

Université de Montréal

Les effets d'un traitement au corticostéroïde sur la transmission
dopaminergique mésocorticale du rat en période de stress

par
Caroline Millette

Département de pharmacologie
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du
grade de maître en pharmacologie

août 2008

© Caroline Millette, 2008

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Les effets d'un traitement au corticostérogène sur la transmission
dopaminergique mésocorticale du rat en période de stress

présenté par :

Caroline Millette

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Pierre Beaulieu
président – rapporteur

Dr. Robert Élie
directeur de recherche

Dr. Ron Sullivan
codirecteur

Dr. Pierre-André Lavoie
membre du jury

RÉSUMÉ FRANÇAIS

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien joue un rôle essentiel dans l'adaptation et la réponse au stress. Toutefois, l'hyperactivation de cet axe ou des niveaux chroniquement élevés de glucocorticoïdes (GC) entraînent des conséquences pathologiques. Le système dopaminergique mésocortical, qui se projette dans le cortex préfrontal médian (CPFm), joue un rôle adaptatif en protégeant contre le stress. Jusqu'à présent, les interactions fonctionnelles entre les GC (ex : corticostérone) et le système dopaminergique mésocortical ne sont pas élucidées.

Dans ce mémoire, nous avons évalué les effets des GC sur les fonctions dopaminergiques préfrontales en élevant chroniquement, à l'aide de mini-pompes osmotiques, les niveaux de corticostérone aux concentrations physiologiques maximales (1 mg/kg/h pendant 7 jours). Ce traitement n'a pas modifié significativement, chez les rats stressés ou non, les niveaux *post mortem* de dopamine et de son métabolite dans le tissu du CPFm. Toutefois, l'évaluation par voltamétrie *in vivo* des changements de dopamine extracellulaire dans le CPFmv a permis d'observer que la corticostérone augmente significativement la libération de dopamine en réponse à l'exposition à l'odeur de renard et au pincement de la queue. Nos études nous permettent de conclure que la corticostérone potentialise la fonction dopaminergique mésocorticale qui, à son tour, facilite la régulation négative en période de stress.

Mots clés : glucocorticoïdes, stress, cortex préfrontal, dopamine, voltamétrie, dépression, axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, corticostérone, système dopaminergique mésocortical.

RÉSUMÉ ANGLAIS

The hypothalamic-pituitary-adrenal axis plays an essential role in responding and adapting to stress, however overactivation of this axis or chronically high levels of glucocorticoids lead to pathological outcomes. The mesocortical dopamine (DA) system, terminating in the medial prefrontal cortex (mPFC), plays an adaptive role in protecting against stress, yet the functional interactions between glucocorticoids (eg. corticosterone) and the mesocortical DA system are not clear. In the present studies, we investigated the effects of glucocorticoids on prefrontal DA function using osmotic minipumps to chronically elevate corticosterone levels in the high physiological range (1 mg/kg/hr for 7 days).

Chronic corticosterone treatment did not significantly affect *post mortem* levels of DA and its metabolites in PFC tissue in either unstressed or stressed rats. However, using *in vivo* voltammetry to monitor changes in extracellular DA release in PFC, corticosterone significantly increased DA release in response to both types of stress examined, exposure to predator odor and tail pinch stress. We conclude that corticosterone indeed potentiates mesocortical DA function, which in turn facilitates negative feedback regulation in times of stress.

Key words : glucocorticoids, stress, , prefrontal cortex, dopamine, voltammetry, depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, corticosterone, mesocortical dopamine system.

TABLE DES MATIÈRES

<u>RÉSUMÉ FRANÇAIS</u>	<u>iii</u>
<u>RÉSUMÉ ANGLAIS.....</u>	<u>iv</u>
<u>LISTE DES FIGURES</u>	<u>viii</u>
<u>LISTE DES ABRÉVIATIONS</u>	<u>xii</u>
<u>REMERCIEMENTS.....</u>	<u>xv</u>
<u>Chapitre 1 : RECENSION DE LA LITTÉRATURE</u>	<u>1</u>
1.1 Le stress	1
1.1.2 Première définition du stress	1
1.1.3 Définitions subséquentes	2
1.1.4 Conclusion.....	3
1.2 Les réponses de stress	4
1.3 Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	6
1.4 Récepteurs à corticostéroïdes.....	9
1.4.2 Distribution des récepteurs à corticostéroïdes	11
1.4.3 Le rôle des récepteurs minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes.....	13
1.4.4 La fonction de rétroaction négative de l'axe hypothalamo- hypophyso-surrénalien.....	14
1.5 Dépression, stress et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	16
1.5.2 Implication du cortex préfrontal dans la dépression	20
1.6 Cortex préfrontal.....	22
1.6.2 Anatomie du cortex préfrontal médian	22
1.6.3 Afférences et efférences du cortex préfrontal médian	23
1.6.4 Activation du cortex préfrontal médian en période de réponse de stress	26
1.6.5 Les systèmes dopaminergiques mésocorticaux.....	27
1.7 Le système dopaminergique mésocortical	30
1.8 Rôle de la dopamine du cortex préfrontal sur la réponse de stress	32
1.9 Rôle des corticostéroïdes sur les systèmes dopaminergiques mésocortico- limbiques.....	34
<u>Chapitre 2 : HYPOTHÈSES.....</u>	<u>39</u>
<u>Chapitre 3 : MÉTHODOLOGIE</u>	<u>41</u>
3.1 Étude 1 : Effets d'un traitement chronique avec des CORT sur les quantités, post mortem, de DA et d'un de ses métabolite, le DOPAC, chez les animaux non-stressés.....	41

3.1.2	Animaux	41
3.1.3	Procédure d'appariement des rats témoins et des rats expérimentaux CORT	41
3.1.4	Préparation des solutions de perfusions pour les mini-pompes	43
3.1.5	Procédures chirurgicales.....	43
3.1.6	Procédures expérimentales	44
3.1.7	Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)	44
3.2	Étude 2 : Effets d'un traitement chronique avec des CORT sur les quantités, post mortem, de DA et d'un de ses métabolites, le DOPAC, ainsi que sur l'activité de l'axe HHS chez les animaux stressés.....	46
3.2.2	Animaux, procédure d'appariement, solutions de perfusion et procédures chirurgicales	46
3.2.3	Procédures expérimentales	46
3.3	Étude 3 : Effets A) d'un stresseur réel, le pincement de la queue et B) d'un stresseur anticipé, l'odeur de renard, additionné d'un traitement chronique au corticostérone sur les quantités de dopamine extracellulaires du cortex préfrontal médian-ventral.....	48
3.3.2	Animaux, procédure d'appariement, solutions de perfusion.....	48
3.3.3	Préparation et calibration des électrodes.....	48
3.3.4	Procédures chirurgicales.....	51
3.3.5	Procédures expérimentales	51
3.3.6	Analyse des courbes voltamétriques.....	54
<u>Chapitre 4 : RÉSULTATS.....</u>		<u>56</u>
Étude 1 : Effets d'un traitement chronique de 7 jours à la corticostérone sur les niveaux de dopamine et d'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique du cortex préfrontal médian-ventral du rat		
		56
Étude 2 : Effets d'un traitement chronique de 7 jours à la corticostérone sur A) les niveaux de DA et de DOPAC du cortex préfrontal, B) la sécrétion d'ACTH et sur C) le poids des surrénales du rat en présence d'un épisode de contention.....		
		60
Étude 3 : Effets A) d'un stresseur réel, le pincement de la queue et B) d'un stresseur anticipé, l'odeur de renard additionné d'un traitement chronique à la corticostérone sur les quantités de dopamine extracellulaire du cortex préfrontal médian-ventral		
		65
<u>Chapitre 5 : DISCUSSION.....</u>		<u>69</u>
<u>RÉFÉRENCES</u>		<u>855</u>
<u>Annexe 1 : Coloration des coupes cérébrales</u>		<u>1211</u>
<u>Annexe 2 : Région du cortex préfrontal médian ventral prélevée.</u>		<u>1222</u>

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1 :</u>	Adaptation comportementale et physique durant un épisode de stress aigu.....	5
---------------------------	---	---

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1:</u>	Principales afférences qui régulent la libération de corticostéroïdes via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	8
<u>Figure 2:</u>	Graphique représentant les courbes de sécrétion de cortisol en fonction du cycle circadien.....	17
<u>Figure 3:</u>	Vue médio sagittale du cortex préfrontal médian du rat et du noyau accumbens innervés par l'aire tegmentale ventrale.....	25
<u>Figure 4 :</u>	Cage de locomotion servant à quantifier l'activité motrice.....	42
<u>Figure 5 :</u>	Représentation schématique d'une électrode de travail.....	49
<u>Figure 6 :</u>	Schéma représentant le circuit composé des électrodes de travail et de référence en relation avec le système de voltamétrie.....	52
<u>Figure 7 :</u>	Représentation illustrant l'endroit où la pince constrictive fut installée.....	53
<u>Figure 8 :</u>	Exemple de courbe voltamétrique obtenue lors d'un enregistrement au test du pincement de la queue.....	54

<u>Figure 9</u> :	Exemple d'un agrandissement de la région d'intérêt de la courbe présentée précédemment.....	55
<u>Figure 10</u> :	Quantité de DA détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin.....	57
<u>Figure 11</u> :	Quantité de DOPAC détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin.....	58
<u>Figure 12</u> :	Quotient DOPAC/DA dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin.....	59
<u>Figure 13</u> :	Quantité de DA détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin suite à une séance de 30 minutes de contention.....	60
<u>Figure 14</u> :	Quantité de DOPAC détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin suite à une séance de 30 minutes de contention.....	61
<u>Figure 15</u> :	Le quotient DOPAC/DA dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin suite à une séance de 30 minutes de contention.....	62

- Figure 16** : Effet d'une contention de 30 minutes sur les niveaux d'HACT sanguin.....63
- Figure 17** : Effet d'un traitement chronique de CORT sur le poids des glandes surrénales.....64
- Figure 18** : Effets de l'exposition à l'odeur de renard sur les quantités de DA_{EX} mesurées par chronoampérométrie chez des rats prétraités à la CORT par rapport à des rats témoins.....65
- Figure 19** : Effets de l'exposition à l'odeur de renard sur les quantités maximales de DA_{EX} mesurées par chronoampérométrie chez des rats prétraités à la CORT par rapport à des rats témoins.....66
- Figure 20** : Effets d'une séance de pince de la queue sur les quantités de DA_{EX} mesurées par chronoampérométrie chez des rats prétraités à la CORT par rapport à des rats témoins.....67
- Figure 21** : Effets d'une séance de pince de la queue sur les quantités maximales de DA_{EX} mesurées par chronoampérométrie chez des rats prétraités à la CORT par rapport à des rats témoins.....68
- Figure 23**: Tranche coronale du cerveau d'un rat montrant un exemple de coloration à la thionine.....122

Figure 24: Images coronales du cerveau d'un rat montrant la région ventrale du cortex préfrontal qui fut prélevée afin d'être analysée ultérieurement par chromatographie liquide à haute pression.....123

LISTE DES ABRÉVIATIONS

6-OHDA	6 hydroxydopamine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADX	Adrénalectomie
AMP_C	Adénosine monophosphate cyclique
AP-1	Activateur de protéines -1
ARN_m	Acide ribonucléique messenger
ASA	Acide ascorbique
ATV	Aire tegmentale ventrale
CCPA	Conseil canadien de protection des animaux
CG1	Cortex cingulaire 1
CG2	Cortex cingulaire 2
CGV	Chronoampérométrie à grande vitesse (CGV).
CORT	Corticostérone
CPF_m	Cortex préfrontal médian
CPF_{md}	Cortex préfrontal médian-dorsal
CPF_{mv}	Cortex préfrontal médian-ventral
CS	Corticostéroïdes
CRFS	Centre de recherche Fernand-Seguin
DA	Dopamine
DA_{ex}	Dopamine extracellulaire
DEX	Dexaméthasone
DOPA	L-Dihydroxyphénylalanine
DOPAC	Acide 3,4-dihydroxyphénylacétique

FN-kβ	Facteur nucléaire - k β
GABA	acide γ -aminobutyrique
GC	Glucocorticoïdes
GR	Récepteurs à glucocorticoïdes (type II)
GRE	Élément de réponse aux glucocorticoïdes
ACTH	Hormone adrénocorticotrophine
HHS	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HLC	Hormone de libération des corticostéroïdes
HPLC	Chromatographie liquide à haute pression ou à haute performance
HVA	Acide homovanillique
i.c.	Intra-cérébrale
i.p.	Intra-péritonéale
IL	Infralimbique
IMAO	Inhibiteur de monoamine oxydase
Kd	Constante de dissociation
L	Litre
LC	locus coeruleus
MR	Récepteurs à minéralocorticoïdes
NA	Noradrénaline
NAcc	Noyau accumbens
NPV	Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
PBS	Tampon phosphate-saline
POMC	Pro-opiomélanocortine
PrLd	Prélimbique dorsale

PrLv	Prélimbique ventrale
RE	Réticulum endoplasmique
s.c.	Sous-cutané
S.A.G.	Syndrome d'adaptation général
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
SNS	Système nerveux sympathique
T-DEX	Test de suppression dexaméthasone
TEP	Tomographie à émission de positon
UC	Urocortine
VP	Vasopressine

REMERCIEMENTS

Dans un premier temps, je tiens à remercier ma famille :

À celle qui m'a aidée à bâtir les fondations nécessaires afin que je puisse réaliser mes rêves. À celui qui, durant toutes ces années, ne nous a jamais laissé tomber et qui a fait preuve d'une irréprochable indulgence. Soyez assurés, chers parents, que sans vous, tout ce cheminement n'aurait pas été possible. Je vous en suis infiniment reconnaissante. Je vous aime.

À celle qui fut mes sources d'inspiration et de motivation. À celle qui a fait preuve, durant ces longues années, d'une compréhension exemplaire. À celle qui, bien inconsciemment, m'a poussée à continuer. À celle pour qui j'ai cherché à être une fierté et un exemple de persévérance. Vanessa merci d'être là, merci d'avoir été ce que tu as été et surtout, merci d'être devenue ce que tu es. Je t'adore.

À celui qui partage ma vie et qui, au cours de ces années, a fait preuve de patience et de compréhension. À celui qui a su, trop souvent, céder sa place à tout le reste sans jamais protester. À celui qui, par temps difficiles, a toujours trouvé les mots pour me reconforter. À celui qui, en ne comptant pas ses attentions, a su alléger ces dernières années. D'incalculables et très tendres mercis JP. Je t'aime.

Merci à ceux sans qui ce projet n'aurait jamais été possible.

Au Dr Robert Élie, qui a bien voulu me superviser. Bien évidemment, j'aimerais vous remercier d'avoir bien voulu m'accorder le privilège de partager vos connaissances avec moi, d'avoir été immensément disponible et d'avoir veillé avec acharnement à ma réussite. Tout aussi important si non plus, sachez cher Dr Élie qu'au fil du temps passé à vos côtés, j'ai eu le privilège de côtoyer beaucoup plus qu'un directeur. De par votre incommensurable générosité, de par votre expérience, de par vos conseils et votre réconfort, vous être devenu une référence spirituelle que je n'oublierai jamais.

Au Dr Ron Sullivan. En premier lieu, merci d'avoir accepté de me superviser. Ensuite, d'avoir bien voulu partager avec moi ces très intéressants projets de recherche sur lesquels j'ai eu bonheur à travailler. Tout au long de ce cheminement, merci d'avoir fait preuve d'une aussi grande compréhension lorsque j'ai dû m'absenter pour quelques temps. Merci de vous être montré si humaniste et indulgent, sans quoi la terminaison de ce projet aurait été bien difficile.

À Marc Dufresne. Merci d'avoir eu la patience et l'indulgence de m'enseigner. Merci d'avoir partagé avec moi des moments inoubliables. Merci pour ton support.

Un merci bien chaleureux au Dre Sandra Boye qui a su me conseiller, m'épauler et surtout, me motiver durant cette dernière année.

Merci aussi à tous les gens au centre de recherche Fernand-Seguin et particulièrement à Janick Boissoneault et Faïza Benaliouad qui ont su faire en sorte que mon environnement d'apprentissage soit des plus agréables et réconfortants.

Finalement merci à celle qui, il y a environ 13 ans, m'a transmis (bien inconsciemment) l'envie de connaître, de découvrir et de m'éduquer. Il était tard dans la nuit, tu rédigeais un texte et je t'accompagnais. Je me souviens de t'avoir trouvée géniale. C'est à cet instant précis que j'ai ressenti moi aussi, l'envie de me cultiver. Merci Anne-Marie Germain.

À Vanessa : sache que même si la route paraît ardue, longue et même
insurmontable, elle mène toujours où l'on veut aller.

Il suffit de ne laisser personne ni rien t'en barrer le chemin...

À la mémoire de ma mère : j'aimerais tant qu'elle puisse voir la récolte de ce
qu'elle a semé

Chapitre 1 : RECENSION DE LA LITTÉRATURE

1.1 Le stress

Ce fut en 1936 que le terme « stress » fut abordé pour la première fois dans la littérature. Dans son article intitulé « A syndrome produced by diverse nocuous agents » et publié dans Nature (Selye, 1936), Hans Selye y décrit un fonctionnement atypique de certains organes suite à l'exposition d'agents nocifs chez le rat. Ce fonctionnement non habituel de certains organes constitue un syndrome qu'il nomma « le syndrome d'adaptation général » (S.A.G.) puisqu'il représente une tentative de l'organisme à s'adapter à une condition nouvelle.

1.1.2 Première définition du stress

Selon Selye, tout agent ou demande physique et psychologique (baiser passionné, peur, microbe, douleur, etc...) provoque des réponses de l'organisme. Ces réponses que Selye qualifia de non spécifiques induisent des changements dans différents systèmes biologiques. Ces réponses traduisent donc un syndrome qui caractérise un état. C'est cet état qu'il appela le stress. En d'autres termes, le stress représente, pour Selye, des réponses de l'organisme qui sont non spécifiques et qui sont provoquées par n'importe quelle demande, que cette dernière soit causée par le résultat de conditions plaisantes ou délétères (Selye, 1985).

1.1.3 Définitions subséquentes

Par la suite, différentes tentatives de définition du stress furent proposées mais aucun consensus ne fut établi universellement. Levine et al. (1991) ont proposé que l'essentiel de la définition devrait faire mention d'un système complexe composé de rétroaction et de boucles de contrôle qui affectent plusieurs autres processus biologiques et qui peuvent fonctionner comme un système d'alarme peu importe qu'il y ait une menace réelle ou imaginaire pour les systèmes de l'organisme qui s'auto-régulent. Goldstein (1995) a défini le stress comme une condition où les attentes, qu'elles soient génétiquement programmées ou apprises, ne correspondent pas aux perceptions anticipées ou réelles de l'environnement interne ou externe. La disparité entre ce qui est perçu ou observé et ce qui est anticipé ou programmé provoquerait des réponses compensatoires. Pour Chrousos et Gold (1992) le stress est un état de disharmonie ou de menace à l'homéostasie. La réponse adaptative peut être spécifique ou non-spécifique. Toujours selon ces derniers auteurs, des perturbations de l'homéostasie engendrent des cascades de réponses physiologiques et / ou comportementales qui sont nécessaires pour rétablir l'équilibre idéal. Pour McEwen (2000) le stress est une menace réelle ou imaginaire, physique ou psychologique qui engendre des réponses physiologiques et comportementales. Quelques années plus tard, McEwen parla de charge allostatique pour faire référence au stress et d'allostasie pour définir la capacité de maintenir une stabilité interne face à des perturbations externes (McEwen, 2003).

Dans une publication plus récente, Levine (2005) a conclu que l'élaboration d'une définition du stress est difficile puisque ce dernier est un concept multidimensionnel avec différentes composantes interactives, à savoir les stimuli stressants, les systèmes qui sont affectés par ces stimuli et les réponses produites par ces systèmes. Dans le même ordre d'idée, Steptoe (2000) a postulé que les effets du stress se manifestent à quatre niveaux, à savoir les domaines : physiologique, comportemental, subjectif et cognitif. Conséquemment, aborder un seul domaine en excluant les trois autres lui paraît trop limité pour obtenir une compréhension juste et intégrale du concept de stress.

1.1.4 Conclusion

Tous les organismes vivants ainsi que leurs systèmes physiologiques essaient de maintenir des conditions internes stables (ex : température du corps, composition du sang, pression sanguine, salinité, acidité, concentration de glucose, etc...) lors de conditions variables dans le but de maintenir la vie. Ces processus de régulation qui visent une stabilité physiologique sont appelés : processus homéostatiques (Seyle, 1973 ; Tsigos et Chrousos, 2002; de Kloet, 2005). En présence de certains stimuli menaçants pour l'équilibre convoité, l'organisme tente d'évaluer leur potentiel perturbateur. L'attention est alors augmentée et dirigée vers l'élément perturbateur. En fonction du résultat de cette évaluation, l'organisme déploiera des mécanismes ou des réponses qui permettront de maintenir l'équilibre menacé ou de réinstaller un nouvel équilibre. En d'autres termes, en présence de stressseurs (physiologiques ou physiques, internes ou externes, agréables ou désagréables) l'organisme fait

intervenir différents systèmes adaptatifs impliqués afin de produire des réponses de stress. Par conséquent et selon l'auteur de ce travail, le terme « stress » fait référence à ces réponses, qui traduisent l'ensemble des mécanismes d'adaptation déployés par l'organisme dont le but ultime est la survie. Pour que l'adaptation à la situation stressante soit optimale, les réponses de stress doivent pouvoir être déclenchées en présence d'un stressor et être terminées aussitôt que l'homéostasie n'est plus menacée (de Kloet, 2005).

1.2 Les réponses de stress

Les réponses produites par l'organisme en réaction à une perturbation homéostasique sont qualifiées de réponses de stress et peuvent être de différentes natures. Selon Charmandari (2005), ces réponses de stress sont complexes et peuvent être physiques et/ou comportementales. Les réponses comportementales ont pour objectif de réorienter la conduite de façon mieux adaptée à la nouvelle situation alors que les réponses physiques ont comme fonction de rediriger l'énergie de l'organisme afin d'augmenter ses chances de survie (voir tableau 1).

Les réponses produites en période de stress sont le fruit de l'activation d'au moins deux circuits : le système nerveux autonome (SNA) et le système endocrinien qui sont activés selon des patrons temporels différents. C'est-à-dire que lorsque l'organisme est exposé à un stressor, l'activation du SNA est immédiate et de courte durée tandis que l'activation du circuit endocrinien est tardive et perdure.

Adaptation <u>comportementale</u> : redirection adaptative du comportement	Adaptation <u>physique</u> : redirection adaptative de l'énergie
Augmentation de l'excitation	L'oxygène et les nutriments sont dirigés vers le SNC et les sites impliqués dans les réponses de stress
Augmentation de la cognition, vigilance et de l'attention dirigée	Altération du tonus cardiovasculaire, augmentation de la pression sanguine et des battements cardiaques
Euphorie (ou dysphorie)	Augmentation du rythme respiratoire
Augmentation de l'analgésie	Augmentation de la gluconéogenèse et de la lipolyse
Élévation de la température	Détoxification des produits toxiques
Suppression de l'appétit et des comportements liés à l'alimentation	Inhibition de la croissance et de la reproduction
Suppression de l'axe reproducteur	Inhibition de la stimulation de la mobilité du colon
Maintien de la réponse de stress	Maintien des réponses immunitaires/inflammatoires

Tableau 1 : Adaptation comportementale et physique durant un épisode stress aigu. Source : Adapté (Charmandari, E., 2005)

L'activation du circuit du SNA entraîne l'excitation du système nerveux sympathique (SNS) et l'inhibition du système nerveux parasympathique.

L'activation du SNS résulte en la libération d'épinéphrine et de norépinéphrine produits par la médullo-surrénale ainsi que par les terminaisons nerveuses du système sympathique situées dans les tissus. Le but de cette activation est de restaurer la stabilité hémodynamique, de mobiliser l'énergie emmagasinée et d'assurer un système immunitaire efficace pendant que l'inhibition du système parasympathique permet de diminuer au maximum l'activation des fonctions végétatives (Molina, 2005).

1.3 Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'autre système impliqué dans les réponses de stress est le circuit endocrinien et repose sur un axe appelé hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Cet axe HHS, est composé de trois structures : le noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus, le lobe antérieur de l'hypophyse et les cortico-surrénales. Le NPV qui est situé autour du troisième ventricule, renferme deux types de neurones : les parvocellulaires qui se projettent vers l'hypophyse antérieure et les magnocellulaires qui se projettent vers le lobe postérieur de cette dernière.

L'activation de l'axe HHS débute lorsque les neurones parvocellulaires du NPV sont activés. Ces derniers libèrent, dans la circulation de la veine porte, différentes neurohormones dont : l'hormone de libération des corticostéroïdes (HLC), la vasopressine (VP) et l'urocortine (UC). Ces hormones sont conséquemment acheminées à l'hypophyse. La liaison du HLC avec ses récepteurs situés sur les cellules de l'adénohypophyse induit la

libération d'hormones hypophysiotropes telle que l'hormone adrénocorticotropine (ACTH) qui joue un rôle notable dans l'activation de l'axe HHS puisque c'est elle qui, en circulant dans le sang, atteint le cortex des glandes surrénales (cortico-surrénales) et stimule la libération des stéroïdes.

Trois types de stéroïdes peuvent être libérés par les cortico-surrénales : les stéroïdes sexuels dont l'androstérone, les minéralocorticoïdes dont le principal est l'aldostérone ainsi que les glucocorticoïdes (GC). Parmi les GC sécrétés par les cortico-surrénales en période de stress, on retrouve les corticostéroïdes (CS) dont le cortisol chez l'homme et la corticostérone (CORT) chez le rat. La libération des CS représente le résultat final de l'activation de l'axe HHS.

Sommairement, les réponses endocriniennes de stress représentent une cascade d'activations débutant par l'excitation des neurones du PVN suivie de celle des neurones de l'adénohypophyse et enfin de celle des cellules cortico-surrénales qui vont libérer des CS qui se lieront à des récepteurs qui leur sont spécifiques. Les corticostéroïdes sont libérés dans la circulation systémique et distribués partout dans l'organisme afin de stimuler les organes cibles, d'augmenter leur activité et d'exercer une influence sur le NPV.

Les stimuli qui amorcent l'activation de l'axe HHS sont appelés stressseurs. Puisque les stressseurs de différentes natures semblent engendrer des patrons d'activation neuronaux différents, Herman et al. (2003) ont fait une distinction entre les stressseurs réels et les stressseurs anticipés. Les stressseurs réels (ex : changements du tonus cardiovasculaire, la détresse respiratoire, douleur, etc...) représentent de réels défis pour le maintien de l'homéostasie et sont reconnus par les circuits sensoriels et viscéraux. En comparaison, les

stresseurs anticipés sont soit appris sur la base de stimulations contextuelles conditionnées soit innés à partir de prédispositions spécifiques à la survie de l'espèce (ex : odeur de prédateur). La perception de ces derniers stimuli comme stresseurs est générée par les structures du système nerveux central responsables du raisonnement et ce, en l'absence de réel défi physiologique. Sommairement, l'information provenant des stimuli réels est traitée initialement dans le SNC par le tronc cérébral alors que celle des stimuli anticipés est régie initialement par les circuits frontaux (voir figure 1).

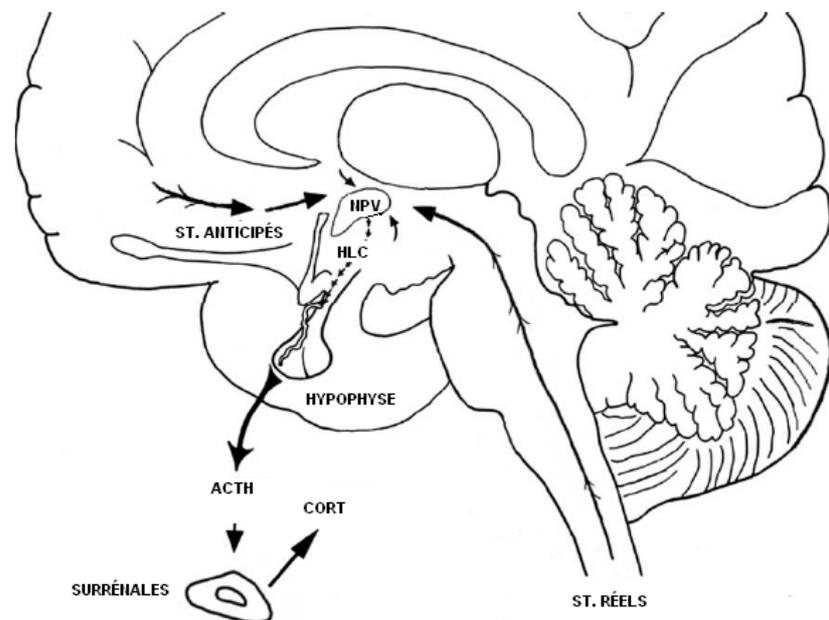


Figure 1 : Principales afférences qui régulent la libération de corticostéroïdes via l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Abréviations : CORT, corticostéroïdes ; ACTH, hormone adrénocorticotrope ; HLC, hormone de libération des corticostéroïdes; NPV, noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, ST., stimuli. Source : [Adapté de (Herman et al., 2003)]

1.4 Récepteurs à corticostéroïdes

Suite à l'exposition d'un organisme à un stresser, les corticostéroïdes (CS) sont libérés dans la circulation sanguine systémique et vont atteindre tous les organes. Grâce à ce mécanisme, les réactions corporelles sont coordonnées aux réactions cérébrales et l'adaptation de l'organisme aux stimuli perturbateurs est optimisée. Pour induire les réactions corporelles, les CS se fixent aux molécules réceptrices distribuées ubiquitairement dans l'organisme. En 1985, Reul et de Kloet, ont démontré à l'aide d'anticorps monoclonaux qu'il existe, chez le rat adrénalectomisé, deux types de récepteurs cérébraux auxquels peuvent se lier les CS : les récepteurs minéralocorticoïdes (MR) et les récepteurs glucocorticoïdes (GR).

Les MR et GR sont des récepteurs qui font partie de la famille des récepteurs intracellulaires qui affectent directement la transcription génique. Respectivement, ils sont formés de 777 et 984 acides aminés. Les MR et GR sont constitués d'au moins quatre principaux domaines connus. Les travaux d'Evans (1989) sur le clonage des MR et des GR ont d'ailleurs permis d'affirmer que le domaine C des MR et des GR est pratiquement identique (94%) et est formé de deux doigts de zinc (C1 et CII) qui offrent un site de liaison à l'élément de réponse hormonal (GRE) sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). Le domaine hydrophilique D fait le pont entre les domaines C et E. Le domaine E, dont la similitude entre les GR et MR est de 57% est le site où les ligands, agonistes et antagonistes, se lient au récepteur. Finalement, les MR et GR ont, tous deux, un domaine N-terminal dont la ressemblance est inférieure à 15%.

De manière générale, quand il n'est pas activé, le GR est présent dans le cytoplasme de la cellule sous forme de complexe hétérodimérique (Mr90, hsp90, hsp56, p23). D'autres composantes pourraient aussi exister mais leur présence n'a pas encore été démontrée. L'activation des récepteurs induite par la liaison d'un ligand au domaine E entraîne une cascade d'évènements conduisant à un changement conformationnel du récepteur. Plus spécifiquement, la molécule réceptrice se dissocie des molécules chaperonnes avec lesquelles elle était liée. Ce changement conformationnel entraîne, dans la majorité des cas, une homodimérisation suivie d'une translocation vers le noyau cellulaire. Le concept du ligand qui induit une translocation de GR dans le noyau est grandement accepté. Les grosses molécules, comme les GR, requièrent la réception d'un signal pour pouvoir migrer dans le noyau et deux signaux de localisation du noyau ont été trouvés dans les GR. Une fois dans le noyau, le domaine C des GR et des MR peut s'associer à l'élément de réponse hormonal GRE et interagir avec des facteurs de transcription tels que l'activateur de protéine-1 (AP-1) et le facteur nucléaire -kB (NF-kB ; Evans, 1988). Après s'être liés aux gènes, les GR peuvent être dégradés ou être réutilisés. Les résultats d'étude indiquent que les GR qui ont été activés dans le noyau sont retournés dans le cytoplasme pour leur désactivation. Après ce recyclage, une synthèse massive de GR se produirait (Akner, 1995). La conséquence finale de l'activation des MR et des GR est une modification positive ou négative de l'expression génétique (Agarwal, 1996; Bamberger, 1996).

Même si la constitution des GR et MR paraît semblable, ils affichent des constantes d'affinité (Kd) pour les corticostéroïdes bien différentes. Les

MR ont une K_d d'environ 0,5-1 nM et les GR une K_d d'environ 2,5-5 nM. Cette différence révèle une affinité de 5 à 10 fois moins élevée des récepteurs GR pour les CS comparativement aux MR (Reul et de Kloet, 1985).

1.4.2 Distribution des récepteurs à corticostéroïdes

En 1968, en utilisant de la corticostérone marquée, McEwen et al. ont démontré l'existence de molécules réceptrices CS dans les régions limbiques du cerveau du rat. En 1985, Meaney et Aitken, en utilisant un CS synthétique, la dexaméthasone, ont démontré l'expression d'une grande quantité de récepteurs dans le cortex frontal du rat. En utilisant comme marqueur des corticostéroïdes synthétiques radioactives, McEwen confirme en 1986, dans la région médiane du cortex préfrontal, l'expression de molécules réceptrices pour les CS.

L'autoradiographie *in vitro* a permis une meilleure différenciation des différents types de récepteurs qui accueillent les CS. Grâce à cette technique, Reul et de Kloet, en 1985, ont pu démontrer l'existence de deux différents types de récepteurs CS : les récepteurs minéralocorticoïdes (type I ; MR) et les récepteurs glucocorticoïdes (type II ; GR). Par la suite, la technique de marquage par ligands radioactifs a permis d'observer que les MR sont pratiquement restreints à l'hippocampe et au septum latéral alors que les GR se distribuent partout avec des quantités considérables dans le cortex préfrontal, l'amygdale, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et l'aire tegmentale ventrale (Reul, 1985 ; Cintra 1994 ; Morimoto 1996).

A l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre les GR, Fuxe et al. (1985) ont démontré, dans les régions du télencéphale et du diencephale, une

forte réaction nucléaire (du noyau des cellules), tout particulièrement au niveau du noyau paraventriculaire hypothalamique, de l'hippocampe, du cortex cérébral et de l'amygdale. Avec cette même approche, par anticorps monoclonal, Czyrak et Chocyk ont, en 2001, démontré l'expression des GR sur les neurones de l'aire tegmentale ventrale (ATV).

Par hybridation *in situ*, van Eekelen et al. (1988), ont étudié la distribution des deux types de récepteurs à corticostéroïdes à l'intérieur de l'hippocampe. Ils ont confirmé la présence des GR et MR dans différentes régions hippocampiques. Avec cette même technique, et en élargissant l'étude à tout le tissu cérébral, Marimoto, en 1996, a détecté l'ARNm des GR dans l'hippocampe, l'amygdale, l'hypothalamus, le cortex préfrontal (CPF) et l'aire tegmentale ventrale.

Bien que les patrons de distribution soient différents pour les deux types de récepteurs, d'autres chercheurs ont démontré, sur certains neurones de l'hippocampe et de l'hypothalamus, une colocalisation des GR et des MR (van Eekelen et al. 1988 ; Trapp et Holsboer, 1996 ; Han et al. 2005).

Il faut noter toutefois que la distribution intracellulaire des GR et des MR est différente. Les GR sont exprimés en majorité dans le noyau cellulaire et en minorité dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Les MR, par contre, sont présents en majorité dans le cytoplasme de la cellule. Il semble que la distribution intracellulaire soit influencée par les concentrations de CORT circulantes. En effet, chez des rats adrénalectomisés, l'expression nucléaire de GR fut abolie tandis que la quantité de MR n'a pas varié (Akner, 1995).

Ces observations semblent se confirmer chez le primate chez qui Sanchez et al. (2000) ont découvert dans le CPF des niveaux d'ARNm des GR beaucoup plus élevés que ceux observés dans l'hippocampe. Enfin, Sarrieau et al. (1988) ont démontré l'expression des GR dans le cortex préfrontal de l'humain.

1.4.3 Le rôle des récepteurs minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes

Selon Reul et de Kloet (1985), l'occupation des MR par la corticostérone est d'environ 90% durant la période matinale alors que la sécrétion circadienne est maximale, durant la période diurne maximale ainsi qu'une heure après une séance de contention tandis que celle des GR est minimale. Pour que l'occupation des GR augmente de 50%, des doses de corticostérone variant de 0,5-1 mg/kg doivent être administrées. Pour une occupation de 95% des récepteurs GR, la dose de corticostérone requise est de 1 mg/kg. Il est intéressant de noter que l'administration cérébro-ventriculaire d'un antagoniste sélectif des MR induit une augmentation de la concentration sanguine basale de corticostérone qui est médiée par le cycle circadien. De façon similaire, l'administration cérébro-ventriculaire ou sous-cutané d'un antagoniste sélectif des GR avant une exposition à un stresser induit une augmentation de la durée d'élévation de la corticostérone sanguine (Ratka, 1989).

Les différences de distribution, d'affinité et de temps d'occupation des récepteurs CS de type I et de type II reflètent donc des différences fonctionnelles. La forte occupation matinale des MR par les CORT endogènes en absence d'un stresser suggère que ces derniers jouent un rôle limitant dans

les mécanismes cérébraux de base. À l'inverse, comme les récepteurs GR ne sont occupés que lors d'une période de stress ou de sécrétions maximales de CS, leur activation servirait à limiter la production de CORT. Par ailleurs, par comparaison aux récepteurs MR, les récepteurs GR offrent une affinité plus faible aux CS. Cette observation suggère que de grandes quantités de CS sont nécessaires pour induire les mécanismes reliés aux GR. De plus, la vaste distribution des GR permettrait de recueillir l'information de différents centres cérébraux impliqués dans les réponses de stress, à savoir le NPV pour la sécrétion de l'hormone de libération des corticostéroïdes (HLC), le tractus solitarius pour la pression sanguine et des régions limbiques pour l'activation des réponses de stress comportementales. Selon de Kloet (2003), l'utilisation de deux récepteurs différents pour une même molécule implique deux systèmes de transmission où leurs fonctions respectives seraient complémentaires avec l'objectif ultime de restaurer l'homéostasie perturbée. L'activation des MR serait rapide et initierait la réponse de stress tandis que celle des GR serait plus lente et aurait pour fonction de mettre fin à cette même réponse (de Kloet, 2005).

1.4.4 La fonction de rétroaction négative de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Tel que mentionné plus-haut, les réponses de stress résultant de l'activation de l'axe HHS doivent être limitées dans le temps pour que leurs effets soient bénéfiques pour l'organisme plutôt que dommageables. De fait, lorsque les CS se fixent à leurs récepteurs sur l'axe HHS, ils exercent un contrôle inhibiteur sur ce dernier.

Le contrôle inhibiteur des CORT sur l'axe HHS constitue en fait une rétroaction négative qui permet une optimisation de la gestion du stress et de l'adaptation de l'organisme aux périodes de stress. Ce contrôle s'exerce en limitant la durée d'exposition des tissus aux CORT et par conséquent en minimisant les effets cataboliques, lipogéniques, antireproducteurs et immunosupresseurs des GC (Tsigos, 2002 ; Charmandari, 2005).

Cette rétroaction négative s'organise selon deux voies : l'une directe et l'autre indirecte. La voie directe implique les structures mêmes de l'HHS, à savoir l'hypothalamus, l'hypophyse et le cortex des glandes surrénales, dont les neurones renferment des molécules réceptrices des CS. La liaison des CORT à ces récepteurs dans le NPV et sur l'hypophyse permet à ces structures d'exercer un contrôle négatif sur la sécrétion de HLC et de ACTH (Erkut, 1998). Cette fonction directe de rétroaction négative est active en période de stress (Herman et Cullinan, 1997).

La voie indirecte implique des structures cérébrales extra-hypothalamiques différentes de celles de l'axe HHS mais influençant l'activité de cette dernière. Bien que la nature des stressseurs et la topographie régionale puisse modifier le profil général, l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal, structures qui contiennent des récepteurs glucocorticoïdes (type II), semblent être influencées et modulent l'activité de l'axe HHS en période de stress. En d'autres termes, la liaison des CS à ses récepteurs situés sur les neurones de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal, modifie l'activité de ces structures qui, par leurs projections neuronales à l'hypothalamus (NPV), vont moduler l'activité de l'axe HHS. Plusieurs études ont conclu que l'hippocampe (Sapolsky, 1986 ; Jacobson, 1991 ; Herman,

1997) et le cortex préfrontal (tel que discuté plus bas) exercent une influence inhibitrice contrairement à l'amygdale qui semble potentialiser l'activité de l'axe HHS (Beaulieu, 1986 ; Van de Dar, 1991 ; Feldman, 1994).

1.5 Dépression, stress et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Les hormones semblent jouer un rôle critique dans le comportement. Plusieurs études ont permis d'observer une relation entre certains comportements de stress impliquant l'axe HHS et certains symptômes de la dépression. La dysphorie, l'anhédonie et l'inertie représentent des symptômes majeurs de la dépression mais se retrouvent aussi lors d'évènements stressants, en particulier lors de stress chronique ou lorsque l'individu n'a aucun contrôle sur une situation stressante (Pariante, 2003). En outre, lorsque des corticostéroïdes exogènes sont consommés par des sujets non-dépressifs, la prévalence de symptômes dépressifs augmente au sein de cette même population (Patten, 2000).

Un moyen utilisé pour mesurer l'activité de l'axe HHS est de quantifier la production de stéroïdes produite par le cortex surrénalien. Dans différents types de dépression (psychotique, majeure et mélancolique), une augmentation de la libération de corticostéroïdes est fréquemment observée. De fait, dans environ 38% des cas, la dépression s'accompagne d'une hypercortisolémie et plusieurs chercheurs ont postulé que l'hypercortisolémie constitue un signe de la dépression majeure (Rubin, 1987 ; Chrousos, 1992 ; Gold, 1999 ; Mc Ewen, 2000 ; Belanoff, 2001 ; Holsboer, 2000 ; 2001).

D'autres méthodes d'investigation ont aussi été développées afin de mesurer l'activité de l'axe HHS. Le test de suppression de la dexaméthasone

(T-DEX) en est une. Chez le sujet non-dépressif, l'administration d'une dose de dexaméthasone (DEX), un corticostéroïde synthétique, induit, suite à la liaison de la DEX aux récepteurs GR, une rétroaction négative se manifestant par une baisse de cortisol sanguin. Chez les sujets souffrant de dépression, les niveaux de cortisol ne varient pas ce qui suggère une déficience fonctionnelle quant à la rétroaction négative de leur axe HHS (Pariante, 2006).

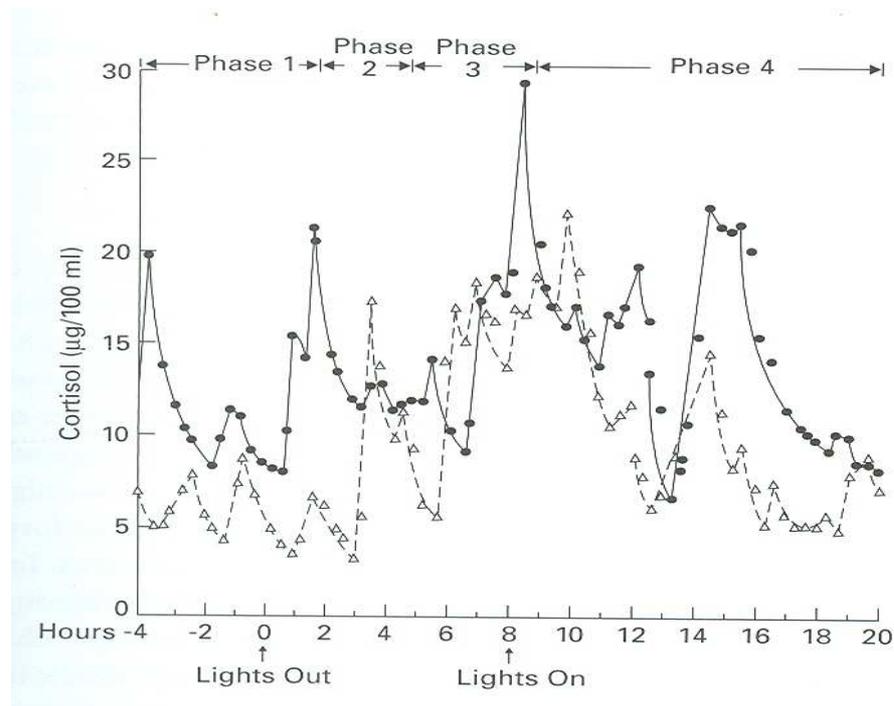


Figure 2 : Graphique représentant les courbes de sécrétion de cortisol en fonction du cycle circadien. Les ronds pleins représentent les courbes des sujets dépressifs et les triangles vides celles des sujets contrôles. Sachar, 1970

En plus de leur sécrétion en période de stress, les corticostéroïdes sont sécrétés selon un cycle temporel de 24 heures plus communément appelé le cycle circadien. L'hypersécrétion corticostéroïdienne de la dépression perturbe l'homéostasie de ce cycle. En effet, en comparant le cycle circadien de sujets dépressifs à celui de sujets non-dépressifs, Sachar et al. (1970) ont démontré une augmentation ainsi qu'une perturbation temporelle de la libération du

cortisol chez les sujets souffrant de dépression. Yehuda et al. (1996) ont aussi étudié, chez les sujets dépressifs et les sujets non dépressifs, les courbes circadiennes de cortisol. Ils ont aussi démontré que le sujet dépressif a des quantités minimale et maximale de cortisol plus élevées et que ces élévations se situaient précisément entre 22h et 24h, entre 1h et 3h, et à 4h. Keller et al. (2006) ont démontré que, durant la période la plus passive du cycle (entre 18h et 4h), les taux de cortisol de sujets souffrant de dépression psychotique étaient plus élevés que ceux souffrant de dépression sans psychose et que ceux du groupe témoin non-dépressif. Plutôt que d'observer le comportement du cortisol, Posener et al. (2000) se sont attardés aux différences entre les taux sanguins des adrénocorticotropines (ACTH), précurseur du cortisol, des sujets témoins et de ceux présentant une dépression psychotique. Leurs résultats démontrent une augmentation significative des taux de ACTH chez les sujets dépressifs. Additionnellement, lorsque les taux de corticostérone sont ajustés à la hausse, les comportements dépressifs semblent augmenter. Johnson et al. (2006) ont administré, de façon répétitive à des rats, différentes doses de corticostérone avant une épreuve de nage forcée. Leurs résultats démontrent, en relation positive avec la dose totale administrée, que les rats deviennent immobiles, nagent moins longtemps et que la période de latence est plus grande, comportements associés aux symptômes de dépression.

Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer l'hypercortisolémie fréquente chez le sujet dépressif. Selon Swaab (2005), la dépression résulterait de l'interaction entre les réponses de stress produites par l'organisme et les prédispositions individuelles génétiques et/ou développementales. Ainsi, le seuil d'activité de l'HHS est programmé par le

génotype et peut être modifié par des influences développementales ou des événements négatifs qui arrivent tôt dans la vie (Swaab, 2005). L'influence des gènes et celle des facteurs liés à l'apprentissage pourraient interagir et modifier ainsi les signaux en provenance des récepteurs de CORT, entraînant une hypersécrétion de CRH et de vasopressine (Raadsheer, 1994 ; Purba, 1996 ; de Kloet, 1998 ; Müller, 2000). Différents arguments ont été élaborés afin de démontrer la normalisation de l'HHS, normalisation qui représenterait l'étape finale conduisant à une rémission stable des pathologies liées à une hypercortisolémie (Holsboer, 1996; 2000).

Des études anatomo-pathologiques ont permis de confirmer les découvertes antérieures. Ainsi, Pariante (2006) a observé que le volume de l'hypophyse est augmenté chez les patients dépressifs. L'hypertrophie de l'hypophyse reflète donc une hyperactivité.

Les traitements qui permettent une meilleure gestion des réponses de stress tel que les psychothérapies parlantes ont un effet antidépresseur. Plus encore, la prise d'antidépresseurs diminue directement l'activité de l'axe HHS (Pariante, 2004). Lorsque l'hypercortisolémie est corrigée par intervention chirurgicale, les symptômes dépressifs disparaissent. L'administration de mifépristone, un antagoniste des récepteurs de types II (GR), diminue, à l'échelle d'Hamilton, la sévérité de l'état dépressif du sujet présentant une dépression psychotique (Belanoff, 2001).

De façon complémentaire, les molécules pharmacologiques antidépresseurs régularisent l'activité de l'axe HHS (Chrousos, 1992 ; Barden, 1995 ; Plotsky, 1998 ; Gold, 1999 ; Wong, 2000 ; Belanoff, 2001; Holsboer 2000 ; 2001). L'administration chronique chez le rat d'antidépresseurs

tricycliques et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase, induit une surexpression des récepteurs GR dans l'hippocampe et dans l'hypothalamus (Seckl, 1992 ; Przegalinski, 1993 ; Reul, 1994). Chez les patients dépressifs, le traitement avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, une autre classe d'antidépresseurs, permet de rétablir l'expression des GR à un taux normal et, par conséquent, d'améliorer la rétroaction négative de l'axe HHS (Calfa, 2003).

1.5.2 Implication du cortex préfrontal dans la dépression

Le fonctionnement du cortex préfrontal, une des structures cérébrales impliquées dans la production de réponses de stress, est perturbé chez le sujet dépressif. Ainsi, des études neurocognitives ont montré que le cortisol a des effets négatifs sur le bon fonctionnement des processus gérés par le cortex préfrontal (CPF). En effet, lorsque l'on administre du cortisol à des sujets humains normaux, certaines fonctions exécutives qui dépendent de l'intégrité du CPF telles que le contrôle inhibiteur, l'attention et la planification sont altérées (Lupien, 1999; Young 1999).

Paradiso et al. (1999) ont étudié l'effet des traumatismes crâniens localisés au cortex préfrontal chez l'homme. Ils ont observé que les patients présentant des lésions du CPF démontraient peu d'émotion, peu de motivation mais beaucoup d'apathie, symptômes que l'on retrouve aussi dans la dépression.

Il semble aussi que la morphologie du CPF soit affectée chez les patients souffrants de dépression. Utilisant l'imagerie par résonance

magnétique, Coffey et al. (1993) ont observé chez le patient souffrant d'une dépression sévère une réduction de volume d'environ 7%, du lobe frontal en comparaison au sujet témoin. Le volume de la substance grise du CPF des patients dépressifs bipolaires par comparaison à celui du sujet normal est aussi moindre (Drevets, 1997).

Utilisant la tomographie à émission de positons (TEP), le débit sanguin (Cohen, 1989 ; Drevets, 1997) ainsi que l'activité métabolique cérébrale (Drevets, 1997) des patients dépressifs, avec ou sans manies, furent comparés à ceux de sujets témoins. Une réduction anormale des variables mesurées fut observée dans le cortex préfrontal subgénéral des sujets dépressifs. Par ailleurs, chez des patients dépressifs réfractaires aux traitements pharmacologiques, aux thérapies psychologiques ou à la thérapie par électrodes, la stimulation chronique en profondeur de la substance blanche de l'aire cingulaire subgénérale du CPF a induit des effets antidépresseurs (Mayberg, 2005).

Par comparaison à la population normale, les patients ayant souffert de dépression majeure ou de dépression maniacodépressive montrent une réduction du nombre de cellules gliales au niveau du cortex préfrontal subgénéral (Ongur et al. 1998). En utilisant une technologie plus moderne de quantification de cellules en trois dimensions, Rajkowska et al. (1999 ; 2000) ont pu démontrer, par comparaison à la morphologie cérébrale de sujets témoins appariés, une diminution de l'épaisseur du cortex, de la taille et de la densité des neurones et des cellules gliales dans certaines régions du CPF de cerveaux provenant de sujets décédés ayant souffert de dépression.

En conclusion, les études fonctionnelles, morphologiques et *post-mortem* démontrent toutes une implication du cortex préfrontal dans les processus neurologiques liés à la dépression.

1.6 Cortex préfrontal

Pendant plusieurs années, il fut admis que seuls les primates possédaient un cortex préfrontal. Lorsque le volume du cortex cérébral est très petit, peu développé et, de ce fait, bien moins différencié, la comparaison de régions cérébrales entre différentes espèces est très difficile. À cette époque d'ailleurs, la description du cortex préfrontal se faisait sur la base d'un seul critère, à savoir la présence ou l'absence d'une couche granulaire IV voisine de l'aire prémotrice. Ce n'est qu'en 1948, avec la publication de Rose et Woolsey, que cette conception minimaliste évolua avec la description anatomique et fonctionnelle du cortex préfrontal chez le chat, une espèce animale non-primate. De nos jours, de nouveaux critères d'homologie tels les patrons de connexions, la densité de ces dernières, les propriétés fonctionnelles, la composition neurochimique et le développement embryologique permettent d'affirmer que le rat possède aussi un cortex préfrontal et qu'il peut être comparé à celui du primate (Uylings, 2003).

1.6.2 Anatomie du cortex préfrontal médian

Basé sur ses connexions avec le thalamus, sur sa composition cellulaire ainsi que sur les propriétés de ses différentes couches cérébrales, le cortex préfrontal du rat fut délimité et trois sous-régions y furent identifiées : latérale, ventrale et médiane (Ongur, 2000 ; Heibreder ; 2003 ; Dalley, 2004). Puisque

nos études actuelles s'adressent exclusivement à la région médiane du cortex préfrontal du rat, ce mémoire ciblera seulement cette région.

La région médiane du cortex préfrontal (CPFm) du rat se divise en deux sous-régions distinctes : dorsale (CPFmd) et ventrale (CPFmv). Le CPFmd renferme les cortex cingulaire précentral (Cg2) et cingulaire antérieur (Cg1) et la portion dorsale de la région prélimbique (PrLd). Le CPFmv se compose d'une zone ventrale prélimbique (PrLv), d'une zone ventrale infralimbique (IL) et d'une zone ventro-médiale orbitale (Heibreder, 2003 ; Dalley, 2004).

1.6.3 Afférences et efférences du cortex préfrontal médian

Chez le rat, les portions dorsales et ventrales du CPFm offrent des patrons de connexions distincts. Bien que le CPFm ventral et dorsal soient interreliés, la portion ventrale se projette grandement vers la portion dorsale. Le CPFmd envoie de l'information à différentes structures télencéphaliques à savoir les cortex frontal, sensorimoteur, visuel, temporal, orbital, rétrospécial et périrhinal ainsi qu'à différentes structures de l'aire agranulaire. Quant au CPFmv, il innerve minimalement le cortex rétrospécial, orbital ainsi que les cortex périrhinal et entorhinal.

Alors que le CPFmd envoie majoritairement de denses projections à différentes aires corticales, le CPFmv projette aussi vers les aires sous-corticales d'association ainsi que sur les structures limbiques. En effet, le CPFmd communique fortement avec différents noyaux du thalamus surtout ceux positionnés dorsalement mais envoie très peu d'informations à l'hypothalamus en innervant la zona incerta, la région mamillaire et quelques noyaux hypothalamiques. Les projections du CPFmv vers le diencéphale sont

aussi denses et dirigées vers tous les noyaux thalamiques ainsi que vers la totalité des régions hypothalamiques avec une majorité d'efférences vers ses régions médiane et latérale. Les structures du noyau caudé et du putamen reçoivent des afférences des deux portions du CPFm. Quant aux autres structures qui composent les ganglions de la base, elles ne sont fortement innervées que par le CPFmv. Les structures limbiques sont innervées majoritairement par le CPFmv à l'exception des noyaux basal et latéral de l'amygdale qui sont innervées par les deux régions du CPFm. Il est à noter que les portions ventrale et dorsale influencent mais n'envoient pas d'innervation directe à l'hippocampe.

D'autres aires sous-corticales diencephaliques sont aussi innervées majoritairement par le CPFmv. Ainsi, le septum, le lit du noyau stria terminalis, la bande horizontale de Broca, l'habenula, le noyau endopiriforme et son cortex sont presque uniquement innervés par la région ventrale du CPFm. Dans le mésencéphale et le tronc cérébral, plusieurs régions sont ciblées par les deux sous-régions du CPFm : la substance grise périaqueducatale, la zone périventriculaire, la formation pontine réticulée, le noyau du tractus solitaire, le noyau dorso-médian du nerf vague et d'autres aires contenant les corps cellulaires de neurones monoaminergiques (le noyau du raphé (5-HT), le locus coeruleus (NA), ainsi que l'aire tegmentale ventrale (DA). Les colliculus supérieurs sont la cible de la région dorsale uniquement (Sesack, 1992 ; Taber, 1995 ; Hiedbreder, 2003).

En plus de projeter vers d'autres régions, le CPF reçoit des informations de différentes structures. Tel que mentionné plus haut, le CPF reçoit des collatérales de neurones de sa région voisine de même que de différentes

1.6.4 Activation du cortex préfrontal médian en période de réponse de stress

Plusieurs études ont démontré chez le rat en situations stressantes une activation du CPFm, qui se traduit par une augmentation de l'expression de gènes à réponses précoces. Quand l'animal est soumis à un nouvel environnement, à une peur conditionnée, à un stress de contention, à une nage forcée ou à une défaite sociale on a observé une élévation de l'expression de l'ARNm lié à c-fos, c-jun et zif/268 dans la région du CPFm (Handa, 1993 ; Beck, 1995 ; Cullinan, 1995 ; Kollack-Walker, 1999). De plus, Morrow et al. (2000), ont démontré que l'exposition du rat aux électrochocs entraîne une augmentation de la synthèse de Fos dans la région du CPFm. En utilisant comme marqueur le Δ FosB qui est une isoforme de FosB et un autre gène à réponse précoce identifiable après de longues périodes de temps, Perotti et al., (2004) ont répliqué les résultats de Cullinan (1995) en confirmant l'expression de Δ FosB dans le cortex préfrontal médian du rat suite à une exposition chronique (1 heure/jour pendant 10 jours) de l'animal à un stress de contention. Plus précisément, Schiltz et al. (2006) ont démontré que lorsque les rats sont exposés à un stresseur (furet), l'expression de c-fos est augmentée dans les régions pré- et infralimbiques du CPFm. De plus, Trneckova et al. (2006) ont confirmé les observations de Perotti en soumettant les rats à un épisode aigu de stress (immobilisation ou exposition au froid).

En plus d'une stimulation des neurones du CPFm, les épisodes de stress entraînent aussi des changements morphologiques. Radley et al. (2004) ont démontré que l'exposition à un stress répété (stress de contention 21 jours) provoque une diminution du nombre de branches de l'arborisation dendritique

des neurones pyramidaux du cortex préfrontal ainsi qu'un raccourcissement de ces dernières.

En période de stress, l'augmentation de libération de neurotransmetteurs excitateurs et de monoamines à l'intérieur du CPFm suggère un accroissement de l'activité de cette région. Lorsque des rats sont soumis à une séance de contention ou à une nage forcée, Moghaddam (1993) a démontré par microdialyse une augmentation du glutamate, un neurotransmetteur excitateur, dans l'espace extracellulaire du CPFm. Utilisant la même technique, Finlay et al. (1995) ont démontré que l'exposition à un stress aigu (pince de la queue) ou chronique (exposition au froid) entraîne une augmentation de la libération de dopamine dans le CPF du rat.

1.6.5 Les systèmes dopaminergiques mésocorticaux

Plusieurs chercheurs ont, en *post-mortem*, étudié la morphologie des neurones du CPFm suite à des séances répétées de contention (Cook, 2004; Brown, 2005) ou à des injections répétées de CORT (Seib, 2003). Les résultats de ces études montrent une atrophie des neurones du CPFm accompagnée d'une réduction du nombre et de la longueur des branches apicales.

1.6.6 Implication du CPF dans la régulation neuroendocrinienne

Tel que décrit précédemment, l'activité de l'axe HHS est tributaire des processus de rétroaction négative directe et indirecte. Parmi les régions parahypothalamiques influençant l'axe HHS, l'hippocampe est celle qui a le plus retenu l'attention (ex : Sapolsky, 1984, 1986 ; McEwen, 1986 ; Herman, 1989). Le cortex cérébral et plus particulièrement le CPFm (McEwen, 1986)

exprimant une forte densité de récepteurs corticostéroïdes, contribue vraisemblablement à la régulation de l'axe HHS chez le rat (Meaney, 1985 ; McEwen, 1986) et chez l'humain (Sarrieau, 1988).

L'influence du CPFm sur l'activité de l'axe HHS fut démontrée à l'aide d'études de stimulations et de lésions. Ainsi, l'injection intracérébrale de CORT dans le CPFm antagonise, chez l'animal soumis à une contention, l'augmentation du taux d'ACTH sanguin (Diorio, 1993; Akana, 2001). Ces résultats indiquent que le CPFm joue un rôle important dans la régulation de la rétroaction négative de l'axe HHS.

De plus, lorsque le CPFm est détruit à l'acide iboténique et que les animaux sont soumis à une séance de contention, l'expression de l'ARNm associé à la protéine c-fos est augmentée dans la région cérébrale (NPV) responsable de la production de l'hormone de libération des corticostéroïdes (Figueiredo, 2003). Sullivan et Gratton (1999), après avoir lésé le CPFm à l'acide iboténique, ont soumis les rats soit à une ou plusieurs séances de contention. Leurs résultats montrent une diminution des corticostéroïdes sanguins et des ulcères gastriques causés par les mécanismes autonomiques de réponse de stress. Par ailleurs, la destruction du CPFm chez le rat très jeune (tôt dans la vie) entraîne des dérèglements de l'axe HHS à l'âge adulte. En effet, Brake (2000) a observé qu'une lésion du CPFm par l'acide iboténique chez le raton âgé de 7 jours entraîne, à l'âge adulte, une élévation sanguine des niveaux de CORT lors d'une séance de pincement de la queue.

Ces résultats divergents traduisent la complexité du rôle du cortex préfrontal médian sur l'axe HHS en période de stress et pourraient s'expliquer, du moins en partie, par des effets complémentaires des portions dorsale et

ventrale du CPFm sur l'activité de l'axe. Lorsque des rats dont le CPFmd est lésé sont soumis à une séance de contention, on observe une élévation sanguine des taux d'ACTH et de CORT (Diorio, 1993), une augmentation de l'activité (Fos) des neurones du NPV et une expression de son ARNm (Radley, 2006). Ces résultats furent confirmés par Akana et al. (2001) lors d'épisodes de stress aigus ou chroniques. L'injection intracérébrale de CORT spécifiquement dans la portion dorsale du CPFm entraîne une réduction des niveaux d'ACTH et de corticostérone sanguins suite à une séance de contention (Diorio, 1993). Sullivan et Gratton (1999, 2002) se sont intéressés aux réponses neuroendocriniennes en période de stress chez l'animal dont la portion ventrale du CPFm a été lésée. Ils ont observé une élévation moins grande du taux de corticostérone sanguin induit par une séance de contention. La destruction du CPFmv a un effet anxiolytique sur le comportement des rats au test du labyrinthe en croix et au paradigme d'aversion simple du goût. À l'inverse, la stimulation électrique de la région ventrale du CPFm entraîne une élévation des niveaux sanguins de CORT (Feldman, 1985).

En conclusion, ces études démontrent que le CPFm joue un rôle prédominant dans la régulation de l'axe HHS. Ses régions dorsale et ventrale semblent jouer des rôles complémentaires pour activer l'axe HHS. Les études de stimulation ou de lésion de ces deux sous-régions du CPFm indiquent que la région dorsale serait responsable d'une inhibition de l'axe tandis que la région ventrale activerait les réponses neuroendocrines et aussi les réponses autonomiques et comportementales.

1.7 Le système dopaminergique mésocortical

La dopamine (DA) est synthétisée dans le cytoplasme du neurone présynaptique à partir l'acide aminé tyrosine. La dopamine exerce ses effets postsynaptiques par interaction avec cinq sous-types de récepteurs regroupés en deux familles : soit D1 et D5 dans la famille des D1 et D2; D3 et D4 dans la famille des D2 (Kimura, 1995 ; Lachowicz, 1997 ; Sidhu, 1997; Missale, 1998 ; Lezcano, 2002). La structure moléculaire de tous ces récepteurs est conforme au modèle structurel des récepteurs métabotropiques à savoir qu'ils sont couplés à une protéine G et qu'ils sont composés de sept passages transmembranaires avec une queue terminale extracellulaire. Ces récepteurs métabotropiques transmettent donc lentement l'information puisque qu'ils doivent activer des cascades d'évènements intracellulaires.

Les récepteurs de la classe nommée D1 activent principalement l'adénylate cyclase enzyme qui produit, dans la cellule, de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) responsable, par la suite, d'une augmentation de l'activité protéinique kinase A. À l'opposé, les récepteurs de la famille D2 inhibent l'activité de l'adénylate cyclase et entraînent une réduction de la concentration en AMP cyclique intracellulaire (Jackson, 1994 ; LaHoste, 2000). En d'autres termes, les familles D1 et D2 exercent des effets opposés.

Les récepteurs D1 humains et rongeurs (rats) partagent 91% d'homologie. Pharmacologiquement, bien qu'aucun outil ne puisse distinguer clairement les récepteurs D1 des D5, il semblerait que la DA semble se lier avec une affinité de 5 à 10 plus grande au récepteur D5 (Grandy, 1991).

Des évidences démontrent que les récepteurs DA des deux classes sont présents sur les neurones pyramidaux et sur les interneurons GABA du cortex

préfrontal (Boyson 1986 ; Savasta, 1986 ; Bouthenet, 1987). Les récepteurs D1 seraient situés préférentiellement sur les interneurons tandis que les D2 et les D4 n'auraient pas de préférence pour les deux types de cellules. De plus, dans environ 25% des cas, les récepteurs D1 et D2 seraient co-localisés sur les interneurons (Vincent, 1993; 1995). De faibles quantités de récepteurs D3 (Sokoloff, 1990; Bouthenet, 1991) ainsi que l'expression de l'ARNm des récepteurs D5 (Laurier, 1994) ont été décelées dans le cortex frontal du rat. Enfin, des autorécepteurs (de type D2) ont été localisés sur les boutons terminaux des neurones DA du système mésocortical (Bean, 1990) dans le CPF.

Dans le CPF du singe et du rat, la distribution de l'ARNm du récepteur D1 et du récepteur D2 est quantitativement plus importante que celle des autres sous-types de récepteurs (D3, D4, D5) (Farde et al, 1987 ; Lidow et al, 1991 ; Gaspar et al, 1995).

En examinant spécifiquement l'effet de différents stresseurs sur les quantités de dopamine extracellulaire (DA_{EX}) du cortex préfrontal médian (CPFm), certains investigateurs ont démontré, avec la microdialyse, une augmentation de DA_{EX} , d'acide homovanilique extracellulaire (HVA_{EX}) et d'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique extracellulaire ($DOPAC_{EX}$) dans le CPFm lorsque des rats non anesthésiés sont soumis à un choc, un pincement de la queue ou à un stress de contention (Abercrombie et al., 1989; Imperato et al., 1989;1991; Finlay et al., 1995; Del Arco, 2001). À l'aide de la voltamétrie, Sullivan et Gratton (1998) ont observé que l'exposition des rats à l'odeur de chat, un stresser relativement faible, entraîne une augmentation significative des quantités de DA_{EX} dans le CPFmv.

La comparaison des réponses dopaminergiques des portions ventrale et dorsale du CPFm de rats conscients lors d'une séance de contention, indique que l'augmentation des quantités de DA_{EX} est surtout présente au niveau du CPFmv (Doherty, 1996). En employant deux stressseurs différents, à savoir l'odeur de renard et le pincement de la queue, Sullivan et Gratton (1998) ainsi que Stevenson et al. (2003) ont aussi observé, dans la région ventrale du CPFmv, une augmentation de la DA_{EX}. Ces niveaux de DA_{EX} seraient corrélés positivement avec les quantités de corticostérone sanguine (Sullivan et Gratton, 1998).

Plusieurs chercheurs ont démontré que l'exposition des rats à divers stressseurs modifie la transmission DA. Thierry et al. (1973, 1976) ont démontré que les efférences de l'ATV constituent deux circuits, le circuit mésolimbique et le circuit mésocortical et répondent différemment à la stimulation de la queue du rat par des chocs électriques. Ces observations furent confirmées par Berger (1976), Lindvall (1978), Van Eden (1987) et Conde (1995). Comparativement aux autres systèmes dopaminergiques, la voie mésocorticale serait la plus sollicitée en période de stress (Deutch, 1985; Abercrombie, 1989; Mantz, 1989; Cenci, 1992; Imperato, 1991).

1.8 Rôle de la dopamine du cortex préfrontal sur la réponse de stress

Même si la transmission mésocorticale dopaminergique est impliquée dans les épisodes de stress, son rôle fonctionnel demeure controversé. Sur la base des recherches comportementales, certains chercheurs considèrent que la libération de DA du système de transmission mésocortical en période de stress

induit de l'anxiété tandis que d'autres chercheurs considèrent que cette libération de DA aurait un effet anxiolytique.

Des études sur les effets d'antidépresseurs tels que l'imipramine et la mirtazapine ou d'anxiolytiques benzodiazépiniques sur la transmission dopaminergique ont démontré, en période de stress, une réduction de l'activité du système mésocortical (Deutch, 1990 ; Dazzi, 2001 ; 2001b). Selon Dazzi et al. (2001, 2001b) la réduction de la DA mésocorticale serait imputable aux effets anxiolytiques et antidépresseurs de ces molécules.

Utilisant un paradigme comportemental, Broersen et al. (1995; 2000) ont aussi postulé que la dopamine libérée dans le CPFmv serait responsable de l'effet anxiogène observé. En résumé, il semble donc que les manipulations indirectes des fonctions dopaminergiques induisent une augmentation des réponses de stress en général alors que les manipulations directes du circuit mésocortical induiraient l'effet inverse, à savoir un effet anxiolytique de la dopamine. Ainsi, la destruction locale des terminaisons nerveuses dopaminergiques du CPFm avec le 6-OHDA, entraîne chez le rat un accroissement de l'anxiété aux épreuves de stress (test du labyrinthe en croix surélevée ou test d'interaction sociale) (Espejo et al. 1997 ; 1999). Lors d'une lésion au CPFm avec le 6-OHDA, Sullivan et Szechtman (1995) ont observé une augmentation significative des ulcères gastriques induits par des séances de contention à basse température suggérant donc que la DA se comporterait comme un anxiolytique. De façon similaire, l'inhibition des récepteurs D1 et D2 du CPFmv entraîne, chez le rat en séance de contention, une augmentation de la concentration sanguine de l'ACTH et de corticostérone (Sullivan et Dufresne, 2006). Ces évidences suggèrent que le circuit dopaminergique

mésocortical, en limitant l'activité de l'axe HHS, exerce normalement un rôle de protection en aidant, par rétroaction négative, l'organisme à gérer des situations stressantes.

1.9 Rôle des corticostéroïdes sur les systèmes dopaminergiques mésocortico-limbiques

Si la DA libérée dans le cortex préfrontal médian semble avoir un effet de rétroaction négative sur l'axe HHS, l'effet des corticostéroïdes sur l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) dans les processus liés aux réponses de stress paraît beaucoup moins clair. La majorité des chercheurs qui ont étudié les effets des corticostéroïdes sur les systèmes dopaminergiques ont investigué les projections en provenance de l'ATV vers le noyau accumbens (NAcc). Les projections de l'ATV vers le cortex préfrontal ont rarement été évaluées.

Il est généralement accepté que les corticostéroïdes (CS) libérés par les structures de l'axe HHS facilitent l'activité dopaminergique du système mésolimbique. Les CS semblent influencer les comportements associés à la libération de dopamine dans le NAcc. Ainsi, l'exposition à un stress aigu potentialise l'activité dopaminergique dans le NAcc (Rouge-Pont, 1998). De plus, l'augmentation de l'activité locomotrice induite par l'administration d'amphétamine ou de morphine est potentialisée, lors d'une séance de contention, par la libération des CS (Deroche, 1992). De façon inverse, la suppression, par adrénalectomie, de la sécrétion endogène de CS entraîne, chez le rat, une diminution des taux de dopamine dans le NAcc et de l'activité

locomotrice. Ces effets sont réversibles par une administration de corticostéroïdes synthétiques (Piazza, 1996). La potentialisation par les CS de la libération de DA dans le NAcc serait à son apogée durant la phase nocturne et les périodes d'alimentation. Elle serait aussi plus évidente chez les rats hypersensibles qualifiés de forts répondeurs à la nouveauté (Piazza, 1996b). Même si les concentrations de CORT ne modifient pas directement les niveaux de base de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV, elles semblent influencer indirectement ces derniers dans l'effet excitateur du glutamate. La technique d'enregistrement unicellulaire fut utilisée pour étudier l'effet du CORT sur le comportement du neurone dopaminergique de l'ATV. Les réponses neuronales induites par les récepteurs N-méthyl-D-Aspartate sont potentialisées par le CORT à des concentrations variant de 100 μM à 500 μM et inhibées par l'application d'un antagoniste sélectif aux récepteurs de type II (GR ; Cho, 1999). Ces résultats impliquent que l'augmentation de CORT, phénomène observé lors de l'exposition à un épisode stressant, potentialise l'activité neuronale dans l'ATV et que cette potentialisation pourrait être médiée par les GR et non par les MR (Harstrand, 1986). Chez le sujet humain sain, Posener et al. (1999) ont démontré que l'ACTH et le cortisol augmentent les taux sanguins d'un métabolite de la DA et l'acide homovanillique (AHV). L'interaction de l'axe HHS et de la dopamine a été étudiée principalement au niveau du système mésolimbique. Comme la DA libérée dans le cortex semble inhiber ses effets lorsqu'elle est libérée dans les régions sous-corticales (Pycock, 1980 ; Deutch, 1990 ; Jaskiw, 1991 ; Mitchell, 1992 ; Doherty, 1996), il paraît difficile d'assumer que les effets des CS sur le système

dopaminergique mésocortical seront les mêmes que ceux sur le système dopaminergique mésolimbique.

En effet, les conséquences des CS sur la DA libérée dans le CPFm sont complexes et ne peuvent être comparés aux effets des CS sur la DA libérée dans le NAcc. En exemple, chez l'animal non-stressé, les niveaux de DA dans le CPFm sont inchangés voire diminués lors d'une injection sanguine de CORT (Thomas, 1994 ; Inoue, 1996 ; Lindley, 1999) ou lors d'une injection de CORT directement dans l'ATV (Thomas, 1994). Wolkowitz et al. (1986) ont observé une diminution de la DA dans le CPF suite à un traitement au CORT. De plus, Imperato et al. (1989; 1991) ont remarqué que la libération de DA dans le CPFm, induite lors d'une réponse de stress, est diminuée ou inchangée par l'adrénalectomie.

Pour expliquer l'interaction des circuits mésocortical et mésolimbique, certains chercheurs ont postulé que l'activité dopaminergique mésocorticale modulerait celle des neurones du NAcc et de l'ATV. Ainsi, la destruction des voies dopaminergiques du CPF entraîne, lors de stimulation électrique des pattes, une potentialisation du métabolisme de la DA au niveau du NAcc (Deutch, 1990). Utilisant la voltamétrie, Doherty et al. (1996) ont observé, lorsque les rats sont restreints et que les récepteurs D1 du CPF sont inhibés, une potentialisation de la réponse dopaminergique du NAcc. Le traitement chronique au CORT entraîne, dans le NAcc mais non dans le CPF, une inhibition de la synthèse et de l'utilisation de la DA (Pacak et al. 2002). Il est donc possible que le système mésocortical soit impliqué, au même titre que le système mésolimbique, dans les mécanismes de réponses au stress mais qu'il assume un rôle différent.

Même si les variations de corticostéroïdes influencent l'activité dopaminergique mésocorticale, la nature fonctionnelle précise de cette interaction reste à élucider. Lors d'administration de corticostéroïdes synthétiques, les doses utilisées, la voie d'administration et la fréquence d'administration varient d'un chercheur à l'autre. En administration sous-cutanée aiguë, Imperato et al. (1991) ont utilisé des doses de CORT variant de 0,5 et 3mg/kg, Rouge-Pont et al., (1998) une dose de 50 mg et Inoue et Koyama (1996) une dose de 50 mg/kg. Lors de traitement chronique, la fréquence d'administration de CORT varie aussi d'un chercheur à un autre. Ainsi par voie sous-cutanée, Wolkowitz et al. (1986) ont utilisé des injections quotidiennes de 10 mg/kg, Inoue et Koyama (1996) 50 mg/kg de CORT et Pacak (2000) une infusion de 25 mg/kg/jour de CORT par mini-pompe osmotique pendant sept jours.

Les études électrophysiologiques ont montré que le système dopaminergique doit être activé pour étudier les effets des CS. Pour quantifier la DA du CPF en fonction des niveaux de corticostérone, Pacak a utilisé l'administration de CS synthétiques en absence de stresser (Pacak, 2000).

La quantification des niveaux de DA dans le CPFm est difficile car les techniques utilisées ne permettent pas toujours de localiser et de différencier de très petites régions telle la portion ventrale du CPFm. En effet, lorsque le tissu du CPFm est analysé *post mortem*, les échantillons sont prélevés à l'aide d'un poinçon. La circonférence du tissu prélevée est souvent trop grande (Wolkowitz, 1986). De même, la microdialyse, qui permet de réaliser des quantifications *in vivo*, requiert l'implantation d'une électrode dont la circonférence peut aisément s'étendre aux sous-régions ventrale et dorsale du

CPFm (Imperato, 1989; 1991; Inoue, 1996; Pacak, 2002;). Avec ces techniques, il est difficile d'étudier spécifiquement l'effet d'une administration locale de CS sur les quantités de DA au niveau de la portion ventrale du CPFm et cet effet pourrait passer inaperçu.

Chapitre 2 : HYPOTHÈSES

Afin d'étudier l'effet de l'hypercortisolémie en présence de stressors de différentes natures sur la transmission mésocorticale dopaminergique, aucun chercheur n'a encore mesuré les niveaux de dopamine dans le CPFmv. L'objectif de ce mémoire est de caractériser les effets sur la transmission dopaminergique du CPFmv d'une hypercortico-stéroïdémie dont l'importance traduit celle qui est observée dans la dépression majeure, à savoir trois à quatre fois plus élevée que les niveaux de base physiologiques. À l'aide de ce modèle animal de dépression où la corticostérone va se coupler aux récepteurs GC de l'ATV et moduler l'activité dopaminergique mésocorticale, nous devrions observer, dans le CPFmv, une libération de dopamine qui antagoniserait l'activité de l'axe HHS. Selon notre hypothèse, l'axe HHS, le CPFm et l'ATV formeraient une boucle qui aurait pour fonction de prévenir la production excessive de corticostérone en exerçant un contrôle négatif sur l'axe HHS où l'amplitude de la réponse DA mésocorticale serait proportionnelle à l'effort sollicité par le circuit mésocortical en période de stress. Conséquemment, ce présent travail a pour but d'étudier : 1) en *post-mortem*, les effets des variations de corticostéroïdes via l'administration systémique et chronique de CORT sur l'activité dopaminergique mésocorticale ainsi que sur l'activité endocrinienne alors que les sujets sont soumis ou 2) non à une séance de contention. 3) en temps réel et *in vivo*, avec deux stressors de nature différente, l'effet d'une hypercortico-stéroïdémie sur l'activité dopaminergique extracellulaire mésocorticale. 4) en temps réel et *in vivo*, les effets d'une inhibition des

récepteurs glucocorticoïdes de type II dans ATV sur l'activité dopaminergique mésocorticale durant un épisode stressant.

Hypothèse 1 : Même en l'absence de stresser, un traitement chronique CORT devrait élever les fonctions dopaminergiques du CPFm, ce qui se reflèterait par une augmentation de la concentration de dopamine et de son métabolite, le DOPAC, dans le CPFmv tel que mesuré en *post mortem* par la méthode HPLC.

Hypothèse 2 : À la suite de l'exposition à un stresser, un traitement chronique au CORT devrait induire une augmentation encore plus importante des fonctions dopaminergiques tel que mesuré plus haut. De plus, ce traitement chronique devrait réduire les fonctions endogènes de l'axe HHS ce qui se reflètera par une réduction de l'élévation des niveaux d'ACTH suite à l'exposition au stresser de même que par une réduction du poids des glandes surréaliennes.

Hypothèse 3 : En utilisant la voltamétrie *in vivo* pour évaluer les changements de DA_{EX} dans le CPFmv, l'effet potentialisateur du traitement chronique avec des CORT sur l'activité DA devrait être particulièrement évident en réponse aux deux types de stresser :

A) Un stresser réel : un pincement de la queue

B) Un stresser anticipé : odeur de renard

Chapitre 3 : MÉTHODOLOGIE

3.1 Étude 1 : Effets d'un traitement chronique avec des CORT sur les quantités, *post mortem*, de DA et d'un de ses métabolite, le DOPAC, chez les animaux non-stressés.

3.1.2 Animaux

Des rats Long-Evans, jeunes adultes mâles, provenant de l'animalerie Charles River (St-Constant, Québec) furent utilisés. Les animaux, deux par cage avant l'implantation d'une mini-pompe, puis un par cage par la suite, furent hébergés à une température de 20°C à 25°C dans une animalerie dont l'humidité a varié de 40 à 70%. Un cycle circadien constant de 12 heures d'éclairage et de 12 heures d'obscurité fut respecté. Les animaux furent nourris *ad libitum* avec du *Global 18% proteins rodent diet* et de l'eau. Durant toute la durée de l'étude, les cages étaient nettoyées deux fois par semaine selon un horaire régulier.

Toutes les procédures, approuvées préalablement par le comité de déontologie du centre de recherche Fernand Seguin, se sont déroulées selon les normes du Conseil Canadien pour la protection des animaux.

3.1.3 Procédure d'appariement des rats témoins et des rats expérimentaux CORT

Pour pallier aux différences individuelles quant aux niveaux de base des corticostéroïdes entre les rats témoins et les rats expérimentaux et éviter un biais de type sujet lors de l'attribution des traitements (CORT ou salin), la

motricité des rats fut préalablement mesurée. Cette variable fut retenue sur la base du paradigme que l'activité locomotrice du rat dans un nouvel environnement est corrélée avec les niveaux de dopamine du cortex préfrontal moyen (Piazza, 1991) et que ces derniers dépendent, du moins en partie, des niveaux sanguins de corticostérone. Comme nos études ont pour but d'évaluer les effets d'une surcharge exogène de corticostérone, il nous a paru essentiel que les rats témoins et les rats CORT soient comparables à l'état de base.

Une semaine avant l'implantation des mini-pompes (salin ou CORT), la motricité des rats fut estimée quantitativement à l'aide de capteurs à infrarouge mesurant le nombre horaire de déplacements sur une distance de 23 cm dans une cage de locomotion (voir figure 4).



Figure 4 : Cage de locomotion servant à quantifier l'activité motrice

Les valeurs minimales et maximales obtenues suite à la passation du test sont de 54 et de 123 traversées de la cage (moyenne = 86,24 et erreur-type

= 3,42). Les rats furent ordonnés du plus au moins actif et assignés, alternativement, soit au traitement témoin, soit au traitement CORT afin de s'assurer que les comportements soient équivalents dans les deux groupes.

3.1.4 Préparation des solutions de perfusions pour les mini-pompes

Pour chaque animal du groupe expérimental une quantité de CORT équivalente à 25mg/kg/jour pour 7 jours de perfusion fut dissoute dans 200 µl de solution saline à 0,9% renfermant 2% d'éthanol. Cette dose quotidienne correspond à une augmentation de 300 à 400% des niveaux de CORT sanguin normaux du rat (Pacak, 1993). Pour les animaux du groupe témoin, seule la solution véhicule fut utilisée.

3.1.5 Procédures chirurgicales

Tous les animaux furent anesthésiés à l'isoflurane (3 à 4 %) dans un flux d'oxygène de 0,6 L / minute à l'aide d'un masque de plastique relié à un Dispomed. Lorsque l'anesthésie était jugée profonde avec la perte des réactions aux stimuli douloureux, la région intrascapulaire fut incisée sur une longueur de 2 cm après rasage et désinfection à l'alcool (70%) et à l'iode de la peau. À l'aide de pinces chirurgicales stériles, une mini-pompe osmotique (modèle Alzet® 2001) d'un réservoir de 200 µl, préalablement rempli de salin ou de CORT, assurant un débit continu de 1,0 µL à l'heure, fut insérée côté déverseur en direction caudale. Après suture de l'incision et application locale de sulfate de néomycine, 500 mg/kg de dipyrone sous-cutané fut injecté comme analgésique et 2 ml de solution saline stérile intrapéritonéale furent administrés pour assurer une réhydratation de l'animal.

3.1.6 Procédures expérimentales

Suite à l'implantation des mini-pompes, les rats furent placés dans les cages individuelles. Après une semaine, les animaux furent retirés de leur propre cage et sacrifiés par décapitation suite à une brève anesthésie à l'isoflurane. En moins de deux minutes, des tranches cérébrales de 1mm d'épaisseur furent obtenues afin de disséquer le cortex préfrontal médian-ventral gauche et droit et à l'aide d'un poinçon ; des échantillons de 2 mm de diamètre furent prélevés des régions médio-ventrales du CPF. Les échantillons de tissus furent alors immédiatement congelés et conservés à -80°C jusqu'à leur analyse ultérieure en chromatographie à haute performance.

3.1.7 Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

À la fin de cette première étude, tous les échantillons de CPFmv gauches et droits furent individuellement pesés puis homogénéisés par sonication avec 500 µl d'acide perchlorique renfermant 9 pM de dihydroxybenzylamine, solution qui fut utilisée comme un standard interne. Les homogénats furent centrifugés à 10 800 rotations par minute pendant 5 minutes et les surnageants furent épurés sur un filtre de nylon Coring de 22 microns. Dix µL de filtrat furent injectés dans un système de HPLC avec détection électrochimique (ESA Coulouchem III; HPLC-EC) et étuvés à une vitesse de 0,7 ml/min sur colonne Haisil 100 C18. La phase mobile utilisée était constituée de 12% de méthanol, 0,09 M d'acétate de sodium, 130 µM d'acide tétraacétique d'éthylènediamine (EDTA), 0,035 M d'acide citrique et de 460 µM de sulfonate de sodium d'heptane ajusté à un pH de 4,25. Enfin, la

DA et le DOPAC des échantillons furent quantifiés à l'aide d'une cellule de graphite coulométrique réglée à 300 mV permettant une limite de détection de la dopamine et du DOPAC à environ 1 pg.

Les données obtenues pour chaque mesure neurochimique, à savoir la DA, le DOPAC, et l'utilisation de la DA (DOPAC/DA), furent analysées par analyse de variance à mesures répétées pour la variable hémisphérique afin d'observer la présence ou l'absence d'interactions possibles entre les groupes (contrôle et traitement) et les hémisphères (gauche et droit) de même que les effets principaux du traitement et de latéralisation relativement aux mêmes facteurs. Le seuil critique de signification (α) fut fixé à 5%.

3.2 Étude 2 : Effets d'un traitement chronique avec des CORT sur les quantités, *post mortem*, de DA et d'un de ses métabolites, le DOPAC, ainsi que sur l'activité de l'axe HHS chez les animaux stressés.

3.2.2 Animaux, procédure d'appariement, solutions de perfusion et procédures chirurgicales

Des rats Long-Evans, jeunes adultes mâles, provenant du même fournisseur que pour la première étude furent utilisés. Ces derniers furent soumis à des conditions d'hébergement similaires à celles de l'étude précédente. La procédure d'appariement des rats témoins et des rats expérimentaux CORT fut identique à celle utilisée pour la première étude. Les procédures chirurgicales et le traitement de CORT employés furent identiques à ceux de l'étude précédente.

3.2.3 Procédures expérimentales

Suite à l'implantation des mini-pompes les rats furent placés dans des cages individuelles. Après une semaine de perfusion, les rats furent placés et maintenus dans des cages de contention en Plexiglas pendant 30 minutes après une période de 1 heure d'adaptation au local expérimental. Au temps initial (temps 0) et final (temps 30) de la contention, un échantillon sanguin de 0,4 mL fut prélevé dans des éprouvettes renfermant 10 µL de tetraacideéthylène diamine et de 10 µL d'Aprotinine (Trasylol) ; ces échantillons furent conservés sur de la glace pour la détermination radioimmunologique ultérieure de l'ACTH. Tout de suite après, les animaux furent anesthésiés à l'isoflurane et

sacrifiés par décapitation. Comme dans la première étude, des tranches cérébrales furent obtenues et des échantillons de cortex préfrontal médian ventral gauche et droit furent prélevés et conservés à -80°C jusqu'à leur analyse ultérieure en chromatographie à haute performance. À la fin de cette deuxième étude, tous les échantillons de CPFmv furent analysés selon les mêmes procédures décrites à la section 3.1.6. Enfin, tout de suite après le prélèvement des échantillons de cortex préfrontal, les glandes surrénales gauche et droite de chaque rat furent excisées, nettoyées et pesées.

3.3 Étude 3 : Effets A) d'un stresseur réel, le pincement de la queue et B) d'un stresseur anticipé, l'odeur de renard, additionné d'un traitement chronique au corticostérone sur les quantités de dopamine extracellulaires du cortex préfrontal médian-ventral

3.3.2 Animaux, procédure d'appariement, solutions de perfusion

Des rats Long-Evans, jeunes adultes mâles, provenant de la même animalerie que pour la première étude furent utilisés. Ces rats furent soumis aux mêmes conditions d'hébergement et furent appariés selon les mêmes critères que ceux de la première étude. Les solutions de perfusion pour les mini-pompes furent préparées comme dans les études précédentes.

3.3.3 Préparation et calibration des électrodes

Des capillaires cylindriques en verre (A.M Systems Inc) ayant 1 mm de diamètre externe et 0,5 mm de diamètre interne furent étirés à l'aide d'un étireur de capillaire de modèle KOPF 730 afin que l'une des extrémités prenne la forme d'une flèche. Par sablage, un orifice microscopique fut alors pratiqué à l'extrémité effilée et la micropipette fut stérilisée à l'éthanol 95%. Dans cette micropipette, 3 filaments de carbone (Speciality Materials) ayant 30 μm de diamètre furent insérés après stérilisation à l'alcool. Dans le but d'étanchéifier l'intérieur du capillaire, une goutte d'époxy fut déposée à l'intérieur de l'extrémité effilée puis cuite pendant 12 heures à 110°C. Une fois refroidis, les capillaires furent alors remplis de pâte de graphite (Dylon Industry) qui sert à propulser le courant entre les fibres de carbone et un fil conducteur en cuivre, numéro 22, isolé de téflon installé à l'autre extrémité du capillaire sur

un connecteur femelle en or de modèle 220-S02-100 (Allied Industry). La seconde extrémité du capillaire fut alors refermée avec de l'époxy dont le durcissement est obtenu par dessiccation à une température de 110°C pendant 12 h. Les fibres de carbone débordant d'une extrémité furent coupées pour atteindre une longueur de 0,5 mm. Puisque les électrodes de travail ne furent pas calibrées ou implantées immédiatement, elles furent conservées, à l'abri de l'humidité, dans des contenants de plastique dont le fond est recouvert de Dieryte.

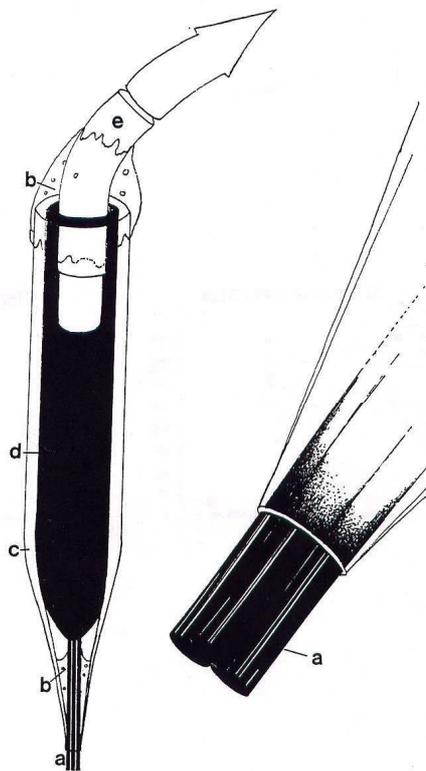


Figure 5 : Représentation schématique d'une électrode de travail. La lettre « a » marque les 3 fibres de carbone, la lettre « b » l'époxy, la lettre « c » les capillaires de verre, la lettre « d » la pâte de graphite et la lettre « e » le fil de cuivre.

Avant de réaliser la calibration des électrodes et dans le but d'améliorer leur sélectivité, l'extrémité des fibres de carbone fut enduite de trois couches d'une solution de 5% de Nafion. Chaque couche fut durcie en plaçant l'électrode, pendant 5 minutes dans un four à convection à 200°C. Ensuite, les électrodes de travail furent connectées au système voltamétrique et placées dans un bécher rempli de 40 mL d'une solution tampon de saline de phosphate (PBS) 0,05 M à un pH de 7,4. Afin d'obtenir les paramètres de sélectivité de l'électrode, un volume de 40 µL d'acide ascorbique fut ajouté à la solution de PBS. Afin de constater si l'enregistrement des quantités de dopamine est proportionnel à la quantité de dopamine ajoutée, au total, trois volumes de 40 µL de dopamine hydrochlorique à une concentration de 7,6 mg/ml furent ajoutés, un après l'autre, à la solution de PBS. Les électrodes de travail que nous avons choisi de conserver sont celles qui présentaient une sélectivité plus grande que 500 : 1 et une sensibilité plus petite que 0,2 µM.

La forme carrée du courant appliqué (-0,55 mV à l'électrode de référence pendant 100 ms et absence de potentiel appliqué pour 900 ms) ainsi que la fréquence des enregistrements (1 à la seconde) qualifient la méthode utilisée pour mesurer les quantités de DA_{EX} de chronoampérométrie à grande vitesse (CGV). Le potentiel appliqué à l'électrode de référence génère un courant au bout de l'électrode de travail de +0,55 mV qui oxydera les molécules de dopamine à la pointe de l'électrode. L'oxydation, qui entraîne le déplacement d'électrons provoque un courant et c'est ce courant qui est enregistré et converti en concentration de dopamine. En résumé, toute décharge électrique à l'électrode de référence se traduira par un courant oxydatif dopaminergique à

l'électrode de travail dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de molécules présentes et oxydées.

3.3.4 Procédures chirurgicales

L'anesthésie à l'isoflurane fut effectuée comme pour les deux études précédentes. Après incision de la peau qui recouvre le crâne, une trépanation frontale (médio-latérale à 0,8 mm, antéro-postérieur à 2,9 mm, et dorso-ventral à 4,4 mm) fut réalisée pour l'implantation stéréotaxique de l'électrode de travail précalibrée sur le cortex préfrontal droit. Dans la région pariétale postérieure gauche, une autre trépanation fut effectuée pour l'implantation corticale de l'électrode de référence. Après l'implantation des électrodes, les trous de trépanation, après avoir été rempli de gelée de pétrole, furent refermés avec du ciment dentaire acrylique. Les électrodes furent alors fixées à un connecteur voltamétrique cimenté par la suite à la calotte osseuse. Du sulfate de néomycine en application locale fut soupoudré autour de l'implant et la plaie fut suturée si nécessaire.

Au cours de la même anesthésie, une mini-pompe fut implantée dans la région intrascapulaire selon les mêmes procédures que lors des deux études antérieures.

3.3.5 Procédures expérimentales

Suite à l'implantation des mini-pompes et des électrodes, les rats furent placés dans les cages individuelles. Après une semaine de perfusion, chaque animal, après avoir été brièvement anesthésié, fut placé dans une chambre

d'enregistrement et relié au système voltamétrique par le connecteur permettant une mobilité complète du rat.

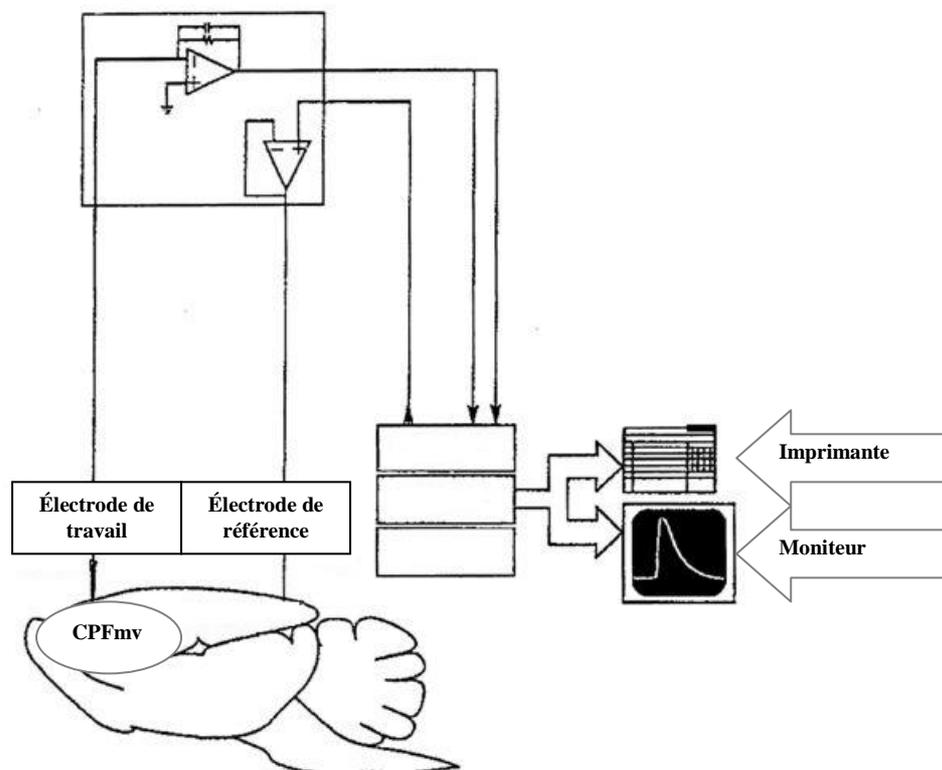


Figure 6 : Schéma représentant le circuit composé des électrodes de travail et de référence en relation avec le système de voltamétrie.

Suite à une période d'adaptation au nouvel environnement et à l'atteinte d'un enregistrement basal stable de la quantité de DA_{EX} , l'animal fut exposé, à l'aide de trois coton-tiges, à l'urine de renard pendant dix minutes. Par la suite, un minimum de 20 minutes est alloué afin que l'enregistrement puisse se restabiliser. Toutes les périodes : pré, per et post stimulation furent enregistrées par voltamétrie. Le lendemain, les rats furent brièvement anesthésiés de nouveau et remis dans la chambre d'enregistrement. Les procédures expérimentales furent identiques à l'exception de la nature du stresser. En effet, l'exposition à l'odeur de renard fut remplacée par un

pincement constrictif de la queue réalisé à 10 cm de son extrémité pendant quatre minutes.



Figure 7 : Représentation illustrant l'endroit où la pince constrictive fut installée.

Suite au test de pincement de la queue, les rats furent anesthésiés à l'aide d'une injection intrapéritéonéale de 1,4 mg/kg d'uréthane. Après avoir dégagé la région thoracique, l'aiguille d'une seringue placée dans l'apex du ventricule gauche a permis de pratiquer une exanguino-transfusion d'une solution de saline à 0,9 % où le sang de l'animal fut évacué par un orifice pratiqué à l'oreillette droite. Cette exanguino-transfusion s'est poursuivie avec une solution de formaline jusqu'à ce que le liquide fut totalement administré. Les rats décédés furent alors décapités et leur cerveau conservé dans un bain de formaline jusqu'à leur examen histologique ultérieur.

À l'aide d'un cryostat, chaque cerveau fut coupé à -18°C en tranches de 30 microns. Les tranches furent immédiatement montées sur des lames pré-gélatinisées, et séchées à la température de la pièce avant d'être colorées à

la thionine selon le protocole décrit à l'annexe deux. L'histologie des coupes fut réalisée pour situer les lésions d'implantation des électrodes de travail.

3.3.6 Analyse des courbes voltamétriques

Les courbes voltamétriques en fonction du temps correspondent aux concentrations micromolaires de DA_{EX} estimées par le voltamètre qui tient compte de la calibration préalable des électrodes voltamétriques. Ces estimés sont obtenus et enregistrés toutes les secondes. Le tracé d'un des tests avec le pincement de la queue est illustré à la figure 8, dont la région d'intérêt est par la suite agrandie (figure 9) afin d'évaluer, avec plus de précision, les quantités de DA_{EX} enregistrées.

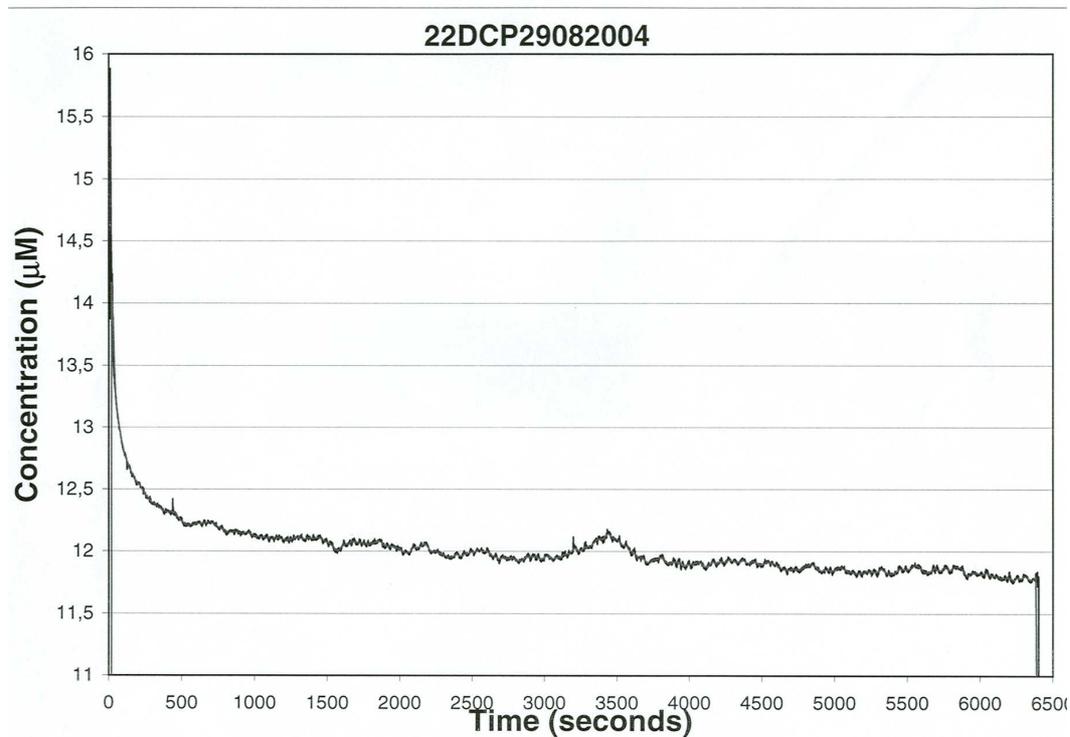


Figure 8 : Exemple de courbe voltamétrique obtenue lors d'un enregistrement au test du pincement de la queue.

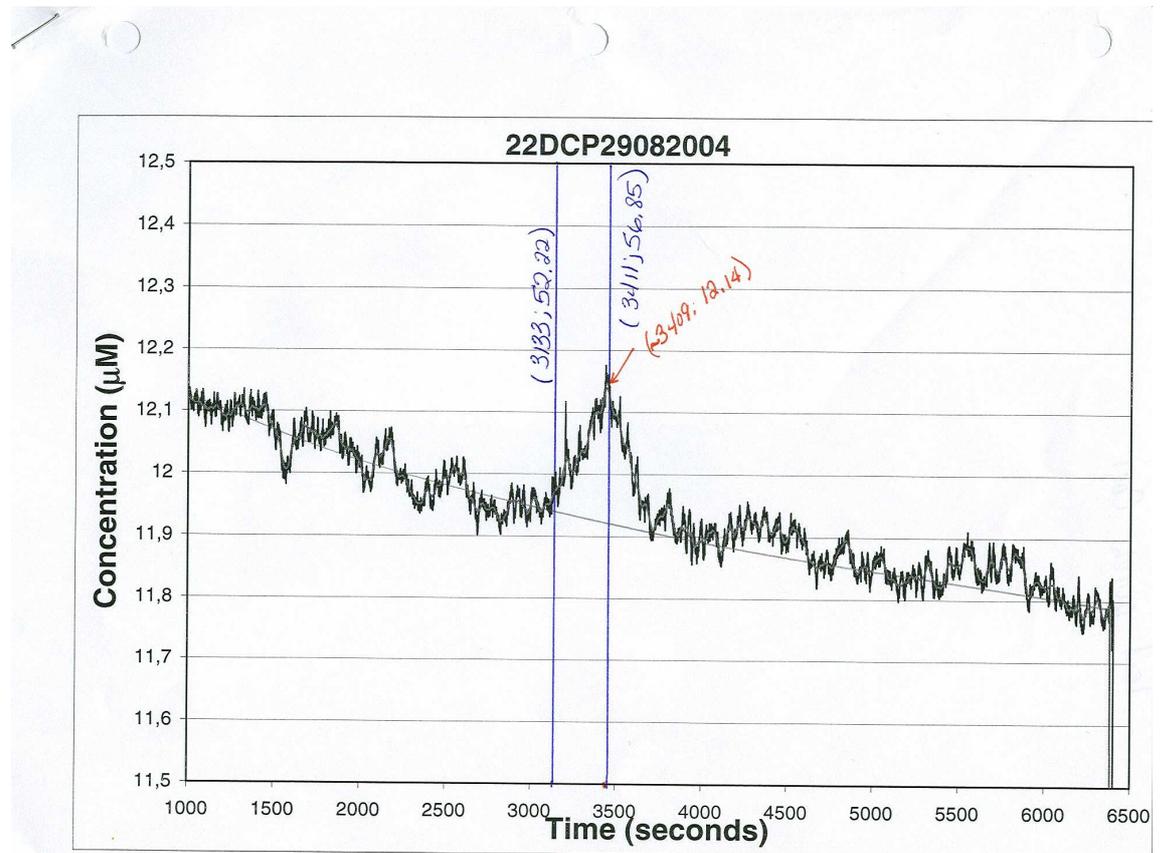


Figure 9 : Exemple d'un agrandissement de la région d'intérêt de la courbe présentée précédemment.

Des concentrations de DA_{EX} pré, per et post stimulation sont, pour chacune des courbes expérimentales, retenues à des fins statistiques. Les quantités aux temps -2 minutes (avant le début de la stimulation), 0 minutes (début de l'exposition au stress) puis aux 2 minutes suivantes pendant 20 minutes sont compilées. Les valeurs maximales sont aussi compilées.

Chapitre 4 : **RÉSULTATS**

Étude 1 : **Effets d'un traitement chronique de 7 jours à la corticostérone sur les niveaux de dopamine et d'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique du cortex préfrontal médian-ventral du rat**

Comme le montre la figure 10, en l'absence de stresser, l'administration chronique d'un traitement de CORT aux rats ne modifie pas les niveaux de DA du CPFmv dans les homogénats. Aucun effet principal significatif de traitement ($F_{1,15} = 3,63, p = 0,076$) ou d'hémisphère ($F_{1,15} = 1,77, p = 0,203$) n'est décelé à l'analyse de variance factorielle. De plus, aucune interaction de traitement avec le site hémisphérique n'a pu être observée ($F_{1,15} = 0,01, p = 0,907$). En résumé, en l'absence d'un stresser, les quantités de DA dans le CPFmv des animaux traités avec la CORT et des animaux témoins restent similaires quelque soit l'hémisphère considéré.

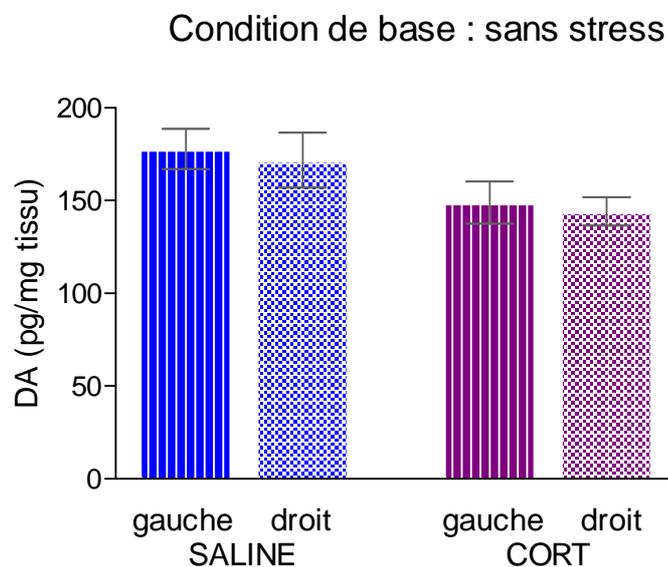


Figure 10 : Quantité de DA détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin. Les valeurs exprimées représentent les moyennes calculées accompagnées de l'erreur-type.

Des résultats similaires sont observés en quantifiant le DOPAC dans les deux CPFmv. En effet, l'analyse de variance factorielle ne montre aucun effet principal significatif de traitement ($F_{1,17} = 0,48, p = 0,498$) ou d'hémisphère ($F_{1,17} = 0,48, p = 0,498$). De plus, aucune interaction traitement X hémisphère ($F_{1,17} = 0,04, p = 0,841$) n'a pu être observée. En résumé, tel qu'illustré par la figure 11 le traitement chronique de CORT ne modifie pas, par rapport au traitement contrôle, la quantité de DOPAC dans le CPFmv quelque soit l'hémisphère évalué.

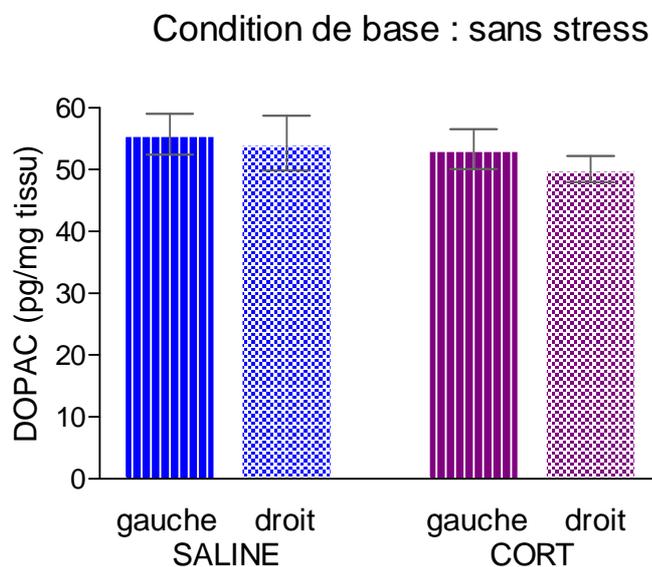


Figure 11 : Quantité de DOPAC détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin. Les valeurs exprimées représentent les moyennes calculées accompagnées de l'erreur-type.

En l'absence de différence significative des niveaux de DA et de DOPAC dans la région médiane-ventrale du CPF droit et gauche, il n'est pas surprenant que le quotient DOPAC/DA ne soit pas modifié (voir figure 12). L'analyse de variance ne permet pas de conclure à des différences significatives en l'absence d'un stressor ($F_{1,15} = 4,11, p = 0,061$) et ce, quelque soit l'hémisphère étudié ($F_{1,15} = 1,35, p = 0,263$).

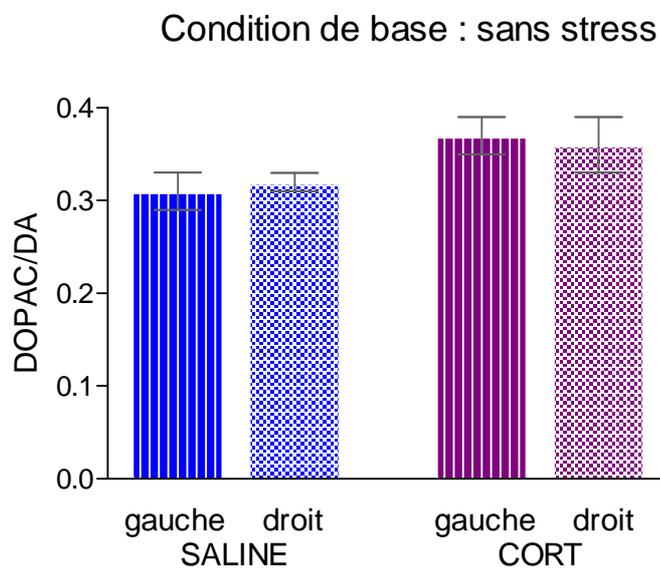


Figure 12 : Quotient DOPAC/DA détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin. Les valeurs exprimées représentent les moyennes calculées accompagnées de l'erreur-type.

En résumé, aucune différence par rapport au témoin n'est observée dans la concentration de dopamine dans le cortex préfrontal médian-ventral du rat traité chroniquement au CORT. De plus, l'utilisation (DOPAC/DA) du neurotransmetteur ne semble pas avoir été modifiée.

Étude 2 : Effets d'un traitement chronique de 7 jours à la corticostérone sur A) les niveaux de DA et de DOPAC du cortex préfrontal, B) la sécrétion d'ACTH et sur C) le poids des surrénales du rat en présence d'un épisode de contention

A) L'analyse de variance factorielle, avec l'effectif restreint de cette étude, ne permet pas de démontrer une interaction entre le site hémisphérique et le traitement expérimental ($F_{1,15} = 3,97, p = 0,065$). La quantité de DA du CPFmv de l'hémisphère gauche est significativement plus élevée que celle de l'hémisphère droit ($F_{1,15} = 5,42; p = 0,034$; voir figure 13). Aucune différence entre les deux groupes de traitement n'est démontrée ($F_{1,15} = 0,81, p = 0,383$).

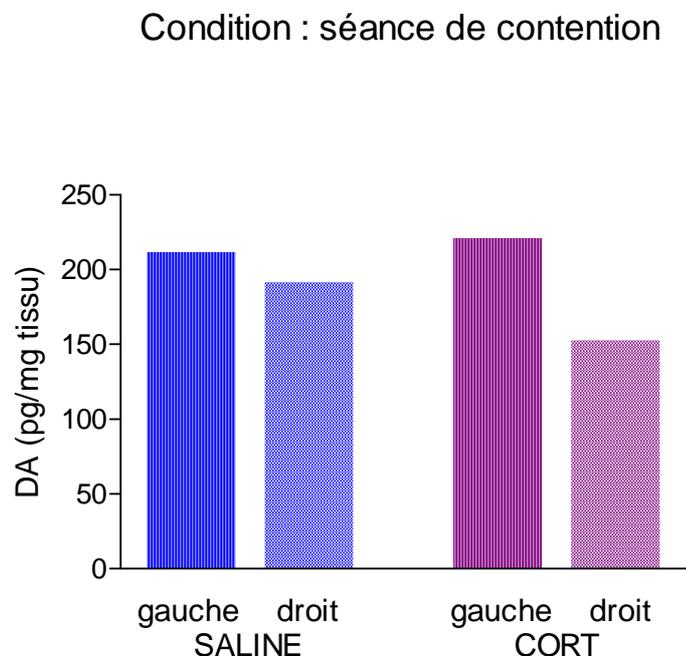


Figure 13 : Quantité de DA détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin suite à une séance de 30 minutes de contention. Les valeurs exprimées représentent les moyennes calculées accompagnées de l'erreur-type.

Comme le montre la figure 14, l'analyse de variance factorielle montre une interaction traitement X hémisphères ($F_{1,17} = 4,70$, $p < 0,05$) dans les niveaux moyens de DOPAC après un séance de 30 minutes de stress de contention. Chez les rats traités à la CORT, la quantité de DOPAC de l'hémisphère droit est moins grande que celle de l'hémisphère gauche ($F_{1,17} = 14,36$, $p < 0,001$) alors qu'aucune différence hémisphérique n'est perceptibles chez les rats témoins ($F_{1,17} = 1,66$, n.s.).

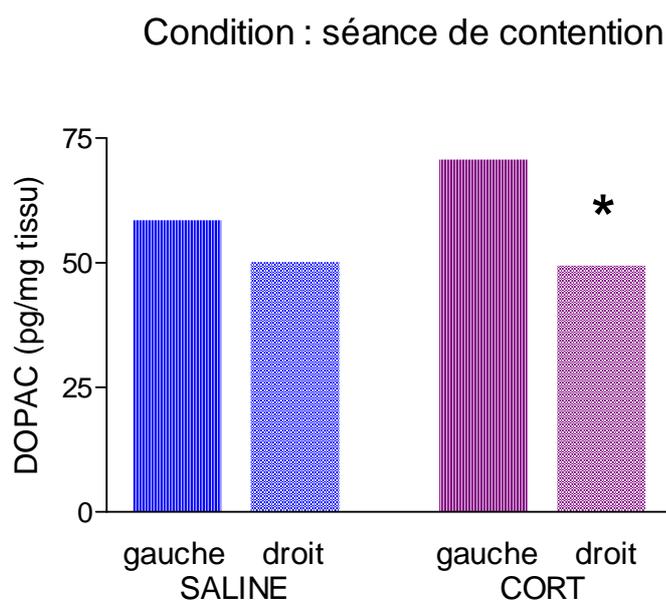


Figure 14: Quantité de DOPAC détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin suite à une séance de 30 minutes de contention. Les valeurs exprimées représentent les moyennes calculées accompagnées de l'erreur-type

Comme le montre la figure 15, les résultats d'une analyse de variance à deux facteurs ne montrent aucun effet principal significatif de traitement ($F_{1,15} = 3,53$, n.s.) ni d'hémisphère ($F_{1,15} = 0,36$, n.s.) suite à une séance de 30 minutes de stress de contention. De plus, aucune interaction CORT X

hémisphère ($F_{1,15} = 0,78$, n.s.) n'a pu être observée. Plus précisément, ni le traitement chronique au CORT, ni la différence d'hémisphère n'a un effet significatif sur le quotient de DOPAC/DA mesuré dans le CPFmv.

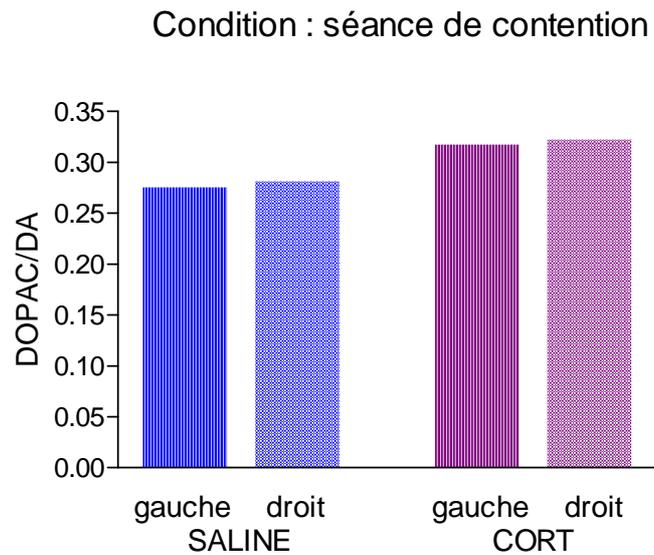


Figure 15 : Le quotient DOPAC/DA détectée par HPLC dans le tissu homogénéisé des CPFmv gauche et droit chez le rat CORT et chez le rat témoin suite à une séance de 30 minutes de contention. Les valeurs exprimées représentent les moyennes calculées accompagnées de l'erreur-type.

En résumé, en présence de contention, qui représente un stresser, la concentration de dopamine est plus élevée dans le CPFmv gauche mais ne semble pas affectée par le prétraitement à la CORT. Par contre, chez l'animal CORT seulement, on observe un métabolisme accru du neurotransmetteur dans le CPFmv de l'hémisphère gauche. Enfin, le quotient DOPAC/DA, qui est considéré comme une mesure de l'utilisation de la dopamine n'est pas affecté.

B) Comme le montre la figure 16, la contention des animaux entraîne une élévation des niveaux d'ACTH. Cette élévation est peu marquée chez les animaux CORT mais très évidente chez les rats témoins. Cette différence de réponse entraîne une interaction significative entre le type de prétraitement (CORT ou salin) et le temps ($F_{1,15} = 9,07$, $p < 0,01$).

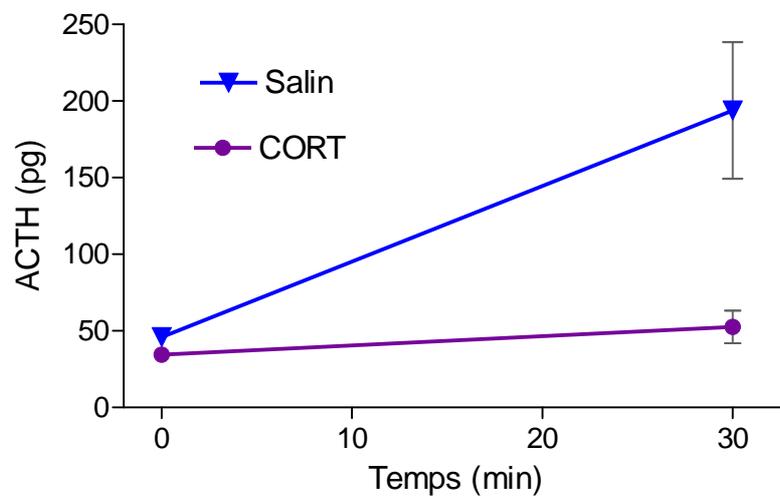


Figure 16 : Effet d'une contention de 30 minutes sur les niveaux d'ACTH sanguin.

C) Comme l'illustre la figure 17, les glandes surrénales des rats traités à la CORT sont significativement plus légères que celles des rats témoins ($F_{1,12} = 17,6, p < 0,001$). Aucune interaction du traitement avec la latéralisation des surrénales n'est observée.

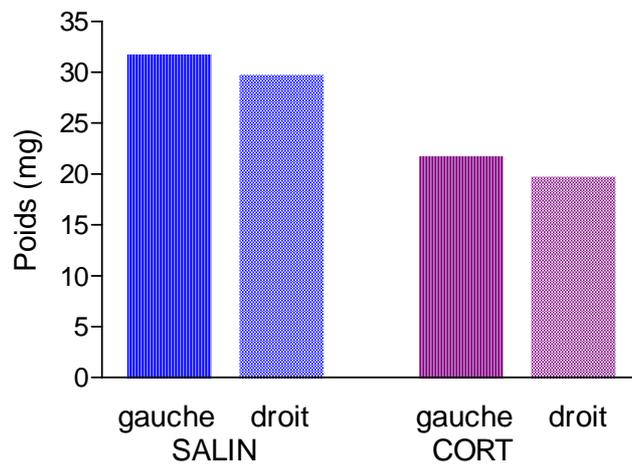


Figure 17 : Effet d'un traitement chronique de CORT sur le poids des glandes surrénales.

En résumé, l'administration chronique de CORT entraîne une diminution de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ainsi qu'une diminution de poids des surrénales.

Étude 3 : Effets A) d'un stresser réel, le pincement de la queue et B) d'un stresser anticipé, l'odeur de renard additionné d'un traitement chronique à la corticostérone sur les quantités de dopamine extracellulaire du cortex préfrontal médian-ventral

L'analyse de variance à mesures répétées, a permis de démontrer que les rats ayant reçu le traitement chronique de CORT ont, par comparaison aux rats témoins, dans la région du CPFmv, des taux moyens de DA_{EX} significativement plus élevés lorsqu'ils sont exposés à l'odeur de renard ($F_{1,13} = 5,53, p < 0,05$). Aucune différence significative due au temps ($F_{10,130} = 1,89, n.s.$) et aucune interaction temps X groupe ($F_{10,130} = 1,73, n.s.$) ne furent observées.

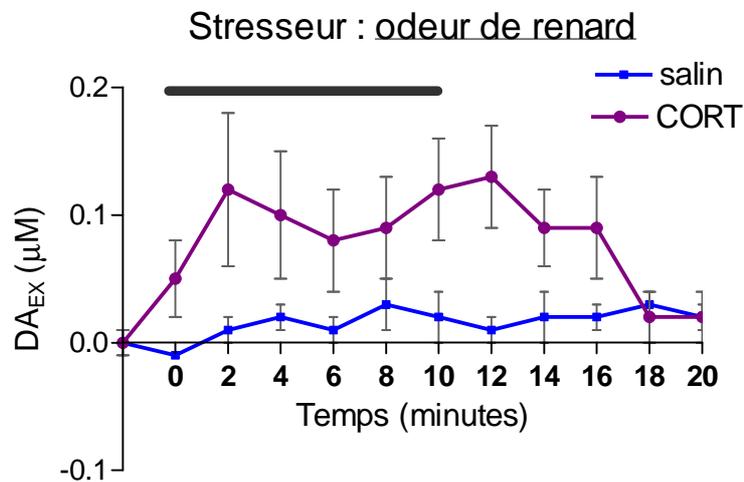


Figure 18 : Effets de l'exposition à l'odeur de renard sur les quantités de DA_{EX} mesurées par chronoampérométrie chez des rats prétraités à la CORT par rapport à des rats témoins. Quantités relatives de DA_{EX} exprimées en différence par rapport à l'état basal.

Comme le montre le graphique de la figure 19, les quantités maximales de DA_{EX} dans le CPFmv induites par l'odeur de renard sont significativement plus élevées ($F_{1,13} = 9,07, p < 0,01$) chez les rats traités chroniquement à la CORT (moyenne = $0,213 \mu M$, erreur-type $\pm 0,03$) que celles du groupe contrôle (moyenne = $0,080 \mu M$, erreur-type $\pm 0,013$).

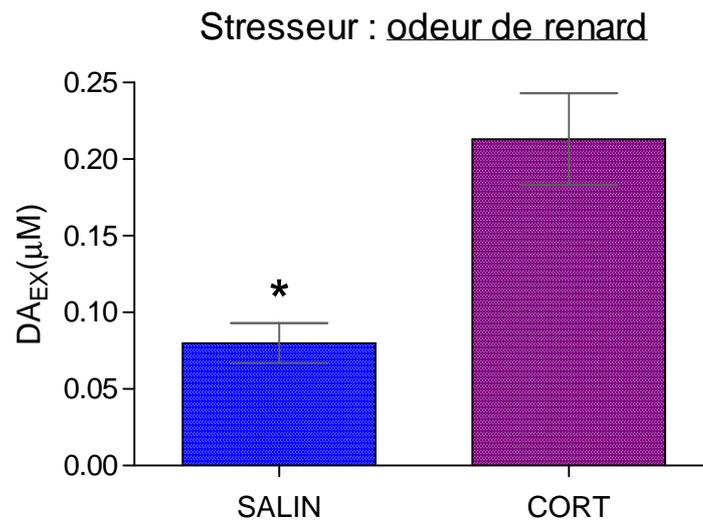


Figure 19 : Effets de l'exposition à l'odeur de renard sur les quantités maximales de DA_{EX} mesurées par chronoampérométrie chez des rats prétraités à la CORT par apport à des rats témoins.

L'analyse de variance à mesures répétées pour le test du pincement de la queue ne révèle aucune interaction entre les deux modalités de traitement avec le facteur temps ($F_{10,150} = 1,35, p = n.s.$). Par contre, elle indique une différence significative entre les deux groupes expérimentaux ($F_{1,15} = 7,60, p < 0,05$). Tel qu'illustré à la figure 20, les quantités mesurées de DA_{EX} du CPFmv sont plus élevées chez les rats qui ont reçu le traitement de CORT par comparaison aux valeurs observées dans le groupe contrôle. Des différences significatives liées au temps sont présentes ($F_{10,150} = 3,99, p < 0,01$). En effet, au cours de la durée de stimulation, on observe une élévation importante des niveaux de la DA_{EX} . Au cours de la phase de récupération, les niveaux de DA_{EX} tendent à diminuer progressivement tout en restant plus élevés chez les animaux prétraités au CORT.

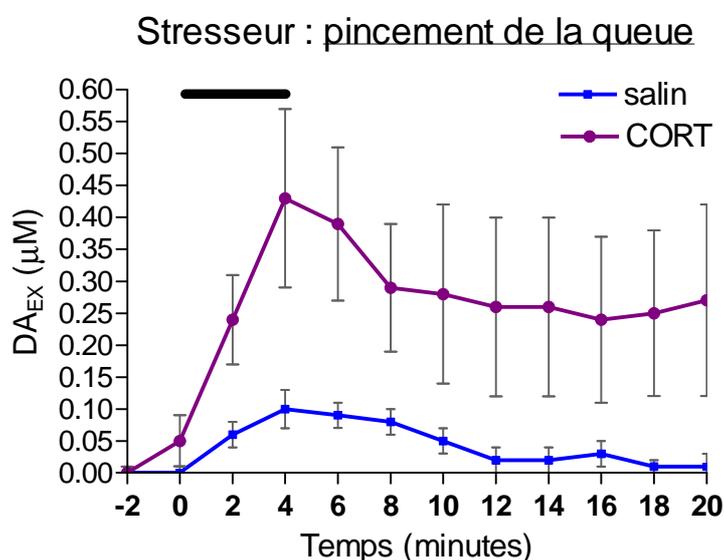


Figure 20 : Effets d'une séance de pincement de la queue sur les quantités de DA_{EX} mesurées par chronoampérométrie chez des rats prétraités à la CORT par rapport à des rats témoins. Quantités relatives de DA_{EX} exprimées en différence par rapport à l'état

Comme le montre la figure 21, les quantités maximales de DA_{EX} dans le CPFmv induites par le pincement de la queue sont significativement ($F_{1,14} = 9,68, p < 0,01$) plus élevées chez les rats traités chroniquement à la CORT (moyenne = $0,62 \mu M$, erreur-type $\pm 0,18$) que celles du groupe contrôle (moyenne = $0,138 \mu M$, erreur-type $\pm 0,02$).

Stresseur : pincement de la queue

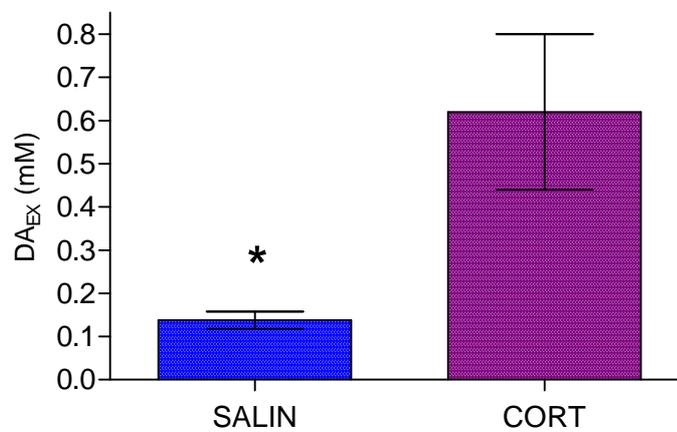


Figure 21 : Effets d'une séance de pincement de la queue sur les quantités maximales de DA_{EX} mesurées par chronoampérométrie chez des rats prétraités à la CORT par rapport à des rats témoins.

Chapitre 5 : **DISCUSSION**

Les résultats de l'étude 1 n'ont pas permis de démontrer un effet du traitement chronique avec les corticostéroïdes sur les quantités de dopamine et de DOPAC, et sur le quotient DOPAC/DA dans le CPFmv tel que mesuré *post-mortem* par chromatographie liquide à haute pression.

Cependant, en utilisant la même méthodologie mais précédée d'un épisode de contention, les résultats de l'étude 2A ont permis d'observer une asymétrie, indépendante du traitement chronique avec les corticostéroïdes, à savoir que les quantités de dopamine sont plus élevées dans le cortex préfrontal médian-ventral de l'hémisphère gauche que dans celui de l'hémisphère droit. De plus, le traitement chronique avec les corticostéroïdes a permis de constater une augmentation du métabolisme de la dopamine dans le cortex préfrontal médian gauche comparativement au droit. Le quotient DOPAC/DA ne fut pas affecté.

Les résultats des études complémentaires 2B et 2C démontrent que le traitement chronique avec les corticostéroïdes a entraîné une réduction de l'hormone adrénocorticotropine, et donc de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, ainsi qu'une diminution du poids des glandes surrénales.

Réalisée avec une technique voltamétrique, l'expérimentation 3 a permis de conclure à un effet du traitement chronique avec les corticostéroïdes sur les quantités moyennes de dopamine extracellulaires à l'extérieur du cortex préfrontal médian ventral en présence d'un stresser. Bien que l'effet soit plus important alors que le stresser est réel (pincement de la queue), la

concentration moyenne de dopamine extracellulaire est aussi augmentée alors que le stress est anticipé (odeur de renard). Aussi, l'augmentation de la dopamine extracellulaire provoquée par la séance de pincement de la queue est plus importante que celle obtenue suite à l'exposition à l'odeur de renard.

Diorio et al. (1993) ont étudié le rôle du cortex préfrontal médian dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en réponse au stress. Après avoir lésé le cortex préfrontal médian par hyperthermie (55 °C pendant 1 min) et exposé les rats à une séance de contention de 20 minutes, l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, qui se traduit par des quantités plus élevées d'hormone adrénocorticotropine et corticostérone sanguines, fut potentialisée chez ce groupe de rats en comparaison aux rats témoins. Ces résultats confirment que le cortex préfrontal médian est une région qui régule négativement l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien durant un épisode de stress. Aussi, Sullivan et Szechtman (1995) ont étudié les effets d'une destruction des neurones dopaminergiques du cortex préfrontal médian sur certaines réponses médiées par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en période de stress. Après l'injection 4 µL de 6-hydroxydopamine dans le cortex préfrontal, les animaux furent exposés à 3 heures de contention dans un environ froid (4°C). Une fois les animaux sacrifiés, les estomacs furent examinés afin d'évaluer la présence d'ulcères gastriques. Les résultats montrent que la destruction des neurones dopaminergiques du cortex préfrontal amplifie la taille des ulcères gastriques. Conséquemment, la dopamine du cortex préfrontal médian agit comme protecteur en période de stress. Additionnellement, Sullivan et Dufresne (2006) ont administré intracérébralement et unilatéralement, 20 µg d'un

antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 (α -flupenthixol) dans le cortex préfrontal médian de rats. Par la suite, afin d'évaluer l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien via les quantités d'hormone adrénocorticotropine, ils ont soumis les animaux à 20 min de contention. Leurs résultats montrent que lorsque les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 du cortex préfrontal ne peuvent être activés, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien induite par la séance de stress est exagérée.

Nous avons donc pensé qu'en élevant les niveaux systémiques de corticostérone, l'activité dopaminergique du cortex préfrontal devrait aussi s'élever afin de rétablir l'homéostasie perturbée. Pour réaliser cette augmentation de CORT, la méthode d'administration (mini-pompes osmotiques) ainsi que la dose (25 mg/kg/jour pendant 7 jours) furent basées sur la méthodologie utilisée par Pacak et al. (2002). Ils ont démontré que cette concentration correspond à une hausse de 3 à 4 fois des taux sanguins de base et qui représentent des taux physiologiques en période de stress.

Dans la littérature, des études réalisées précédemment ont aussi évalué les effets de traitement chronique avec les corticostéroïdes sur l'activité dopaminergique du cortex préfrontal mesurée par chromatographie à haute pression. Par exemple, Wolkowitz et al. (1986) ont administré des doses de 10 mg / kg s.c. de corticostéroïdes synthétiques quotidiennement à des rats pendant sept jours. L'effet de ce traitement chronique avec des corticostéroïdes sur les quantités de dopamine, de DOPAC, ainsi que de son utilisation (DOPAC/DA) fut mesuré, par chromatographie liquide à haute pression. Leurs résultats montrent une augmentation de l'activité dopaminergique dans le striatum mais aucun changement d'activité

dopaminergique dans le cortex préfrontal médian. De plus, Inoue et Koyama (1996) ont administré de très grande doses de corticostérone synthétique (50 mg / kg ; s.c.) à des rats pendant 12 jours. Par la suite, ils ont évalué l'effet de ce traitement chronique sur les quantités de dopamine et de DOPAC dans le cortex préfrontal médian mesurées par chromatographie liquide à haute pression. Bien que les modes d'administration et les doses administrées soient différents de ceux utilisés dans le présent travail, Inoue et Koyama (1996) ont montré que l'administration chronique, mais non aiguë, de corticostéroïdes augmente les niveaux d'un type de métabolite (HVA) de la dopamine dans le cortex préfrontal médian.

Ces résultats ainsi que les nôtres indiquent que, seule l'administration d'un traitement chronique aux corticostéroïdes, même à des doses très grandes (Inoue et Koyama, 1996) n'entraîne pas des effets décelables par chromatographie liquide à haute pression sur les tissus *post-mortem* quant à la dopamine et son métabolite le DOPAC dans le cortex préfrontal médian.

Un facteur qui pourrait expliquer nos résultats serait l'absence de stresser. Lorsque les rats sont soumis à une séance de contention, l'administration chronique aux CORT entraîne une augmentation de la dopamine dans le cortex préfrontal médian. Alors que l'élévation des niveaux systémiques de corticostéroïdes via le traitement chronique est additionnée d'un stresser aigu, nous avons observé une augmentation du métabolisme de la dopamine à l'intérieur du cortex préfrontal médian en *post-mortem* mesuré par chromatographie liquide à haute pression. Plus précisément, les quantités de DOPAC mesurées sont plus élevées dans l'hémisphère gauche que dans le droit chez les rats ayant reçu le traitement chronique avec les corticostéroïdes

en présence d'une séance de contention. Aussi, en observant les quantités de dopamine décelées dans le cortex préfrontal médian, une quantité plus importante fut trouvée dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit. Ces résultats indiquent que les deux hémisphères ne semblent pas répondre de la même façon aux fluctuations de corticostéroïdes.

Comme la seule différence méthodologique entre cette étude et l'étude précédente est la présence d'une séance de contention, en comparant *a posteriori*, les résultats de ces deux études, il semble que l'exposition au stresser alors qu'un traitement chronique CORT est effectif puisse entraîner des changements d'activité dopaminergique à l'intérieur du cortex préfrontal médian.

Plusieurs recherches ont montré que le système dopaminergique mésocortical est activé en période de stress. Lorsque la libération des hormones est provoquée par l'exposition à un stresser aigu tel une contention, des changements *post-mortem* neurochimiques dopaminergiques dans le cortex préfrontal médian du rat ont été observés. En utilisant la technique HPLC, Thierry et al. (1976) ont, pour la première fois, étudié les effets d'un choc électrique de 20 minutes appliqués sur les pattes sur l'activité dopaminergique de la voie mésocorticale. Après avoir injecté un inhibiteur de la synthèse des cathécholamines (α -méthylparatyrosine ; i.p.) dans l'aire tegmentale ventrale, ils ont mesuré la quantité de dopamine du cortex frontal, des animaux qui ont subi des chocs aux pattes. Comme le renouvellement de dopamine fut inhibé par l'injection de α -méthylparatyrosine et que la voie mésocorticale fut sollicitée grandement, la dopamine du cortex frontal fut utilisée si rapidement que les quantités restantes furent moindres que celles mesurées dans les autres

voies dopaminergiques ainsi que chez les animaux n'ayant pas été soumis aux chocs électriques. Thierry et al. (1976) ont alors démontré qu'en période de stress, la voie dopaminergique mésocorticale était spécifiquement et grandement sollicitée. Additionnellement, Sudha et Pradhan (1995) ont évalué l'effet de l'exposition à deux stressseurs sur l'activité dopaminergique du cortex préfrontal. Mis à part les animaux du groupe témoin qui n'ont subi aucune exposition stressante, les animaux du second groupe furent contentonnés pendant deux heures et les animaux du dernier groupe furent exposés à la même contention mais dans un environnement froid (4°C). Leurs résultats indiquent que les animaux qui furent restreints ont de moins grandes quantités de dopamine dans le cortex préfrontal que ceux du groupe témoin. Aussi, en plus d'avoir les plus petites quantités de dopamine, les rats contentonnés dans le froid, ont des quantités de DOPAC et de HVA augmentées dans le cortex préfrontal. Ceci indique que l'exposition à deux stressseurs différents, et plus spécifiquement à une contention additionnée ou non du facteur 'froid', modifie l'activité dopaminergique et que plus le stressseur présenté est intense, plus le métabolisme dopaminergique est augmenté dans le cortex préfrontal.

À notre connaissance, très peu d'études ont soumis des rats à des déversements chroniques de corticostéroïdes additionnés simultanément d'un épisode de stress comme réalisé dans cette étude. Par exemple, après avoir adrénalectomisé des rats, Lindley et al. (1999) ont implanté des mini-pompes osmotiques qui, pendant 21 jours, ont délivré 200 mg de corticostéroïdes synthétiques. Après ce traitement chronique, un groupe de rat fut soumis à une séance de 30 minutes de contention. Les molécules de DOPAC et de dopamine du cortex préfrontal médian furent ensuite quantifiées par chromatographie

liquide à haute pression. Les résultats suggèrent que la contention et non le traitement chronique entraîne, dans le cortex préfrontal médian, une augmentation de l'utilisation de la dopamine. De plus, les auteurs précisent que cette augmentation est provoquée par une augmentation significative des concentrations de DOPAC. Des différences méthodologiques empêchent de comparer directement les résultats entre l'étude de Lindley (1999) et ceux obtenus dans ce travail). Premièrement, dans l'étude de Lindley seulement les glandes surrénales furent excisées. Ensuite, la dose de CORT administrée par l'étude de Lindley est plus faible que celle que nous avons utilisée. Elle pourrait être insuffisante pour engendrer des modifications visibles de l'activité dopaminergique. Finalement, dans notre étude, les deux cortex préfrontaux furent analysés séparément contrairement à l'étude de Lindley où une seule mesure, probablement la moyenne des deux hémisphères, est disponible. Il est donc possible qu'un effet ne soit pas détectable de cette façon.

Tel que mentionné précédemment, suivant la contention additionnée d'un traitement chronique avec les corticostéroïdes, nous avons remarqué une latéralisation des fonctions dopaminergique dans le cortex préfrontal médian. En effet, les quantités de DOPAC étaient plus élevées dans l'hémisphère gauche que dans le droit, chez les rats traités aux corticostéroïdes. Bien que l'objectif de cette étude ne fût pas l'observation d'une potentielle latéralisation mais puisque les tissus des deux hémisphères étaient disponibles, nous avons quand même quantifié les molécules d'intérêt de chacun des hémisphères individuellement.

Chez les rats, des recherches ont évalué des différences hémisphériques dans la régulation du stress. Par exemple, Sullivan et Gratton (2002) ont

démontré que les cortex préfrontaux médians droit et gauche n'ont pas la même implication dans les comportements liés aux mécanismes de stress. Après avoir lésé les cortex préfrontaux médians des deux hémisphères à l'aide d'une neurotoxine (acide iboténique), les rats furent soumis à différents tests comportementaux. Les résultats montrent que seules les lésions du cortex préfrontal médian de l'hémisphère droit entraînent une réduction des comportements anxieux. Au test du labyrinthe en forme de croix, les animaux dont le cortex préfrontal médian droit fut lésé passaient plus de temps dans les bras ouverts. De plus, à un test d'aversion, ces mêmes animaux ont consommé plus de lait contenant de la quinine que les animaux des autres groupes. Ceci indique que les cortex préfrontaux gauche et droit n'ont pas la même influence dans les mécanismes liés aux réponses de stress. Puisque les lésions au cortex préfrontal médian droit réduisent les comportements anxieux, ce dernier aurait un rôle anxiogène comparativement du cortex préfrontal médian gauche.

Dans le même ordre d'idée, lorsque les lésions dans les cortex préfrontaux médians visent spécifiquement la destruction des neurones dopaminergiques par la 6-hydroxydopamine, Sullivan et Szechtman (1995) ont aussi remarqué une asymétrie fonctionnelle. Seulement lorsque les neurones dopaminergiques du cortex préfrontal médian de l'hémisphère droit sont détruits, les rats sont plus vulnérables aux effets pathologiques du stress. Selon les auteurs, la latéralisation de l'activité dopaminergique du cortex préfrontal médian suivrait un ordre séquentiel. Dans un premier temps, l'activité dopaminergique serait plus intense dans le cortex préfrontal de l'hémisphère gauche et contribuerait à l'évaluation de la menace venant du stresser ainsi qu'à l'initiation de stratégie de gestion appropriée afin de rétablir l'homéostasie

perturbée. Si l'exposition au stress est perdue ou qu'il est intense, l'implication majoritaire de l'activité dopaminergique du cortex préfrontal médian gauche se déplace vers l'hémisphère droit. Ces résultats montrent la présence d'une latéralisation ou spécialisation hémisphérique de l'activité dopaminergique à l'intérieur des cortex préfrontaux médians en période de stress. De plus, il est possible que ceci justifie les observations que nous avons réalisées quant aux changements d'activité dopaminergique du cortex préfrontal de l'hémisphère gauche et non pas du droit alors que le stress utilisé (contention) fut relativement doux.

L'efficacité du traitement chronique avec la CORT fut confirmée en observant la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. En effet, l'administration chronique (sept jours) de corticostéroïdes synthétiques via des mini-pompes osmotiques, qui simule l'hypercortisolémie que l'on retrouve dans la dépression, a permis d'observer une réduction de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui se traduit par une réduction du volume des glandes surrénales qui libèrent les corticostéroïdes ainsi que par une diminution de l'hormone adrénocorticotropine sanguine libérée par l'hypophyse antérieure durant un stress. L'hypothèse émise en faveur d'une réduction de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien provoquée par l'augmentation des quantités de corticostéroïdes par le traitement chronique additionnée de l'exposition à un stress aigu fut confirmée. D'ailleurs, nos résultats reproduisent ceux obtenus par Inoue et Koyama (1996) qui, après avoir injecté chroniquement (12 jours) deux agonistes des récepteurs corticostéroïdes (corticostérone synthétique et dexaméthasone) ont aussi remarqué une atrophie des surrénales.

Ces résultats, qui traduisent l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, s'expliquent par le mécanisme de rétroaction négative de ce dernier. Puisque les quantités de corticostéroïdes plasmatiques sont élevées par notre traitement, les récepteurs à corticostéroïdes situés sur les structures de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien étant occupés inhibent la libération des hormones habituellement libérées par l'axe. En résumé, ces résultats suggèrent une activité endogène de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien réduite et permettent de confirmer l'efficacité du traitement chronique administré.

Comme nous l'avions postulé, les rats préalablement traités avec les corticostéroïdes et soumis à un épisode stressant (exposition à l'odeur de renard ou pincement de la queue) ont des concentrations de DA_{EX} augmentées dans le cortex préfrontal médial ventral tel que mesuré *in vivo* en temps réel par voltamétrie.

Les courbes obtenues et illustrées dans les figures 18 et 20 sont des quantités relatives de dopamine extracellulaire exprimées par différence avec l'état basal. C'est à dire que les données brutes recueillies au temps -2, qui constitue l'état de base, furent transformées afin qu'elles puissent représenter le zéro sur l'axe des Y. De plus, toutes les données de la courbe ont subi les mêmes transformations.

En regard des résultats obtenus par voltamétrie, il peut être surprenant de constater que la réponse dopaminergique provoquée par les stressseurs chez les animaux traités aux corticostéroïdes débute avant le temps 0, qui représente le début de l'exposition au stressseur. En effet, la concentration de dopamine extracellulaire augmente avant le temps 0. Cette augmentation prématurée

peut s'expliquer par un effet d'anticipation. Pour des considérations pratiques, les rats furent évalués deux à la fois dans une même pièce. Bien qu'une attention particulière fut apportée au synchronisme des séances de stress, une à deux minutes séparaient le début des évaluations. Il est donc possible que le début d'une séance de stress fut influencé par la séance déjà entamée. Par exemple, lorsque les tampons imbibés d'urine de renard furent placés à l'intérieur de la cage d'un sujet, l'autre rat pouvait, à ce moment, détecter les molécules odorantes de cette odeur de renard. Aussi, lorsque la queue d'un rat fut pincée, des vocalisations accompagnées de défécations étaient la plupart du temps présentes. Ainsi, l'anticipation de la présence d'un prédateur ou l'idée d'un autre rat en détresse pouvait entraîner l'activation des réponses déployées en période de stress et par conséquent, provoquer une augmentation de dopamine extracellulaire dans le cortex préfrontal médian ventral. Pour ces raisons, il est possible que le début des réponses de stress ait en apparence précédé le moment où le stresseur fut présenté aux rats, ce qui constituerait un biais majeur. Dans aucun cas, les rats témoins n'ont exprimé cette anticipation. Cet effet prématuré semble donc être inhérent aux rats traités par corticostéroïdes est compatible avec l'augmentation de la concentration de dopamine observée qui semble traduire l'augmentation de la sensibilité aux événements perçus stressants.

Les divergences de résultats entre la troisième étude et les études précédentes (1 et 2) peuvent s'expliquer par les échantillons mesurés. Pour pouvoir quantifier la dopamine avec la technique de chromatographie liquide à haute pression, des poinçons de tissus cérébral (voir annexe 2) furent prélevés, broyés puis analysés. La concentration de dopamine détectée reflète donc la

dopamine intracellulaire additionnée de dopamine extracellulaire.

Différemment, l'électrode voltamétrique de détection implantée dans le cortex préfrontal médian ventral repose dans l'espace extracellulaire. Par conséquent, les molécules de dopamine mesurées proviennent presque en totalité de l'extérieur des cellules. Considérant que la majorité de la dopamine est enfermée dans les boutons terminaux de la cellule, il n'est pas surprenant de constater que les quantités de dopamine détectées en *post-mortem* avec la technique de chromatographie liquide à haute pression ne correspondent pas à celles mesurées par voltamétrie et que par conséquent, les résultats obtenus avec les différentes techniques ne peuvent pas être comparés directement.

Certaines recherches précédentes se sont servi de la technique de voltamétrie pour étudier les changements d'activité dopaminergique dans le cortex préfrontal suite à l'exposition à un stresser et ont montré que l'exposition d'un animal à des stressers de différentes natures entraîne une augmentation de dopamine extracellulaire à l'intérieur du cortex préfrontal. Par exemple, Sullivan et Gratton (1998) ont utilisés des rats non anesthésiés et pouvant se déplacer librement. Ces animaux furent exposés à deux différents stressers : le pincement de la queue et l'odeur de prédateur (chat). Leurs résultats indiquent que peu importe le stresser mesuré, la quantité de dopamine extracellulaire mesurée augmente considérablement. L'exposition à l'odeur de renard leur a permis d'enregistrer une augmentation maximale de $0,11 \mu\text{M}$ tandis que le pincement de la queue entraîne une augmentation maximale d'environ $0,24 \mu\text{M}$ de dopamine extracellulaire dans le cortex préfrontal médian. Toujours *in vivo* et en temps réel, Stevenson et Gratton (2003) ont utilisé la voltamétrie pour observer les effets de l'exposition à une

séance de pincement de la queue sur les quantités de DA_{EX} du cortex préfrontal médian. Leurs résultats montrent aussi, une augmentation maximale d'environ $0,5 \mu M$ de dopamine extracellulaire comparativement à l'état basal. Les résultats de cette étude sont donc conséquents avec des observations antérieures.

Bien que la voltamétrie permette une meilleure résolution temporelle (1 mesure / seconde) qui se traduit par la possibilité d'un patron de réponse plus précis et complet, la technique de microdialyse permet aussi de quantifier des changements de concentration extracellulaire *in vivo*, en temps réel. À l'aide de la microdialyse, les effets de séances de stress sur l'activité dopaminergique mésocorticale furent observés. Par exemple, Abercrombie et al. (1989) ont exposé des rats à six chocs électriques à la queue échelonnés sur 30 minutes. Avant, pendant et après ces séances de stress, les rats pouvaient se déplacer librement et les quantités de dopamine dans le cortex préfrontal furent enregistrées. Ils ont démontré que l'exposition à un stresseur entraîne une augmentation de dopamine extracellulaire dans le cortex préfrontal médian.

Dans d'autres cas, ce sont les effets d'un traitement chronique aux corticostéroïdes sur l'activité dopaminergique mésocorticale qui furent observés par mesure de la dopamine extracellulaire. Par exemple, Pacak et al. (2002) ont investigué les effets d'un traitement chronique aux corticostéroïdes sur l'activité dopaminergique du cortex préfrontal. Tout comme dans l'étude 3, le traitement chronique fut réalisé à l'aide de mini-pompes osmotiques avec une dose identique (25 mg/kg/jour) sur une même période de temps (7 jours) et avec la même substance (corticostérone synthétique). Comparativement aux rats témoins, les rats traités ont démontré des taux de dopamine extracellulaire

plus élevés dans le cortex préfrontal tel que mesuré par microdialyse. Même si les résultats concordent avec ceux de notre troisième étude, il est à noter l'absence de stresser dans l'étude de Pacak et al. (2002). L'objectif de l'étude de Pacak et al. (2002) était d'étudier les effets de l'hypercorticoïdie sur l'activité dopaminergique du cortex préfrontal et du noyau accumbens. Les résultats ont montré que le traitement aux corticostéroïdes a augmenté les quantités basales de dopamine extracellulaire dans le cortex préfrontal.

Dans leur étude, Harfstrand et al. (1986) ont démontré que les récepteurs à glucocorticoïdes de type II (GR) sont exprimés sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Aussi, Cho et Little (1999) ont étudié, *in vitro* et à l'aide d'une technique d'électrophysiologie, l'activité des neurones de l'aire tegmentale ventrale. Ils ont montré que même si les variations de corticostéroïdes n'affectent pas directement les décharges des neurones dopaminergiques à l'état basal, les décharges neuronales des cellules dopaminergiques qui sont provoquées par l'addition de glutamate sont potentialisées par l'addition de corticostéroïdes. D'ailleurs, les concentrations de glutamate utilisées sont celles que l'on retrouve dans l'aire tegmentale ventrale en période de stress. Dans cette même étude, les auteurs ont ajouté un antagoniste spécifique aux récepteurs à glucocorticoïdes de types II (mifepristone). Cet ajout a complètement inhibé l'effet potentialisateur du glutamate qu'exercent les corticostéroïdes sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Ceci confirme que les récepteurs à glucocorticoïdes de type II sont exprimés dans l'aire tegmentale ventrale. En présence de glutamate, ces récepteurs exprimés sur les neurones dopaminergiques

permettent l'excitation des neurones sur lesquels ils sont situés. Finalement, l'antagoniste des récepteurs à glucocorticoïdes de type II, mifepristone, est un composé fiable qui permet d'inhiber l'activation de ces récepteurs.

En conclusion, nous avons validé notre hypothèse principale stipulant que des niveaux élevés de corticostéroïdes potentialisent les fonctions dopaminergiques du CPFmv en période de stress. Cette affirmation fut particulièrement confirmée avec les résultats des études voltamétriques. Bien qu'il soit reconnu que l'augmentation des corticostéroïdes potentialise l'activité dopaminergique du système mésolimbique les résultats obtenus dans ce présent travail suggèrent que la fluctuation à la hausse des niveaux de corticostéroïdes active aussi le circuit mésocortical. Nous croyons donc que l'innervation dopaminergique du cortex préfrontal médian ventrale dont les soma neuronaux sont situés dans l'aire tegmentale ventrale est particulièrement importante dans la gestion des réponses de stress. Tel que mentionné précédemment, nous croyons que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le cortex préfrontal médian et l'aire tegmentale ventrale formeraient une boucle dont la fonction serait de prévenir la production excessive de corticostérone en exerçant un contrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. De plus, à l'aide des résultats obtenus avec les études voltamétriques, la proportion de l'augmentation quantitative de dopamine extracellulaire semble liée à la nature du stresser. En effet, l'augmentation provoquée par l'odeur de renard est moins grande que celle causée par le pincement de la queue. Comme le pincement de la queue est un stresser plus aversif que l'odeur de renard, il semblerait que l'amplitude de la réponse dopaminergique mésocorticale serait

proportionnelle à l'effort sollicité par le circuit mésocortical en période de stress pour conserver ou rétablir l'homéostasie.

Bien que nous ayons déjà montré que l'axe HHS, le CPFmv et l'ATV semble former un circuit dont les projections mésocorticales protégeraient l'axe HHS d'une suractivation en période de stress, l'activité de la portion axe HHS et ATV ne fut pas directement investiguée. Par conséquent, l'inhibition, par le mifepristone, des récepteurs à glucocorticoïdes de type II devrait logiquement antagoniser l'activité dopaminergique mésocorticale en période de stress et entraîner une diminution considérable de dopamine dans le CPFmv. Il nous semble donc impératif d'évaluer si une telle inhibition entraînerait, dans notre modèle de rat hypercorticolémique, une réponse endocrinienne anormalement élevée.

Aussi, pour appuyer l'hypothèse d'une suractivation dopaminergique induite par le stress décelable par voltamétrie au niveau du CPFmv, il nous paraît nécessaire que les rats expérimentaux soient parfaitement isolés et stables avant toute stimulation par un stresser. Cette condition préalable éviterait vraisemblablement les réponses prématurées que nous avons observées en préparant les stimuli stressants.

RÉFÉRENCES

- Abercrombie, E.D., Keefe, K.A., DiFrischia, D.S., Zigmond, M.J., 1989, Differential effect of stress on In Vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex, **Journal of Neurochemistry**, 52, 1655-1658.
- Agarwal, M.K., 1996, The antiglucocorticoid action of mifepristone, **Pharmacology**, 70, 183-213.
- Akana, S.F., Chu, A., Dallman, M.F., 2001, Corticosterone exerts site-specific and state-dependent effects in prefrontal cortex and amygdala on regulation of adrenocorticotrophic hormone, insulin and fat depots, **Journal of Neuroendocrinology**, 13, 625-637.
- Akner, G., Wikström, A.-C., Gustafsson, J.-A., 1995, Subcellular distribution of the glucocorticoid receptor and evidence for its association with microtubules, **Journal of Steroid Biochemical Molecular Biology**, 52, 1-16.
- Arriza, J.L., Weinberger, C., Cerelli, G., Glaser, T.M., Handelin, B.L., Housman, D.E., Evans, R.M., 1987, Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA : structural and

functional kinship with the glucocorticoid receptor, **Science**, 237, 268-275.

Bamberger, C.M., Schulte, H.M., Chrousos, G.P., 1996, Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids, **Endocrine Reviews**, 17, 246-261.

Barden, N., Reul, J.M., Holsboer, F., 1995, Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system ?, **Trends in Neurosciences**, 18, 6-11.

Bean, A.J., During, M.J., Roth, R.H., 1990, Effects of dopamine autoreceptor stimulation on the release of colocalized transmitters: in vivo release of dopamine and neurotensin from rat prefrontal cortex, **Neuroscience Letters**, 108, 143-148.

Beaulieu, S., DiPaolo, T., Barden, N., 1986, Control of ACTH secretion by the central nucleus of the amygdala : implication of the serotonergic system and its relevance to the glucocorticoid delayed negative feedback mechanism, **Neuroendocrinology**, 44, 247-254.

Beck, C.H.M., Fibiger, H.C., 1995, Conditioned fear-induced changes in behaviour and in the expression of the immediate early gene c-fos : with and without diazepam pre-treatment, **Journal of Neuroscience**, 15, 709-720.

- Belanoff, J.K., Kalehzan, M., Sund, B., Fleming Ficek, S.K., 2001, Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression, **American Journal of Psychiatry**, 158, 1612-1616.
- Berger, B., Thierry, A.M., Tassin, J.P. Moyne, M.A., 1976, Dopaminergic innervation of the rat prefrontal cortex : a fluorescence histochemical study, **Brain Research**, , 106, 133-145
- Borowsky, B., Kuhn, C.M., 1992, D1 and D2 dopamine receptors stimulate hypothalamic-pituitary-adrenal activity in rats, **Neuropharmacology**, 31, 671-678.
- Bouthenet, M.L., Martres, M.P., Sales, N., Schwartz, J.C., 1987, A detailed mapping of dopamine D-2 receptors in rat central nervous system by autoradiography with (¹²⁵I) iodosulpride, **Neuroscience**, 20, 117-155.
- Bouthenet, M.L., Souil, E., Martes, M.P., Sokoloff, P., Giros, B., Schwartz, J.C., 1991, Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry : comparison with dopamine D2 receptor mRNA, **Brain Research**, , 564, 203-219.
- Boyson, S.J., McGonigle, P., Molinoff, P.B., 1986, Quantitative autoradiographic localization of the D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain, **Journal of Neuroscience**, 6, 3177-3188.

Brake, W.G., Flores, G., Francis, D., Meaney, M.J., Srivastava, L.K., Gratton, A., 2000, Enhanced nucleus accumbens dopamine and plasma corticosterone stress responses in adult rats with neonatal excitotoxic lesions to the medial prefrontal cortex, **Neuroscience**, 96, 687-695.

Broersen, L.M., Heinsbroek, R.P.W., de Bruin, J.P.C., Laan, J.B., Joosten, R.N.J.M.A., Olivier, B., 1995, Local pharmacological manipulations of prefrontal dopamine affect conflict behaviour in rats, **Behavioral Pharmacology**, 6, 395-404.

Broersen, L.M., Abbate, F., Feenstra, M.G.P., de Bruin, J.P.C., Heinsbroek, R.P.W., Olivier, B., 2000, Prefrontal dopamine is directly involved in the anxiogenic interoceptive cue of pentylentetrazol but not in the interoceptive cue of chlordiazepoxide in the rat, **Psychopharmacology**, 149, 366-376.

Brown, S.M., Henning, S., Wellman, C.L., 2005, Mild, short-term stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex, **Cerebral Cortex**, 15, 1714-1722,

Calfa, G., Kademian, S., Caschin, D., Vega, G., Rabinovich, G.S., Volosin, M., 2003, Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression : modulation by antidepressant treatment, **Psychoneuroendocrinology**, 28, 687-701.

Casolini, P., Piazza, P.V., Kabbaj, M., Leprat, F., Angelucci, L., Simon, H., Le Moal, M., Maccari, S., 1993, The mesolimbic dopaminergic system exerts an inhibitory influence on brain corticosteroid receptor affinities, **Neuroscience**, 55, 429-434.

Cenci, M.A., Kalen, P., Mandel, R.J., Bjorklund, A., 1992, Regional differences in the regulation of dopamine and noradrenaline release in medial frontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen : a microdialysis study in the rat, **Brain Research**, 581, 217-228.

Charmandari, E., Tsigos, C., Chrousos, G, 2005, Endocrinology of the stress response, **Annual Review of Physiology**, 67, 259-284.

Cho, K., Little, H.J., 1999, Effects of corticosterone on excitatory amino acid responses in dopamine-sensitive neurons in the ventral tegmental area, **Neuroscience**, 88, 837-845.

Chrousos, G.P., Gold, P.W., 1992, The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioural homeostasis, **The Journal of American Medical Association**, , 267, 1244-1252.

Cintra, A. Zoli, M., Rosen, L., Agnati, L.F., Okret, S., Wikström, A.-C., Gustafsson, J.-A., Fuxe, K., 1994, Mapping and computer assisted morphometry and microdensitometry of glucocorticoid receptor

immunoreactive neurons and glial cells in the rat central nervous system, **Neuroscience**, 62, 843-897.

Coffey, C.E., Wilkinson, W.E., Weiner, R.D., Parashos, I.A., Djang, W.T., Webb, W.T., Figiel, G.S., Spritzer, C.E., 1993, Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study, **Archives of General Psychiatry**, 50, 7-16.

Cohen, R.M., Semple, W.E., Gross, M., Nordahl, T.E., Pickar, D., Post, R.M., 1989, Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia, **Neuropsychopharmacology**, 2, 241-254.

Conde, F., Maire-Lepoivre, E., Audinat, E., Crepel, F., 1995, Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents, **Journal of Comparative Neurology**, 352, 4, 567-593.

Cook, S.C., Wellman, C.L., 2004, Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex, **Journal of Neurobiology**, 60, 236-248.

- Cullinan, W.E., Herman, J.P., Battaglia, D.F., Akil, H., Watson, S.J., 1995, Pattern and time course of immediate early gene expression in rat brain following acute stress, **Neuroscience**, 64, 477-505.
- Czyrak, A., Chocyk, A., 2001, Search for the presence of glucocorticoid receptors in dopaminergic neurons of rat ventral tegmental area and substantia nigra, **Polish Journal of Pharmacology**, 53, 681-684.
- D'Angio, M., Serrano, A., Driscoll, P., Scatton, B., 1988, Stressful environmental stimuli increase extracellular DOPAC levels in the prefrontal cortex of hypoemotional (Roman high-avoidance) but not hyperemotional (Roman low-avoidance) rats. An in vivo voltammetric study, **Brain Research**, 451, 237-247.
- Dailly, F., Chenu, F., Renard, C.F., Bourin, M., 2004, Dopamine, depression and antidepressants, **Fundamental Clinical Pharmacology**, 18, 601-607.
- Dalley, J.W., Cardinal, R.N., Robbins, T.W., 2004, Prefrontal executive and cognitive functions in rodents : neural and neurochemical substrates, **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 28, 771-794.
- Dazzi, L., Serra, M., Spiga, F., Giuseppina, M.P., Jentsch, J.D.J., Biggio, G., 2001a, Prevention of the stress-induced increase in frontal cortical dopamine efflux of freely moving rats by long-term treatment with

antidepressant drugs, **European Neuropsychopharmacology**, 11, 343-349.

Dazzi, L., Spiga, F., Pira, L., Ladu, S., Bacca, G., Rivano, A., Jentsch, J.D., Biggio, G., 2001b, Inhibition of stress or anxiogenic-drug induced increases in dopamine release in the rat prefrontal cortex by long-term treatment with antidepressant drugs, **Journal of Neurochemistry**, 76, 1212-1220.

de Kloet, E.R., 2003, Hormones, brain and stress, **Endocrine Regulation**, 37, 51-68.

de Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joëls, M., 1998, Brain corticosteroid receptor balance in health and disease, **Endocrine Review**, 19, 269-301.

de Kloet, E.R., Joëls, M., Holsboer, F., 2005, Stress and the brain : from adaptation to disease, **Nature Reviews**, 6, 463-475.

Del Arco, A., Mora, F., 2001, Dopamine release in the prefrontal cortex during stress is reduced by the local activation of glutamate receptors, **Brain Research Bulletin**, 56, 125-130.

Deroche, V., Piazza, P.V., Casolini, P., Maccari, S., Le Moal, M., Simon H., 1992, Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine

psychomotor effects depend on stress-induced corticosterone secretion, **Brain Research**, 598, 343-348.

Deutch, A. Y., Roth, R. H., 1990, The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system, **Progress in Brain Research**, 85, 367-403.

Di Chiara, G., 2002, Nucleus accumbens shell and core dopamine : differential role in behaviour and addiction, **Behavioral Brain Research**, 137, 75-114.

Diorio D., Viau, V., Meaney, M.J.,1993, The role of the medial prefrontal cortex (cingulated gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress, **Journal of Neuroscience**, 13, 3839-3847.

Doherty, M.D., Gratton, A., 1996, Medial prefrontal cortical D₁ receptor modulation of the meso-accumbens dopamine response to stress : an electrochemical study in freely-behaving rats, **Brain Research**, 715, 86-97.

Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson Jr., J.R., Todd, R.D., Reich, R., Vannier, M., Raichle, M.E., 1997, Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders, **Nature**, 386, 824-827.

- Dunlop, B.W., Nemeroff, C.B., 2007, The role of dopamine in the pathophysiology of depression, **Archives General Psychiatry**, 64, 327-337.
- Erkut, Z.A., Pool, C., Swaab, D.F., 1998, Glucocorticoid suppress corticotrophin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons, **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 83, 2066-2072.
- Espejo, E.F., 1997, Selective dopamine depletion within the medial prefrontal cortex induces anxiogenic-like effects in rats placed on the elevated plus maze, **Brain Research**, 762, 281-284.
- Espejo, E.F., Minano, F.J., 1999, Prefrontocortical dopamine depletion induces antidepressant-like effects in rats and alters the profile of desipramine during Porsolt's test, **Neuroscience**, 88, 609-615.
- Evans, R.M., 1988, Cooperative and positional independent trans-activation domains of the human glucocorticoid receptor, **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, 53, 813-818.
- Evans, R.M., 1989, Molecular characterization of the glucocorticoid receptor, **Recent Progress in Hormone Research**, 45, 22-27.

- Farde, L., Halldin, C., Stone-Elander, S., Sedvall, G., 1987, PET analysis of human dopamine receptor subtypes using ¹¹C-SCH23390 and ¹¹C-raclopride, **Psychopharmacology**, 92, 278-84.
- Feldman, S., Conforti, N., 1985, Modifications of adrenocortical responses following frontal cortex stimulation in rats with hypothalamic deafferentations and medial forebrain bundle lesions, **Neuroscience**, 15, 1045-1047.
- Feldman, S., Conforti, N., Itzik, A., Weidenfeld, J., 1994, Differential effect of amygdaloid lesions of CRF-41, ACTH and corticosterone responses following neural stimuli, **Brain Research**, 658, 21-26.
- Figueiredo, H.F., Bruestle, A., Bodie, B., Dolgas, C.M., Herman, J.P., 2003, The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor, **European Journal of Neuroscience**, 18, 2357-2364.
- Findlay, J.M., Zigmond, M.J., Abercrombie, E.D., 1995, Increased dopamine and norepinephrine release in medial prefrontal cortex induced by acute and chronic stress : effects of diazepam, **Neuroscience**, 64, 619-628.
- Fuxe, K., Wikström, A.-C., Okret, S., Agnati, L.F., Härfstand, A., Yu, Z.-Y., Granholm, L., Zoli, M., Vale, W., Gustafsson, J.-A., 1985, Mapping of glucocorticoid receptor immunoreactive neurons in the rat tel - and

diencephalon using a monoclonal antibody against rat liver glucocorticoid receptor, **Endocrinology**, 117, 1803, 1812.

Gaspar, P., Bloch, B., Le Moine C., 1995, D1 and D2 receptor gene expression in the rat frontal cortex : cellular localization in different classes of efferent neurons, **European Journal of Neuroscience**, 7, 1050-1063.

Gold, P.W., Chrousos, G.P., 1999, The endocrinology of melancholic and atypical depression : relation to neurocircuitry and somatic consequences, **Proceedings Association of American Physicians**, 111, 22-34.

Gold, P.W., Drevets, W.C., Charney, D.S., 2002, New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression, **Biological Psychiatry**, 52, 381-385.

Goldstein, J.M., Jerram, M., Poldrack, R., Ahern, T., Kennedy, D.N., Seidman, L.J., Makris, N., 2005, Hormonal cycle modulates arousal circuitry in women using functional magnetic resonance imaging, **Journal of Neuroscience**, 25, 9309-9314.

Grandy, D.K., Zhang, Y.A., Bouvier, C., Zhou, Q.Y., Johnson, R.A., Allen, L., Buck, K., Bunzow, J.R., Salon, J., Civelli, O., 1991, Multiple human D5 dopamine receptor genes : a functional receptor and two

pseudogenes, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 88, 9175-9179.

Groenewegen, H.J., Wright, C.I., Uylings, H.B., 1997, The anatomical relationships of the prefrontal cortex with limbic structures and the basal ganglia, **Journal of Psychopharmacology**, 11, 99-106.

Han, F., Ozawa, H., Matsuda, K., Nishi, M., Kawata, M., 2005, Colocalization of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the hippocampus and hypothalamus, **Neuroscience Research**, 51, 371-381.

Handa, R.J., Nunley, K.M., Bollnow, M.R., 1993, Induction of c-fos mRNA in the brain and anterior pituitary gland by a novel environment, **NeuroReport**, 4, 1079-1082.

Harfstand, A., Fuxe, K., Cintra, A., Agnati, L.F., Zini, I., Wikstrom, A., Okret, S., Yu, Z., Goldstein, M., Steinbusch, H., Verhofstad, A., Gustafsson, J., 1986, Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat brain, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 83, 9779-9783.

Hedou, G., Homberg, J., Feldon, J., Heidbreder, C.A., 2001, Expression of sensitization to amphetamine and dynamics of dopamine

neurotransmission in different laminae of the rat medial prefrontal cortex, **Neuropharmacology**, 40, 366-382.

Heidbreder, C.A., Groenewegen, H.J., 2003, The medial prefrontal cortex in the rat : evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics, **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 27, 555-579.

Herman, J.P., Schafer, M.K., Young, E.A., Thompson, R., Douglass, J., Akil, H., Watson, S.J., 1989, Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis, **Journal of Neuroscience**, 9, 3072-3082.

Herman, J.P., Cullinan, W.E., 1997, Neurocircuitry of stress : central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis, **Trends in Neurosciences**, 20, 78-84.

Herman, J.P., Figueiredo, H., Mueller, N.K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M.M., Choi, D.C., Cullinan, W.E., 2003, Central mechanisms of stress integration : hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness, **Frontiers in Neuroendocrinology**, 24, 151-180.

Hollenberg, S.M., Weinberger, C., Ong, E.S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E.B., Rosenfeld, M.G., Evans, R.M., 1985, Primary

structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA, **Nature**, 318, 635-641

Holsboer, F., Barden, N., 1996, Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation, **Endocrinology Review**, 17, 187-205.

Holsboer, F., 2000, The corticosteroid receptor hypothesis of depression, **Neuropsychopharmacology**, 23, 477-501.

Holsboer, F., 2001, Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression : implications for therapy, **Journal of Affective Disorders**, 62, 77-91.

Ikemoto, S., Goeders, N.E., 1998, Microinjections of dopamine agonists and cocaine elevate plasma corticosterone : dissociation effects among the ventral and dorsal striatum and medial prefrontal cortex, **Brain Research**, 814, 171-178.

Imperato, A., Puglisi-Allegra, S., Casolini, P., Zocchi, A., Angelucci, L., 1989, Stress-induced enhancement of dopamine and acetylcholine release in limbic structures : role of corticosterone, **European Journal of Pharmacology**, 165, 337-338.

Imperato, A., Puglisi-Allegra, S., Casolini, P., Angelucci, L., 1991, Changes in brain dopamine and acetylcholine release during and following stress

are independent of the pituitary-adrenocortical axis, **Brain Research**, 538, 111-117.

Inoue, T., Katayama, T., 1996, Effects of acute and chronic administration of high-dose corticosterone and dexamethasone on regional brain dopamine and serotonin metabolism, **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 20, 147-156.

Ito, T., Morita, N., Nishi, M., Kawata, M., In vitro and in vivo immunocytochemistry for the distribution of mineralocorticoid receptor with the use of specific antibody, **Neuroscience Research**, 37, 173-182.

Jackson, D.M., Westlind-Danielsson, A., 1994, Dopamine receptors : molecular biology, biochemistry and behavioural aspects, **Pharmacology & Therapeutics**, 64, 291-370.

Jacobson, L., Sapolsky, R., 1991, The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, **Endocrine Reviews**, 12, 118-134.

Jaskiw, G.E., Weinberger, D.R., Crawley, J.N., 1991, Microinjection of apomorphine into the prefrontal cortex of the rat reduces dopamine metabolite concentrations in microdialysate from the caudate nucleus, **Biological Psychiatry**, 29, 703-706.

- Johnson, S.A., Fournier, N.M., Kalynchuk, L.E., 2006, Effect of different doses of corticosterone on depression-like behaviour and HPA axis responses to a novel stressor, **Behavioural Brain Research**, 168, 280-288.
- Keller, J., Flores, B., Gomez, R.G., Solvason, H.B., Kenna H., Williams, G.H., Schatzberg, A.F., 2006, Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression, **Biological Psychiatry**, 60, 275-281.
- Kimura, K., White, B.H., Sidhu, A., 1995, Coupling of human D-1 dopamine receptors to different guanine nucleotide binding proteins. Evidence that D-1 dopamine receptors can couple to both Gs and Go, **Journal of Biological Chemistry**, 270, 14672-14678.
- Kollack-Walker, S., Don, C., Watson, S.J., Akil, H., 1999, Differential expression of c-fos mRNA within neurocircuits of male hamsters exposed to acute or chronic defeat, **Journal of Neuroendocrinology**, 11, 547-559.
- Lachowicz, J.E., Sibley, D.R., 1997, Molecular characteristics of mammalian dopamine receptors, **Pharmacology & Toxicology**, 81, 105-113.
- LaHoste, G.J., Henry, B.L., Marshall, J.F., 2000, Dopamine D1 receptors synergize with D2, but not D3 or D4, receptors in the striatum without

the involvement of action potentials, **Journal of Neuroscience**, 20, 6666-6671.

Laruelle, M., 2000, The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia : implications from recent brain imaging studies, **Brain Research Review**, 31, 371-384.

Laurier, L.G., Corrigall, W.A., George, S.R., 1994, Dopamine receptor density, sensitivity and mRNA levels are altered following self-administration of cocaine in the rat, **Brain Research**, 634, 31-40.

Lezcano, N., Bergson, C., 2002, D1/D5 dopamine receptors stimulate intracellular calcium release in primary cultures of neocortical and hippocampal neurons, **Journal of Neurophysiology**, 87, 2167-2175.

Levine, S., Ursin, H., 1991, What is stress ?, dans Brown, M.R., Koob, G.F., Rivier, C. (éditeurs), **Stress Neurobiology and Neuroendocrinology**, 3-21, Marcel Dekker, Inc., NewYork.

Levine, S., 2005, Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress, **Psychoneuroendocrinology**, 30, 939-946.

Lidow, M.S., Goldman-Rakic, P.S., Gallager, D.W., 1991, Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex : quantitative

autoradiographic analysis using [³H]raclopride, [³H]spiperone and [3H]SCH23390, **Neuroscience**, 40, 657-671.

Lindley, S.E., Bengoechea, T.G., Wong, D.L., Schatzberg, A.F., 1999, Strain differences in mesotelencephalic dopaminergic neuronal regulation between Fischer 344 and Lewis rats, **Brain Research**, 832, 152-158.

Lindley, S.E., Bengoechea, T.G., Schatzberg, A.F., Wong, D.L., 1999, Glucocorticoid effects on mesotelencephalic dopamine neurotransmission, **Neuropsychopharmacology**, 21, 399-407.

Lindley, S.E., Bengoechea, T.G., Wong, D.L., Schatzberg, A.R., 2002, Mesotelencephalic dopamine neurochemical responses to glucocorticoid administration and adrenalectomy in Fisher 344 and Lewis rat, **Brain Research**, 958, 414-422.

Lindvall, O., Bjorklund, A., 1978, Anatomy of the dopaminergic neuron systems in the rat brain, **Advances in Biochemical Psychopharmacology**, 19, 1-23.

Lupien, S.J., Gillin, C.J., Hauger, R.F., 1999, Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids : A dose response study in humans. **Behavioral Neuroscience**, 113, 420-430.

Mantz J., Thierry, A.M., Glowinski, J., 1989, Effect of noxious tail pinch on the discharge rate of mesocortical and mesolimbic dopamine neurons : selective activation of the mesocortical system, **Brain Research**, 476, 377-381.

Marimoto, M., Morita, N., Ozawa, H., Yokoyama, K., Kawata, 1996, Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain : an immunohistochemical and in situ hybridization study, **Neuroscience Research**, 26, 235-269.

Mayberg, H.S., 1994, Frontal lobe dysfunction in secondary depression, **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, 6, 428-442.

Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J.M., Kennedy, S.H., 2005, Deep brain stimulation for treatment-resistant depression, **Neuron**, 45, 651-660.

McEwen, B.S., 2000, The neurobiology of stress : from serendipity to clinical relevance, **Brain Research**, 886, 172-189.

McEwen, B.S., 2003, The concept of allostasis in biology and medicine, **Hormones and Behavior**, 43, 2-15.

- McEwen, B.S., Weiss, J.M., Schwartz, L.S., 1968, Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain, **Nature**, 220, 911-912.
- McEwen, B.S., de Kloet, E.R., Rostene, W., 1986, Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system, **Physiological Reviews**, 66, 1121-1188.
- Meaney, M. J., Aitken, D. H., 1985, [³H]Dexamethasone binding in rat frontal cortex, **Brain Research**, 328, 176-180.
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., Caron, M.G., 1998, Dopamine receptors : from structure to function, 78, 189-225.
- Mitchell, J.B., Gratton, A., 1992, Partial dopamine depletion of the prefrontal cortex leads to enhanced mesolimbic dopamine release elicited by repeated exposure to naturally reinforcing stimuli, **Journal of Neuroscience**, 12, 3609-3618.
- Moghaddam, B., 1993, Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex : comparison to hippocampus and basal ganglia, **Journal of Neurochemical Research**, 60, 1650-1657.

- Molina, P.E., 2005, Neurobiology of the stress response : contribution of the sympathetic nervous system to the neuroimmune axis in traumatic injury, **Shock**, 24, 3-10.
- Morimoto, M., 1996, Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. **Neuroscience Research**, 26, 235-269.
- Morrow, B.A., Elsworth, J.D., Lee, E.J.K., Roth, R.H., 2000, Divergent effects of putative anxiolytics on stress-induced fos expression in the mesoprefrontal system of the rat, **Synapse**, 36, 143-154.
- Müller, M.B., Landgraf, R., Keck, M.E., 2000, Vasopressin, major depression, and hypothalamic-pituitary-adrenocortical desensitization, **Biological Psychiatry**, 48, 330-333.
- Ongur, D., Drevets, W.C., Price, J.L., 1998, Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders, **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, 95, 13290-13295.
- Ongur, D., Price, J.L., 2000, The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans, **Cerebral Cortex**, 10, 206-219.

- Osti, R., 1997, pour la revue **Scientific American**, 7, 1, 8-15 à l'adresse :
<http://speakingoffaith.publicradio.org/programs/stress/particulars.shtml>
- Pacak, K., 2000, Stressor-specific activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, **Physiological Research**, 49, supplement, S11-17.
- Pacak, K., Kvetnansky, R., Fukuhara, K., Yadid, G., Kopin, I.J., Goldstein, D.S., 1993, Adrenalectomy augments in vivo release of norepinephrine in the paraventricular nucleus during immobilization stress, **Endocrinology**, 133, 1404-1410.
- Pacak, K., Tjurmina, O., Palkovits, M., Goldstein, D.S., Koch, C.A., Hoff, T., Chrousos, G.P., 2002, Chronic hypercortisolemia inhibits dopamine synthesis and turnover in the nucleus accumbens : an in vivo microdialysis study, **Neuroendocrinology**, 76, 148-157.
- Paradiso, S., Chemerinski, E., Yazici, K.M., Tartaro, A., Robinson, R.G., 1999, Frontal lobe syndrome reassessed : comparison of patients with lateral or medial frontal brain damage, **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, 67, 664-667.
- Pariante, C.M., 2003, Depression, stress and the adrenal axis, **Journal of Neuroendocrinology**, 15, 811-812.

Pariante, C.M., 2004, Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression, **Stress**, 7, 209-219.

Pariante, C.M., 2006, The glucocorticoid receptor : part of the solution or part of the problem ?, **Journal of Psychopharmacology**, 20, 79-84.

Patten, S.B., 2000, Exogenous corticosteroids and major depression in the general population, **Journal of Psychosomatic Research**, 49, 447-449.

Paxinos, G. and Watson, C., 1982, The rat brain in stereotaxic coordinates. New York, Academic Press.

Perotti, L.I., Hadeishi, Y., Ulery, P.G., Barrot, M., Monteggia, L., Duman, R.S., Nestler, E.J., 2004, Induction of Δ FosB in reward-related brain structures after chronic stress, **Journal of Neuroscience**, 24, 10594-1002.

Piazza, P.V., Rougé-Pont, F., Deminiere, J.M., Kharoubi, M. LeMoal, M., Simon, H., 1991, Dopaminergic activity is reduced in the prefrontal cortex and increased in the nucleus accumbens of rats predisposed to develop amphetamine self-administration, **Brain Research**, 567, 169-174.

Piazza, P.V., Barrot, M., Rougé-Pont, F., Marinelli, M., Maccari, S., Abrous, D.N., Simon, H., Le Moal, M., 1996a, Suppression of glucocorticoid

secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 93, 15445-15450.

Piazza, P.V., Rougé-Pont, F, Deroche, V., Maccari, S., Simon, H., Le Moal, M., 1996b, Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 93, 8716-8720.

Plotsky, P.M., Owens, M.J., Nemeroff, C.B., 1998, Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, **Psychiatric Clinics of North America**, 21, 293-307.

Poesner, J.A., Schatzberg, A.F., Williams, G.H., Samson, J.A., McHale, N.L., Bessette, M.P., Schildkraut, J.J., 1999, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis effects on plasma homovanillic acid in man, **Biological Psychiatry**, 45, 222-228.

Poesner, J.A., DeBattista, C., Williams, G.H., Kraemer, C.H., Kalehzan, B.M., Schatzberg, A.F., 2000, 24-hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression, **Archives of General Psychiatry**, 57, 755-760.

- Przegalinski, E., Budziszewska, B., 1993, The effect of long-term treatment with antidepressant drugs on the hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rats, **Neuroscience Letters**, 161, 215-218.
- Purba, J.S., Hoogendijk, W.J., Hofman, M.A., Swaab, D.F., 1996, Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression, **Archives of General Psychiatry**, 53, 137-143.
- Pycock, C.J., Carter, C.J., Kerwin, R.W., 1980, Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex on neurotransmitter systems in subcortical sites in the rat, **Journal of Neurochemistry**, 34, 91-99.
- Raadsheer, F.C., Hoogendijk, W.J., Stam, F.C., Tilders, F.J., Swaab, D.F., 1994, Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients, **Neuroendocrinology**, 60, 436-444.
- Radley, J.J., Sisti, H.M., Hao, J., Rocher, A.B., McCall, T., Hof, P.R., McEwen, B.S., Morrison, J.H., 2004, Chronic behavioural stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex, **Neuroscience**, 125, 1-6.

- Radley, J.J., Arias, C.M., Sawchenko, P.E., 2006, Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress, **Journal of Neuroscience**, 26, 12967-12976.
- Rajkowska, G., Higuera-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y., Overholser, J.C., Roth, B.L., Stockmeier, C.A., 1999, Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression, **Biological Psychiatry**, 45, 1085-1098.
- Rajkowska, G., 2000, Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells, **Biological Psychiatry**, 48, 766-777.
- Ratka, A., Sutanto, W., Bloemers, M., de Kloet, E.R., 1989, On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation, **Neuroendocrinology**, 50, 117-123.
- Reul, J.M., de Kloet, E.R., 1985, Two receptor systems for corticosterone in rat brain : microdistribution and differential occupation, **Endocrinology**, 117, 6, 2505-2511.
- Reul, J.M., Labeur, M.S., Grigoriadis, D.E., De Souza, E.B., Holsboer, F., 1994, Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis changes in the rat after long-term treatment with the reversible monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide, **Neuroendocrinology**, 60, 509-519.

- Rose, J.E., Woolsey, C.N., 1948, The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat, **Association of Research in Nervous and Mental Diseases**, 27, 210-232.
- Rougé-Pont, F., Deroche, V., LeMoal, M., Piazza, P.V., 1998, Individual differences in stress-induced dopamine release in the nucleus accumbens are influenced by corticosterone, **European Journal of Neuroscience**, 10, 3903-3907.
- Rosch, P.J., 1999, Reminiscences of Hans Selye, and the birth of “stress”, **International Journal of Emergence Mental Health**, 1, 59-66.
- Rubin, R.T., Poland, R.E., Lesser, I.M., Martin, D.J., Blodgett, A.L., Winston, R.A., 1987, Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. III. Cortisol secretion in relation to diagnosis and symptom patterns, **Psychological Medicine**, 17, 609-619.
- Sachar, E.J., Hellman, L., Fukushima, D.K., Gallagher, T.F., 1970, Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification, **Archives of General Psychiatry**, 23, 289-298.
- Sanchez, M.M., Young, L.J., Plotsky, P.M., Insel, T.R., 2000, Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain : relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation, **Journal of Neuroscience**, 20, 4657-4668.

Sapolsky, R.M., Krey, L.C., McEwen, B.S., 1984, Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 81, 6174-6177.

Sapolsky, R.M., Krey, L.C., McEwen, B.S., 1986, The neuroendocrinology of stress and aging : the glucocorticoid cascade hypothesis, **Endocrine Review**, 7 284-301.

Sarrieau, A., Dussaillant, M., Moguilewsky, M., Coutable, D., Philibert, D., Rostène, W., 1988, Autoradiographic localization of glucocorticoid binding sites in rat brain after in vivo injection of [³H]RU 28362, **Neuroscience Letters**, 92, 14-20.

Savasta, M., Dubois, A., Scatton, B., 1986, Autoradiographic localization of D1 dopamine receptors in the rat brain with [3H]SCH 23390, **Brain Research**, 375, 291-301.

Schiltz, C.A., Kelley, A.E., Landry, C.F., 2006, Acute stress and nicotine cues interact to unveil locomotor arousal and activity-dependent gene expression in the prefrontal cortex, **Biological Psychiatry**, 61, 127-135.

- Seckl, J.R., Fink, G., 1992, Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo, **Neuroendocrinology**, 55, 621-626.
- Seib, L.M., Wellman, C.L., 2003, Daily injections alter spine density in rat medial prefrontal cortex, **Neuroscience Letters**, 337, 29-32.
- Selye, H., 1936, A syndrome produced by diverse nocuous agents, **Nature**, 138, 32.
- Selye, H., 1973, Homeostasis and heterostasis, **Perspectives in Biology and Medicine**, 16, 441-445.
- Selye, H., 1985, The nature of stress, **Basal Facts**, 7, 3-11.
- Sesack, S. R., Pickel, V.M., 1992, Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area, **The Journal of Comparative Neurology**, 320, 145-160.
- Sidhu, A., Uh, M., Sela, S., White, B.H., Kimura, K., Patel, S., 1997, Molecular and structural differences between rat brain D-1 and renal DA-1 dopamine receptors, **Neuroscience Research**, 29, 1-8.

Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., Bouthenet, M.L., Schwartz, J.C., 1990, Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics, **Nature**, 347, 146-151.

Steketee, J.D., 2003, Neurotransmitter systems of the medial prefrontal cortex : potential role of sensitization to psychostimulants, **Brain Research Reviews**, 41, 203-228.

Stephoe, A., 2000, Stress effects, overview, dans Fink, G. (éditeur), **Encyclopedia of stress**, volume 32, 510-511, Academic Press, San Diego.

Stevenson, C.W., Sullivan, R.M., Gratton, A., 2003, Effects of basolateral amygdala dopamine depletion on the nucleus accumbens and medial prefrontal cortical dopamine responses to stress, **Neuroscience**, 116, 285-293.

Sullivan, R.M., Szechtman, H., 1995, Asymmetrical influence of mesocortical dopamine depletion on stress ulcer development and subcortical dopamine systems in rats : implications for psychopathology, **Neuroscience**, 65, 757-766.

Sullivan, R.M., Gratton, A., 1998, Relationships between stress-induced increases in medial prefrontal cortical dopamine and plasma corticosterone levels in rats : role of cerebral laterality, **Neuroscience**, 83, 81-91.

- Sullivan, R.M., Gratton, A., 1999, Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and anatomic stress responses in rats, **Journal of Neuroscience**, 19, 2834-2840.
- Sullivan, R.M., Gratton, A., 2002, Behavioral effects of excitotoxic lesions of ventral medial prefrontal cortex in the rat are hemisphere-dependent, **Brain Research**, 927, 69-79.
- Sullivan, R.M., Hemispheric asymmetry in stress processing in rat prefrontal cortex and the role of mesocortical dopamine, **Stress**, juin, 7, 2, 131-143.
- Sullivan, R.M., Dufresne, M.M., 2006, Mesocortical dopamine and HPA axis regulation : role of laterality and early environment, **Brain Research**, 1076, 49-59.
- Swaab, D.F., Bao, A.-M., Lucassen, P.J., 2005, The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration, **Ageing Research Reviews**, 4, 141-194.
- Taber, M.T., Das, S., Fibiger, H.C., 1995, Cortical regulation of subcortical dopamine release : mediation via the ventral tegmental area, **Journal of Neurochemistry**, 65, 1407-1410.

- Thierry, A.M., Blanc, G., Sobel, A., Stinus, L., Glowinski, J., 1973, Dopaminergic terminals in the rat cortex, **Science**, 182, 499-501.
- Thierry, A.M., Tassin, J.P., Blanc, G., Glowinski, J., 1976, Selective activation of the mesocortical DA system by stress, **Nature**, 263, 1976.
- Thomas, D.N., Post, R.M., Pert, A., 1994, Central and systemic corticosterone differentially affect dopamine and norepinephrine in the frontal cortex of the awake freely moving rat, **Annals of the New York Academy of Sciences**, 746, 467-469.
- Trapp, T., Holsboer, F., 1996, Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptors increases the functional diversity of corticosteroid action, **Trends in Pharmacological Sciences**, 17, 145-149.
- Trneckova, L., Armario, A., Hynie, S., Sida, P., Klenerova, 2006, Differences in the brain expression of c-fos mRNA after restraint stress in Lewis compared to Sprague-Dawley rats, **Brain Research**, 1077, 7-15.
- Tsigos, C., Chrousos, G.P., 2002, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress, **Journal of Psychosomatic Research**, 53, 865-871.

Uylings, H.B.M., Groenewegen, H.J., Kolb, B., 2003, Do rats have a prefrontal cortex ? **Behavioural Brain Research**, 146, 3-17.

Van de Kar, L.D., Piechowski, R.A., Rittenhouse, P.A., Gray, T.A., 1991, Amygdaloid lesions : differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion, **Neuroendocrinology**, 54, 89-95.

Van Eden, C.G., Hoorneman, E.M., Buijs, R.M., Matthijssen, M.A., Geffard, M., Uylings, H.B., 1987, Immunocytochemical localization of dopamine in the prefrontal cortex of the rat at the light and electron microscopical level, **Neuroscience**, 22, 849-862.

Van Eekelen, J.A.M., Jiang, W., de Kloet, E.R., Bohn, M.C., 1988, Distribution of the mineralocorticoid and the glucocorticoid receptor mRNAs in the rat hippocampus, **Journal of Neuroscience Research**, 21, 88-94.

Vincent, S.L., Khan, Y., Benes, F.M., 1993, Cellular distribution of dopamine D1 and D2 receptors in rat medial prefrontal cortex, **Journal of Neuroscience**, 13, 2551-2564.

Vincent, S.L., Khan, Y., Benes, F.M., 1995, Cellular colocalization of dopamine D1 and D2 receptors in rat medial prefrontal cortex, **Synapse**, 19, 112-20.

Weidenfeld, J., Siegel, R.A., Conforti, N., Chowers, J., Feldman, S., 1984, A temporal study of post-adrenalectomy increase in ACTH-secretion in the rat : effect of various hypothalamic deafferentations, **Brain Research**, 322, 329-331.

Wolkowitz, O., Sutton, M., Koulu, M., Labarca, R., Wilkinson, L., Doran, A., Hauger, R., Pickar, D., Crawley, J., 1986, Chronic corticosterone administration in rats : behavioural and biochemical evidence of increased central dopaminergic activity, **European Journal of Pharmacology**, 122, 329-338.

Wong, M.-L., Kling, M.A., Munson, P.J., Listwak, S., Licinio, J., Prolo, P., Karp, B., McCutcheon, I.E., Geraciotti, T.D., DeBellis, M.D., Rice, K.C., Goldstein, D.S., Veldhuis, J.D., Chrousos, G.P., Oldfield, E.H., McCann, S.M., Gold, P.W., 2000, Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features : relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 97, 325-330.

Yehuda, R., Teicher, M.H., Trestman, R.L., Levengood, R.A., Siever, L.J., 1996, Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression : a chronobiological analysis, **Biological Psychiatry**, 40, 79-88.

Young, A.H., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Cowen, P.G., 1999, The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal volunteers. **Pharmacology**, 145, 260-266.

Annexe 1 : **Coloration des coupes cérébrales**

Les coupes cérébrales, montées sur des lames, sont fixées pendant 4 minutes dans un bain d'éthanol pur puis rincées à l'eau distillée avant leur coloration dans un bain de thionine/formaline à 0,1%. Après 12 min d'imprégnation au colorant les coupes sont rincées à l'eau distillée puis à l'éthanol avant leur imprégnation finale au xylène. Les lames sont enfin protégées par une lamelle dont l'adhérence est assurée par du Permount.

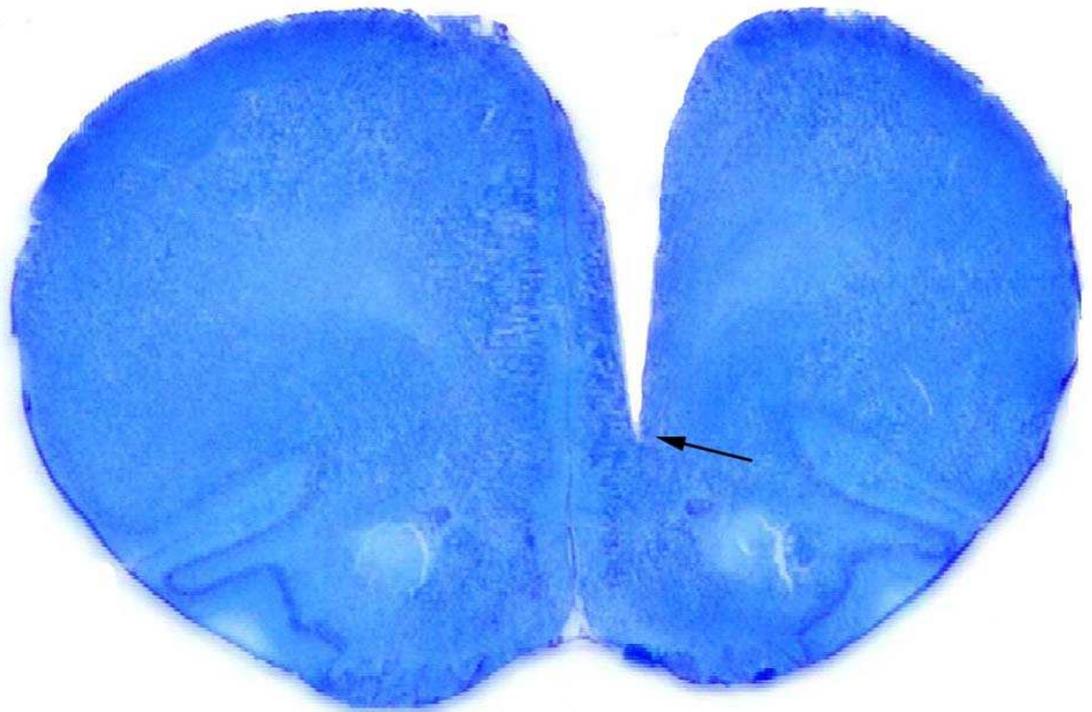


Figure 23: Tranche coronale du cerveau d'un rat montrant un exemple de coloration à la thionine. Sur cette figure, la flèche représente l'endroit où le bout de l'électrode de travail fut implanté.

Annexe 2 : Région du cortex préfrontal médian ventral prélevée.

Les tissus utilisés pour réaliser les expérimentations dont la méthode d'analyse fut la chromatographie liquide à haute pression ont été prélevés du cortex préfrontal médian ventral tel qu'illustré ci-dessous.

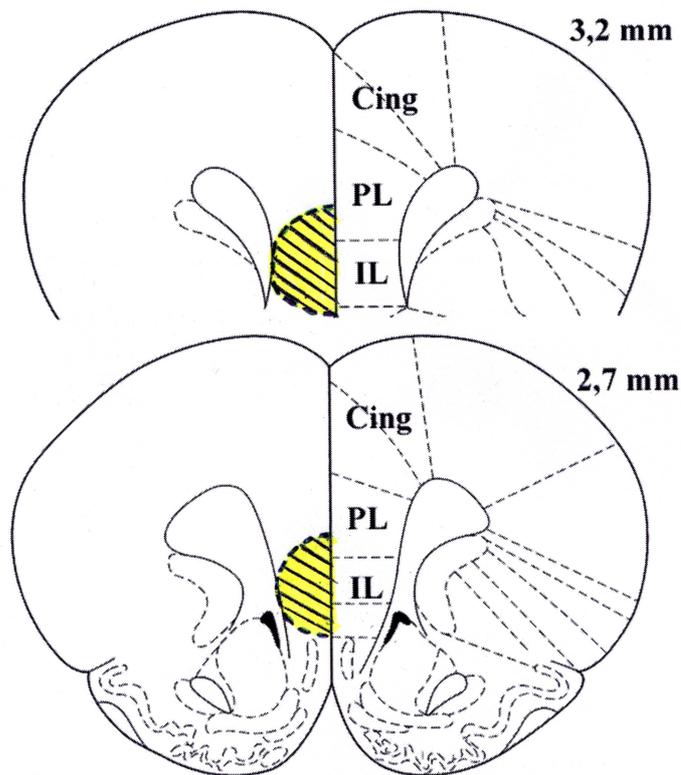


Figure 24: Images coronales du cerveau d'un rat montrant la région ventrale du cortex préfrontal qui fut prélevée afin d'être analysée ultérieurement par chromatographie liquide à haute pression. La région jaune hachurée indique l'étendue du tissu prélevé.