SEMAINES	GROUPE 3SEMAINES
	N=11	N=8	N=8	N=9
	X ± SEM	X ± SEM	X ± SEM	X ± SEM
CORTEX PRÉFRONTAL	220,9 ± 59,4	46,4 ± 13,6	185,4 ± 66,9	112,4 ± 28,8
CORTEX CINGULAIRE	334,6 ± 73,3	104,6 ± 39,8	338,2 ± 103,0	373,5 ± 60,5
AMYGDALE LATÉRALE	225,3 ± 68,7	96,7 ± 44,5	320,9 ± 57,2	198,2 ± 56,9
AMYGDALE MÉDIANE	316,1 ± 117,4	31,7 ± 12,0	206,2 ± 100,0	472,2 ± 202,5
HIPPOCAMPE	328,8 ± 82,7	158,8 ± 84,4	385,0 ± 125,1	338,2 ± 96,7
NOYAU CAUDÉ	4,8 ± 9,1	1,6 ± 0,9	55,0 ± 20,1 §	2,9 ± 0,9
HYPOTHALAMU LATÉRAL	632,5 ± 160,2	95,15±27,23	704,80±123,50	1204,73±294,31 §
HYPOTHALAMU MÉDIAN	732,2 ± 84,5	338,7 ± 197, 1	406,2 ± 129,0	1166,1 ± 405,4

§ = p<0,05

Figure 1 : LA CONNECTIVITÉ RÉCIPROQUES ENTRE LES BULBES OLFACTIFS ET LES STRUCTURES DU SYSTÈME LIMBIQUE



; Ach = acétyl choline ; AON = noyau olfactif antérieur ; DA = dopamine ; Entor cortex = cortex entorinal ; Glut = glutamate ; H.l.d.b.,= limbe horizontal de la bande diagonale de Broca ; HIS = histamine ; Hypo= hypothalamus ; Locus c = locus coeruleus ; Mamm. Bodies = corps mammélares ; NA = noradrénaline ; Nucleus acc.= noyau accoumbense ; Sub. Nigra = substance noire ; Ventral teg. Area = Ventral tegmental area. D'après (Kelly et al., 1997)