

BF
20.5
UL
2000
A 8992

MARIE-CLAUDE AUDET

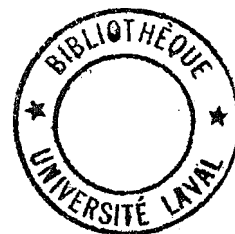
**EFFETS COMPORTEMENTAUX ET COGNITIFS DE LA PHENCYCLIDINE
(PCP) CHEZ LE RAT**

Mémoire
présenté
à la Faculté des études supérieures
de l'Université Laval
pour l'obtention
du grade de maître ès arts (M.A.)

École de Psychologie
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL

DÉCEMBRE 2000

© Marie-Claude Audet, 2000



Résumé

L'administration répétée de phencyclidine (PCP) permet de modéliser les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie chez l'animal. Des études récentes démontrent que l'injection sous-chronique de PCP chez le rat entraîne l'apparition de déficits cognitifs communément attribués à une dysfonction frontale, ainsi qu'une diminution de l'utilisation de la dopamine dans le cortex préfrontal possiblement associée à une hyperactivité dopaminergique sous-corticale (Jentsch et al., 1997b). La présente étude se propose d'examiner le patron des fonctions intactes et déficitaires chez le modèle animal PCP dans des situations faisant appel à la mémoire, la coordination motrice, les comportements ambulatoires, la néophobie environnementale et alimentaire, ainsi qu'à l'organisation de séquences motrices. Les résultats obtenus indiquent qu'une administration de PCP pendant 15 jours chez le rat provoque une altération de la mémoire de référence, une perturbation de la mémoire de travail dans le labyrinthe radial mais pas dans le labyrinthe en T, et une difficulté à organiser des séquences motrices lors du toilettage.

AVANT-PROPOS

Ce mémoire représente une étape importante au cours de mon cheminement dans le monde de la recherche. Plusieurs personnes ont contribué à sa réalisation et je tiens à les remercier.

Dans un premier temps, je tiens à exprimer ma reconnaissance envers mes directeurs de recherche, Sonia Goulet et François-Y. Doré, qui m'ont supervisée à travers toutes les étapes de ce projet. Je les remercie pour leur support technique et moral, leur très grande disponibilité, leurs précieux conseils et leurs encouragements, particulièrement au cours des dernières étapes de la rédaction de cet ouvrage.

Ensuite, je tiens à remercier monsieur Daniel Lévesque, du CHUL, pour les analyses neurochimiques effectuées. Je remercie également le Fonds Canadien d'Aide à la Recherche (FCAR) pour son support financier au cours de ma dernière année de maîtrise, support qui m'a permis de me consacrer pleinement à mes études. Merci aussi à mon helper, Jean-Philippe, pour son aide technique et son support moral au cours de l'été 1999, et à Stéphane pour son aide précieuse lors de mes analyses statistiques.

Finalement, je tiens à remercier ma famille, Denis, Rita et Jennifer, ainsi que tous mes amis, particulièrement Sandrine, Claudia, Mélanie et Amy, pour leurs encouragements et leur support dans les moments plus difficiles et aussi, pour leur compréhension quant à mon manque de disponibilité.

Marie-Claude Audet

23 août 2000

TABLES DES MATIÈRES

	<u>Page</u>
RÉSUMÉ.....	ii
AVANT-PROPOS.....	iii
TABLE DES MATIÈRES.....	iv
LISTE DES TABLEAUX, FIGURES ET ANNEXES.....	vi
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
ARTICLE I – EFFETS COMPORTEMENTAUX ET COGNITIFS DE LA PHENCYCLIDINE (PCP) CHEZ LE RAT.....	12
Résumé.....	13
Problématique.....	14
Labyrinthe en T.....	15
Labyrinthe radial.....	16
Rotarod.....	17
Open field.....	17
Méthode.....	21
Sujets.....	21
Matériel.....	21
Procédure.....	22
Labyrinthe en T.....	24
Labyrinthe radial.....	25
Rotarod.....	26
Open field.....	26
Résultats.....	27
Labyrinthe en T.....	27
Labyrinthe radial.....	29
Rotarod.....	30
Open field.....	31
Discussion.....	33
Labyrinthe en T.....	33
Labyrinthe radial.....	35
Open field.....	37

ARTICLE II – EFFETS DE LA PHENCYCLIDINE (PCP) SUR LE COMPORTEMENT SÉQUENTIEL DE TOILETTAGE CHEZ LE RAT.....	48
Résumé.....	49
Introduction.....	50
Méthode.....	59
Sujets.....	59
Matériel.....	60
Procédure.....	60
Résultats.....	62
Discussion.....	64
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	72
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	76

LISTES DES TABLEAUX, FIGURES ET ANNEXES

	<u>Page</u>
CHAPITRE 1 – EFFETS COMPORTEMENTAUX ET COGNITIFS DE LA PHENCYCLIDINE (PCP) CHEZ LE RAT	
Tableau 1 – Performances attendues aux différentes tâches selon les structures affectées par l’administration répétée de PCP et de solution saline	20
Figure 1 – Pourcentages moyens de réussites par bloc de 15 essais durant l’entraînement sans délai de la phase d’injection (A) et en fonction des délais administrés durant le test post-injection (B) dans le labyrinthe en T	41
Figure 2 – Nombres moyens d’erreurs de mémoire de référence ou MR (A) et de mémoire de travail ou MT (B) par bloc de trois essais dans le labyrinthe radial administré durant la phase d’injection	42
Figure 3 – Pourcentages moyens d’essais réussis (A) et latences moyennes de chute en secondes (B) lors de la tâche du rotarod post-injection	43
Figure 4 – Nombres moyens de carrés totaux traversés (A), de redressements verticaux (B) et pourcentages moyens de carrés centraux traversés (C) dans la tâche d’open field post-injection	44
Figure 5 – Temps moyens de consommation en secondes (A) et pourcentages moyens du poids consommé en grammes (B) de la nourriture familière et nouvelle dans la tâche d’open field post-injection	45
Annexe A – Labyrinthe en T	46
Annexe B – Labyrinthe radial	47
CHAPITRE 2 – EFFETS DE LA PHENCYCLIDINE SUR LE COMPORTEMENT SÉQUENTIEL DE TOILETTAGE CHEZ LE RAT	
Figure 1 – Durées totales moyennes de toilettage en secondes (A), nombres totaux moyens de séquences de toilettage (B) et pourcentages moyens de séquences complètes de toilettage (C) en fonction du nombre de doses de PCP ou de solution saline reçues	69
Annexe C – Grille comportementale – Toilettage	70

Effets comportementaux et cognitifs de la phencyclidine (PCP) chez le rat

La schizophrénie est un trouble mental sévère caractérisé par une désorganisation de la personnalité, une distorsion de la pensée et des conduites inadaptées (Atkinson, Atkinson, Bem & Smith, 1994). Deux types de symptômes sont habituellement associés à la schizophrénie: les symptômes positifs et les symptômes négatifs. Les symptômes positifs réfèrent aux comportements ou conduites pathologiques manifestes (e.g. digression dans le discours, affect inapproprié, hallucinations, désordres de la pensée) tandis que les symptômes négatifs réfèrent aux comportements de négligence ou d'omission (e.g. pauvreté du langage, manque d'hygiène corporelle, retrait social, déficits cognitifs) (Lyon, 1991). Certains auteurs, dont Crow (1980), suggèrent que deux formes de schizophrénie, chacune caractérisée par la prédominance de l'un de ces types de symptômes, pourraient exister. La schizophrénie de type I, caractérisée par la prédominance de symptômes positifs, serait reliée à une hyperactivité dopaminergique alors que la schizophrénie de type II, caractérisée par la prédominance de symptômes négatifs, découlerait d'anomalies structurales telles un élargissement des ventricules et une atrophie corticale, particulièrement au niveau des lobes temporaux et du cortex préfrontal (Fenton & McGlashan, 1992; Pull, 1999; Smythies, 1998). Cependant, toutes les données ne parviennent pas à corroborer l'existence de deux formes distinctes de schizophrénie. En effet, certains patients présentent à la fois des symptômes positifs et négatifs et dans certains cas, la nature des symptômes est susceptible de changer au cours de l'évolution de la maladie (Atkinson et al., 1994).

La distinction entre les phases évolutives de la maladie, basée sur la structure générale des comportements et les processus sous-jacents, présente une autre façon de concevoir les symptômes de la schizophrénie. En effet, en plus de la symptomatologie classique décrite

dans le DSM-IV (APA, 1994), la schizophrénie se distingue par des anomalies structurales du comportement (Lyon, 1991). Les phases initiales de la maladie, plus actives, se caractérisent habituellement par une augmentation des comportements d'alternance entre les catégories de réponses («excessive switching») alors que les stades chroniques avancés se distinguent par une diminution des catégories de réponses consécutive à une augmentation des comportements persévératifs et stéréotypés (Lyon, 1991).

Les données sur les dysfonctions neuroanatomiques et neurochimiques à la base des symptômes de la schizophrénie sont diversifiées et parfois contradictoires (Smythies, 1998). Malgré cette inconsistance, la plupart des auteurs s'entendent sur le fait que les mécanismes qui sous-tendent ce trouble mettent en jeu une altération de la transmission dopaminergique. En 1963, Carlsson et Linqvist ont suggéré que les symptômes positifs de la schizophrénie résultent d'une hyperactivité dopaminergique dans les systèmes mésolimbique et mésocortical. Cet excès de dopamine serait principalement imputable à une augmentation de la densité des récepteurs D2 (Owen & Simpson, 1995; Sedvall & Farde, 1995). Des études démontrent en effet que l'administration de certains agonistes de la dopamine exacerbent les symptômes positifs de la maladie chez des patients schizophrènes (Robinson & Becker, 1986) et induisent des symptômes similaires à ceux d'une psychose paranoïde chez des sujets humains sains (Griffith, Cavanaugh, Held & Oates, 1972; Owen & Simpson, 1995). L'utilisation d'agonistes indirects de la dopamine chez les modèles animaux de la schizophrénie (e.g. amphétamines et cocaïne) entraîne aussi l'apparition de symptômes positifs schizophréniformes (Sams-Dodd, 1998b). De plus, la plupart des neuroleptiques typiques, qui sont des antagonistes de la dopamine, réussissent à contrôler les symptômes positifs de la maladie (Creese, Burt & Snyder, 1976; Seeman, Chau-Wong & Wong, 1976).

Cependant, plusieurs données indiquent que l'hyperactivité dopaminergique n'est pas le seul mécanisme impliqué dans la schizophrénie. D'abord, plusieurs études n'arrivent pas à mettre en évidence un niveau plus élevé de dopamine chez les schizophrènes ou une corrélation entre le niveau de dopamine et la gravité des symptômes (Owen & Simpson, 1995). Ensuite, chez certains patients, les antagonistes de la dopamine échouent à contrôler de façon efficace les symptômes positifs de la maladie. Par exemple, l'haloperidol, un neuroleptique typique ayant une forte affinité pour les récepteurs D2, présente une efficacité variable selon les patients (Carlsson, 1995). À l'inverse, la clozapine, un neuroleptique atypique efficace, possède un niveau d'affinité particulièrement faible avec les récepteurs D2 (Duncan, 1999). Finalement, des études récentes indiquent que d'autres récepteurs dopaminergiques seraient impliqués dans la schizophrénie (Flores, Barbeau, Quirion & Srivastava, 1996) tels les récepteurs D4, localisés dans les cortex limbique et préfrontal, ainsi que les récepteurs D3, localisés dans le nucleus accumbens, les tubercules olfactifs et les îlots de Calleja (Levant, 1997; Sokoloff, Giros, Martres, Schwartz & Bouthenet, 1992). Il est à noter qu'aucun neuroleptique actuel, typique ou atypique, n'arrive à soulager de façon efficace tous les symptômes de la schizophrénie, particulièrement les symptômes négatifs (Dalery & d'Amato, 1995). La possibilité qu'un excès de dopamine soit responsable à lui seul de l'ensemble des symptômes observés chez les schizophrènes s'avère de ce fait passablement réduite.

Des études récentes suggèrent que la présence d'un déséquilibre des voies dopaminergiques plutôt qu'un excès de dopamine pourrait expliquer de façon plus convaincante une partie importante de la symptomatologie associée à la schizophrénie. La version la plus récente de l'hypothèse dopaminergique, proposée par Weinberger (1987), stipule que les symptômes positifs résultent d'une augmentation de l'activité de la

dopamine dans les régions sous-corticales (hyperdopaminergie) alors que les symptômes négatifs sont associés à une diminution de l'activité de la dopamine dans le cortex préfrontal (hypodopaminergie). Plusieurs études sur la modélisation des symptômes de la schizophrénie chez l'animal supportent cette hypothèse (Jentsch Taylor & Roth, 1998; Jentsch, Taylor, Elsworth, Redmond & Roth, 1999; Jentsch & Roth, 1999).

La schizophrénie, comme la plupart des troubles mentaux, est considérée comme un désordre essentiellement humain. Peu de cas descriptifs de psychoses animales sont en effet répertoriés dans la littérature. Plusieurs méthodes existent toutefois afin de modéliser chez l'animal certains symptômes caractéristiques de cette pathologie. Ces modèles, par le biais de différentes méthodes, permettent d'induire une symptomatologie schizophréniforme chez l'animal et d'analyser les dysfonctions neurochimiques et neuroanatomiques associées à la maladie en vue de tester l'efficacité de nouveaux neuroleptiques. Lyon (1991) propose un regroupement des modèles animaux de la schizophrénie en cinq catégories: 1) les modèles pharmacologiques, basés sur l'administration de substances psychomimétiques agissant directement sur les mécanismes de la neurotransmission, 2) les modèles cérébro-lésionnels, basés sur la production de lésions expérimentales ou sur la stimulation de différentes régions cérébrales (e.g. hippocampe, aire tegmentale ventrale, nucleus accumbens et région périventriculaire) au cours de la période périnatale ou chez l'adulte, 3) les modèles génétiques et neurodéveloppementaux, provoquant l'apparition d'anomalies neurodéveloppementales associées à la schizophrénie chez le fœtus par la mutation de gènes particuliers, 4) les modèles comportementaux, tentant d'induire un déséquilibre au niveau de la transmission neurochimique par le biais de l'isolement social, et 5) les modèles basés sur l'asymétrie inter-hémisphérique, lesquels s'appuient sur le fait qu'un changement de dominance

hémisphérique serait présent chez une forte proportion de patients schizophrènes par rapport à l'état prémorbide, changement traduisant la présence d'une dysfonction cérébrale localisée dans l'hémisphère droit. L'utilisation de ces modèles permet d'établir des correspondances avec certains symptômes retrouvés chez les schizophrènes humains. Ces correspondances apparaissent plus manifestes lorsque l'analyse porte sur les éléments structuraux des comportements plutôt que sur le contenu spécifique des symptômes; le «contenu» des symptômes peut en effet varier, mais la «structure» inhérente aux productions anormales ou aux déficits comportementaux demeure la même (Lyon, 1991).

Parmi ces modèles animaux de la schizophrénie, les modèles pharmacologiques sont les plus utilisés. L'administration de drogues psychomimétiques, particulièrement celles qui agissent sur les systèmes dopaminergiques, semble en effet constituer l'une des méthodes les plus efficaces pour l'induction de psychopathologies chez l'humain et de comportements aberrants, potentiellement homologues, chez les animaux (Jentsch & Roth, 1999). Cette popularité est en majeure partie reliée à l'importance de l'hypothèse dopaminergique comme modèle explicatif de la schizophrénie, hypothèse qui a généré plusieurs études au cours des dernières années et qui a mené au développement de la majorité des neuroleptiques actuels.

La plupart des substances utilisées dans la modélisation, telles les amphétamines et la cocaïne, permettent d'établir des correspondances entre les symptômes positifs de la schizophrénie et certains comportements de l'animal traité (Sams-Dodd, 1998a). Ces substances permettent également d'induire une psychose paranoïde chez les humains suite à une administration à long terme et après une dose unique massive (Duncan, 1999). Cependant, elles ont une action beaucoup moins probante en ce qui a trait à l'induction de symptômes négatifs (Javitt & Zukin, 1991). L'utilisation d'antagonistes non compétitifs du

sous-type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) des récepteurs glutamatergiques, tels la kétamine et la phencyclidine (PCP), permet la modélisation des symptômes tant positifs que négatifs de la schizophrénie incluant la présence de dysfonctions cognitives (Javitt & Zukin, 1991). Des études récentes indiquent que le PCP semble être plus efficace que la kétamine pour reproduire une symptomatologie schizophréniforme (symptômes positifs et négatifs et déficits cognitifs) chez l'humain et l'animal et ce, particulièrement lorsqu'il est administré de façon répétée (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999).

Introduit initialement comme anesthésique, le PCP a été banni de la pratique médicale en 1965 en raison des symptômes anormaux ressentis par les patients suite à l'anesthésie. Ces symptômes incluaient entre autres des hallucinations, une excitation maniaque, un état similaire à l'ivresse et une agitation difficile à contrôler (Greifenstein, DeVault, Yoshitake & Gajewski, 1958). Par la suite, le PCP a généré un intérêt considérable au sein des chercheurs de par sa capacité à induire des effets comportementaux analogues au syndrome observé dans la schizophrénie de type paranoïde (Aniline & Pitts, 1982; Luby, Cohen, Rosenbaum, Gottlieb & Kelly, 1959). L'administration d'une dose unique de PCP induit un état temporaire de psychose (Javitt & Zukin, 1991), alors que l'utilisation répétée de cette drogue entraîne l'apparition d'une symptomatologie schizophréniforme plus persistante, incluant la présence de symptômes positifs et de symptômes négatifs (voir Jentsch & Roth, 1999 pour une recension des écrits). L'exposition prolongée au PCP chez l'humain entraîne également l'apparition de dysfonctions cognitives semblables à celles qui découlent d'atteintes au lobe frontal et qu'on retrouve chez les schizophrènes: une faible performance au Wisconsin Card Sorting Test, des déficits mnésiques variés (rappel différé, rappel libre et reconnaissance) ainsi qu'une altération de la fluidité verbale (Krystal et al., 1994; Malhotra et al., 1996). En plus de reproduire certains des symptômes de la

schizophrénie chez les humains normaux, le PCP peut également exacerber les symptômes de la schizophrénie chez les patients souffrant de la maladie (Luby et al., 1959), précipiter un épisode psychotique chez les schizophrènes (Itil, Keskiner, Kiremitci & Holden, 1967) et déclencher l'apparition d'un syndrome ressemblant à la schizophrénie (long-lasting schizophrenia-like syndrome) chez des individus susceptibles de développer la maladie mais n'étant pas encore diagnostiqués (Analine & Pitts, 1982). Ces observations ont amené plusieurs chercheurs à croire que les pathologies comportementales présentes chez les schizophrènes et les individus intoxiqués au PCP seraient causées par des dysfonctions neurochimiques communes (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999; Luby et al., 1959).

Le modèle PCP est fondé sur l'hypothèse d'une interaction entre la dopamine et le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central, aux niveaux cortical et sous-cortical. Les neurones dopaminergiques forment trois principaux systèmes: 1) le système mésocortical, partant de l'aire tegmentale ventrale et se rendant à différentes régions du cortex frontal, 2) le système nigrostriatal, partant de la substance noire (pars compacta) et innervant le striatum dorsal (noyau caudé et putamen) et 3) le système mésolimbique, originant de l'aire tegmentale ventrale et innervant le striatum ventral (nucleus accumbens), le tubercule olfactif et différentes parties du système limbique (Valonne, Picetti & Borrelli, 2000). Les neurones glutamatergiques forment pour leur part une projection importante partant du cortex et se rendant au striatum. Par le biais de cette projection, le cortex préfrontal participe à la régulation des systèmes dopaminergiques mésolimbique et nigrostriatal (Thornberg & Saklad, 1996). Le PCP agirait donc à deux niveaux, expliquant en partie la présence de symptômes positifs et négatifs associés à la schizophrénie. D'une part, en bloquant les récepteurs glutamatergiques NMDA, le PCP

entraînerait une diminution de l'activité du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, contribuant ainsi indirectement à une augmentation de l'activité dopaminergique dans les régions mésolimbique et nigrostriatale. L'augmentation de l'activité dopaminergique dans ces régions serait responsable de l'apparition de certains symptômes positifs. D'autre part, la diminution de l'activité glutamatergique provoquée par le PCP entraînerait simultanément l'inhibition de l'activité dopaminergique dans la région mésocorticale (Byne, Kemether, Jones, Haroutunian & Davis, 1999) et par le fait même, une diminution de la transmission de la dopamine au cortex préfrontal et à d'autres régions corticales. La diminution de l'activité dopaminergique dans ces régions serait responsable de l'apparition de certains symptômes négatifs, particulièrement du syndrome d'«hypofrontalité», qui se manifeste par des déficits cognitifs et des troubles associés à la planification des actions (Jentsch & Roth, 1999).

En plus d'induire une symptomatologie remarquablement similaire à la schizophrénie chez les humains (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999; Luby et al., 1959), le PCP permet d'engendrer l'apparition de comportements schizophréniformes chez les animaux (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999). Deux modes d'administration sont habituellement utilisés dans la modélisation animale des symptômes de la schizophrénie par le biais de cette drogue: le mode d'administration unique, consistant à injecter une seule dose massive de PCP, et le mode d'administration répété, consistant à administrer quotidiennement une série d'injections sous-chroniques, à raison d'une ou deux doses par jour (Jentsch & Roth, 1999). Ces deux modes d'administration permettent de modéliser certains symptômes de la schizophrénie chez l'animal bien qu'ils produisent des effets très différents (Jentsch & Roth, 1999).

L'administration d'une dose unique de PCP permet essentiellement d'induire l'apparition de symptômes positifs de la schizophrénie, associés à une hyperactivité dopaminergique au niveau sous-cortical (Jentsch & Roth, 1999). Chez le rat, elle entraîne une augmentation temporaire de l'activité locomotrice (Adams & Moghaddam, 1998; McCullough & Salamone, 1992), une réduction des interactions sociales (Sams-Dodd, 1996), une baisse temporaire de la motivation (Hoehn-Saric, McLeod & Glowa, 1991; Stevens, Shapiro & White, 1997) et une altération des fonctions cognitives associées aux cortex temporal (Fraser, Fisher, Cooke, Thompson & Stone, 1997; Heale & Harley, 1990) et frontal (Jentsch & Roth, 1999).

L'administration répétée de PCP permet, pour sa part, d'induire des dysfonctions davantage compatibles avec l'ensemble des symptômes (positifs et négatifs) présents chez les schizophrènes. Chez le rat, elle entraîne une augmentation de la locomotion en réaction au stress ou aux amphétamines (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch et al., 1998) et une diminution des interactions sociales (Sams-Dodd, 1996; Sams-Dodd, 1998b). Ce mode d'administration permet également d'induire des déficits cognitifs persistants attribuables aux dysfonctions frontales retrouvées chez la population schizophrène. De plus, ces déficits apparaissent corrélés à une sous-utilisation de la dopamine dans le cortex préfrontal (Jentsch et al., 1999; Jentsch & Roth, 1999). Par exemple, l'administration répétée de PCP chez le rat entraîne des déficits de mémoire de travail spatiale lors de tâches d'alternance telles le labyrinthe en T avec délais (Jentsch et al., 1997a; Jentsch et al., 1997b; Jentsch et al., 1998; Jentsch & Roth, 1999). Elle entraîne également une réduction permanente de la transmission de la dopamine dans le cortex préfrontal (particulièrement dans le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex prélimbique) chez le singe, laquelle est associée à une diminution de la performance à une tâche sensible aux dysfonctions frontostriatales, la

tâche de recherche d'objet avec détour (object retrieval/detour task) (Jenstch et al., 1999). En plus d'entraîner une hypoactivité dopaminergique dans le cortex préfrontal, l'administration répétée de PCP provoque une augmentation de l'activité dopaminergique sous-corticale qui se traduit dans le comportement de l'animal par une hyperlocomotion tel que mentionné plus haut (Jentsch et al., 1998).

À l'heure actuelle, l'administration répétée de PCP, de par sa capacité à induire une hypoactivité dopaminergique corticale (associée aux symptômes négatifs) et une hyperactivité sous-corticale (associée aux symptômes positifs), semble constituer une méthode de prédilection dans l'étude des mécanismes neurochimiques qui sous-tendent certaines pathologies comportementales associées à la schizophrénie, particulièrement au niveau des altérations de la transmission dopaminergique. L'établissement de correspondances entre les comportements observés chez les animaux et les symptômes présents chez les schizophrènes et la corrélation avec les indices neurochimiques recueillis permettront éventuellement de développer des neuroleptiques contrôlant de façon plus efficace l'ensemble des symptômes associés à la schizophrénie.

En s'insérant dans cette problématique, le présent projet de recherche se propose d'étudier les effets comportementaux et cognitifs de l'administration répétée de PCP chez le rat. Pour ce faire, la procédure d'injection sous-chronique mise au point par Jentsch et al. (1997b) est utilisée. Plus précisément, des rats soumis à une injection quotidienne de PCP pendant 15 jours sont comparés à des rats recevant une injection quotidienne de solution saline dans une série de tâches comportementales et cognitives destinées à mesurer la mémoire, la coordination motrice, le comportement ambulateur, la néophobie environnementale et alimentaire ainsi que l'organisation des séquences motrices lors de situations de toilettage. L'ensemble de la recherche est exposé sous forme de deux études

distinctes, l'étude sur la capacité à organiser des séquences motrices lors de situations induites de toilettage faisant l'objet d'une présentation séparée.

MARIE-CLAUDE AUDET

**EFFETS COMPORTEMENTAUX ET COGNITIFS DE LA PHENCYCLIDINE
(PCP) CHEZ LE RAT**

Article
présenté
à la Faculté des études supérieures
de l'Université Laval
pour l'obtention
du grade de maître ès arts (M.A.)

École de Psychologie
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL

DÉCEMBRE 2000

Résumé

L'administration répétée de phencyclidine (PCP) permet de modéliser les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie chez l'animal. Des études récentes démontrent que l'injection sous-chronique de PCP chez l'animal entraîne une diminution de l'utilisation de la dopamine dans le cortex préfrontal, associée à l'apparition de déficits cognitifs permanents communément attribués à une dysfonction frontale, modélisant ainsi les symptômes typiques du syndrome d'hypofrontalité associé à la schizophrénie (Jentsch et al., 1997b). La présente recherche se propose de vérifier les effets du PCP sur la mémoire, la coordination motrice, le comportement ambulateur et la néophobie environnementale et alimentaire chez les rats afin de distinguer les systèmes dopaminergiques atteints par l'administration répétée de cette drogue. Les résultats obtenus indiquent que l'exposition prolongée au PCP provoque une altération de la mémoire de référence, une perturbation de la mémoire de travail dans le labyrinthe radial mais pas dans le labyrinthe en T, ainsi qu'une diminution de l'exploration horizontale.

Effets comportementaux et cognitifs de la phencyclidine (PCP) chez le rat

La schizophrénie est un trouble mental sévère dont les critères diagnostiques en font une psychopathologie exclusivement humaine. Cependant, il est possible de modéliser chez l'animal certains symptômes caractéristiques de cette maladie. Les modèles les plus communs et les plus efficaces sont basés sur l'administration de drogues psychomimétiques exerçant une action sur les systèmes dopaminergiques (Jentsch & Roth, 1999; Lyon, 1991). Des études récentes démontrent qu'une drogue particulière, la phencyclidine (PCP), permet d'induire une symptomatologie schizophréniforme comportant à la fois les symptômes positifs et négatifs de la maladie incluant la présence de déficits cognitifs (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch et Roth, 1999). L'administration répétée de PCP entraîne notamment une augmentation de la locomotion en réaction au stress ou aux amphétamines (Javitt & Zukin, 1991, Jentsch et al., 1998) et des déficits cognitifs persistants attribuables aux dysfonctions frontales retrouvées chez la population schizophrène. Par exemple, elle provoque des déficits de mémoire de travail lors de tâches d'alternance telles le labyrinthe en T avec délais (Jentsch et al., 1997b) et une diminution de la performance dans une tâche de recherche d'objet avec détour chez le singe (object retrieval/detour task) (Jentsch et al., 1999). Ces déficits apparaissent de plus associés à une réduction permanente de la transmission de la dopamine dans le cortex préfrontal (Jentsch et al., 1999), laquelle serait possiblement reliée à une hyperactivité de la dopamine dans les régions sous-corticales (Jentsch et al., 1998). Cette hyperdopaminergie sous-corticale se traduit par les comportements d'hyperlocomotion mentionnés plus haut (Jentsch et al., 1998).

Problématique

En tenant compte de cette problématique, la présente recherche se propose de vérifier les effets du PCP sur la mémoire de travail spatiale lors d'une tâche d'alternance, le labyrinthe

en T (Jentsch et al., 1997b), et sur d'autres fonctions cognitives et motrices telles la mémoire de référence, la coordination motrice, le comportement ambulateur et la néophobie environnementale et alimentaire, afin de distinguer les systèmes dopaminergiques affectés par l'administration répétée de cette drogue. Plus précisément, des rats soumis à une injection quotidienne de PCP pendant 15 jours sont comparés à un groupe contrôle recevant une injection quotidienne de solution saline lors d'une série de tâches comportementales et cognitives. Ces tâches sont: 1) le labyrinthe en T, tâche similaire à celle utilisée par Jentsch et al. (1997b), 2) la version Mémoire de travail-Mémoire de référence du labyrinthe radial (Packard & White, 1990) et 3) le test de néophobie environnementale et alimentaire dans l'open field. Une tâche destinée à mettre en évidence les troubles possibles de coordination motrice produits par le PCP, le rotarod, est également utilisée. Afin de vérifier si l'administration répétée de PCP entraîne des déficits durables dans le labyrinthe en T avec délais, dans l'open field et dans la tâche du rotarod, la moitié des rats est testée 48 heures après la dernière injection (groupes PCP-2 et SAL-2) et l'autre moitié, sept jours après la dernière injection (groupes PCP-7 et SAL-7). Les hypothèses émises quant à la performance de ces groupes aux différentes tâches varient selon les structures affectées par l'administration sous-chronique de PCP.

Labyrinthe en T

Le labyrinthe en T est une tâche d'alternance faisant appel à la mémoire de travail spatiale. Une étude menée par Jentsch et al. (1997b) démontre que l'administration répétée de PCP engendre l'apparition de déficits cognitifs similaires au syndrome d'hypofrontalité présent chez les schizophrènes. En effet, la performance de rats soumis à l'injection sous-chronique de PCP est déficitaire dans le labyrinthe en T avec délais et les déficits observés sont corrélés avec une altération du système dopaminergique mésocortical. En se basant

sur les résultats obtenus par Jentsch et al. (1997b), la performance des quatre groupes de la présente étude (PCP-2, SAL-2, PCP-7 et SAL-7) ne devrait pas différer lors de l'administration du test sans délai et la performance devrait diminuer chez tous les groupes en fonction de l'augmentation du délai. Cependant, le groupe PCP-2 devrait commettre plus d'erreurs lors des essais avec délais comparativement au groupe SAL-2, témoignant d'une altération du système dopaminergique mésocortical par l'administration répétée de PCP. De plus, si le PCP produit une lésion fonctionnelle et permanente de ce système, le groupe PCP-7 devrait également produire plus d'erreurs que le groupe SAL-7 lors des essais avec délais.

Labyrinthe radial

La version du labyrinthe radial utilisée par Packard & White (1990) permet d'évaluer la mémoire de référence et la mémoire de travail spatiale. Des études démontrent que la formation hippocampique et le nucleus accumbens sont impliqués dans la mémoire de travail spatiale. L'ablation bilatérale de la formation hippocampique détériore en effet la performance et l'apprentissage associés à ce type de mémoire dans le labyrinthe radial, ainsi que la récupération de la performance un mois après les essais d'acquisition (Li, Matsumoto & Watanabe, 1999). Des lésions à l'enveloppe du nucleus accumbens (shell) provoquent elles aussi une détérioration de la mémoire de travail spatiale dans cette tâche (Gal, Joel, Gusak, Feldon & Weiner, 1997). Par ailleurs, le striatum dorsal (noyau caudé) semble être impliqué dans la mémoire de référence mais non dans la mémoire de travail spatiale (Packard & White, 1990). Des rats lésés bilatéralement au noyau caudé apprennent à entrer dans chacun des couloirs appâtés seulement une fois par essai (mémoire de travail spatiale) alors qu'ils sont sévèrement déficitaires lorsqu'il s'agit d'apprendre à éviter d'entrer dans les couloirs qui ne sont jamais appâtés (mémoire de référence) (Packard &

White, 1990). D'après ces différents résultats, si l'administration répétée de PCP affecte l'hippocampe ou le nucleus accumbens, les erreurs de mémoire de travail dans le labyrinthe radial devraient augmenter chez les rats PCP. Par contre, si l'administration répétée de PCP affecte le striatum dorsal (noyau caudé), les erreurs de mémoire de référence devraient augmenter dans cette tâche chez les rats PCP.

Rotarod

Le rotarod permet d'évaluer la coordination motrice chez les rats. Une étude menée par Steinpreis, Anders, Branda et Kruschel (1999) indique que l'administration d'une dose massive de PCP (6.0 mg/kg et 4.0 mg/kg) provoque une détérioration sévère de la performance au rotarod chez le rat lorsque le test est administré cinq minutes après l'injection de la drogue. Vingt-quatre heures après l'injection, aucun effet résiduel du PCP n'est observé sur la performance à cette tâche. En se basant sur ces résultats, si l'administration répétée de PCP engendre un syndrome d'hypofrontalité généralisé aux fonctions motrices, la performance au rotarod devrait diminuer chez le groupe PCP-2. De plus, si les effets du PCP sont permanents, une diminution semblable de la performance devrait s'observer chez le groupe PCP-7. Par contre, si l'administration répétée de PCP affecte spécifiquement les fonctions cognitives, la performance des quatre groupes de la présente étude (PCP-2, SAL-2, PCP-7 et Sal-7) ne devrait pas différer.

Open field

Le test de l'open field permet d'évaluer les comportements ambulatoires ainsi que la néophobie environnementale et alimentaire. La compilation du nombre total de carrés traversés dans l'open field représente une mesure de l'activité locomotrice (exploration horizontale). Des études ont démontré que des lésions de l'hippocampe (subiculum ventral) entraînent une diminution de l'activité locomotrice (Burns, Annett, Kelley, Everitt

& Robbins, 1996) et que la stimulation de l'hippocampe par l'infusion de NMDA provoque une augmentation de cette activité (Bardgett & Henry, 1999). L'augmentation de l'activité locomotrice par l'administration de NMDA dans l'hippocampe ventral est par ailleurs bloquée par l'administration systémique d'halopéridol, un antagoniste des récepteurs D2 et de SCH 23390, un antagoniste des récepteurs D1, suggérant ainsi que l'augmentation de l'activité dans l'hippocampe ventral a un effet considérable sur l'activité locomotrice et que cet effet requiert à la fois la contribution des récepteurs D1 et D2 (Bardgett & Henry, 1999). À l'inverse, des lésions du nucleus accumbens augmentent l'activité locomotrice alors que des lésions du cortex préfrontal n'affectent pas cette activité (Burns et al., 1996).

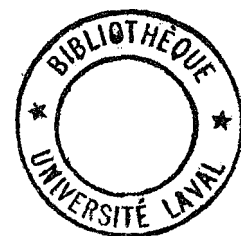
L'exploration verticale s'évalue par la fréquence de redressements verticaux exécutés par l'animal dans l'open field. Des études démontrent que des rats lésés à l'hippocampe exécutent un nombre moins élevé de redressements verticaux (Burns et al., 1996; Harley & Martin, 1999). Par ailleurs, des lésions du nucleus accumbens ou du cortex préfrontal ne produisent aucun effet sur la fréquence de ce comportement (Burns et al., 1996).

Les comportements liés à la néophobie alimentaire s'évaluent par la latence d'approche de la nourriture et par le temps passé à consommer un nouvel aliment. Des lésions à l'amygdale entraînent une diminution de la néophobie alimentaire en augmentant la période de temps passée à consommer la nourriture nouvelle (Burns et al., 1996; Mellanby, Oliva, Peniket & Nicholls, 1999). Cette réduction de la néophobie semble par ailleurs spécifiquement reliée aux comportements appétitifs (Mellanby et al., 1999).

Certains résultats indiquent que la latence de consommation de la nourriture nouvelle n'est pas affectée suite à cette lésion (Burns et al., 1996) alors que d'autres démontrent que cette latence s'avère plus courte (Mellanby et al., 1999). Par ailleurs, des dommages au nucleus accumbens atténuent également la néophobie alimentaire alors que des dommages au

cortex préfrontal affectent seulement le choix initial de la nourriture et les mesures de latence, les rats lésés à cette région du cortex consommant d'abord la nouvelle nourriture et présentant une latence plus longue pour consommer la nourriture connue (Burns et al., 1996). Des résultats divergents sont observés quant aux effets des lésions hippocampiques. En effet, Burns et al. (1996) observent que des lésions de l'hippocampe (subiculum ventral) entraînent une diminution de la néophobie alimentaire sans toutefois affecter la latence de consommation, alors que Mellanby et al. (1999) observent que des rats lésés à l'hippocampe présentent une néophobie normale face à la nouvelle nourriture.

Le test d'open field permet donc de mettre en contraste les dysfonctions associées à trois composantes spécifiques du système dopaminergique mésolimbique: l'hippocampe, le nucleus accumbens et le cortex préfrontal. En se basant sur ces différents résultats, si l'administration répétée de PCP affecte l'hippocampe, les effets suivants devraient s'observer chez le groupe PCP-2 comparativement au groupe SAL-2: 1) réduction de l'exploration horizontale (diminution du nombre total de carrés traversés dans l'open field), 2) réduction de l'exploration verticale (diminution du nombre de redressements verticaux) et 3) réduction de la néophobie alimentaire (augmentation du temps passé à consommer la nouvelle nourriture) (Burns et al., 1996) ou néophobie alimentaire normale (Mellanby et al., 1999). Si l'administration répétée de PCP affecte le nucleus accumbens, les effets suivants sont attendus chez le groupe PCP-2: 1) augmentation de l'exploration horizontale (augmentation du nombre total de carrés traversés), 2) exploration verticale normale et 3) réduction de la néophobie alimentaire. Finalement, si l'administration répétée de PCP affecte le cortex préfrontal, les groupes PCP-2 et SAL-2 ne devraient pas différer quant à l'exploration horizontale et verticale. Cependant, le groupe PCP-2 devrait consommer la nouvelle nourriture plus tôt que le groupe SAL-2. Si l'administration répétée de PCP



produit une altération fonctionnelle permanente de l'une ou l'autre de ces structures, les groupes PCP-7 et SAL-7 devraient présenter les mêmes différences comportementales que les groupes PCP-2 et SAL-2 dans le test d'open field.

Afin de résumer les hypothèses postulées quant à la performance des groupes aux différentes tâches, hypothèses qui varient selon les structures affectées par l'administration sous-chronique de PCP, un sommaire récapitulatif est présenté dans le Tableau 1. Il est à noter que pour le labyrinthe en T et le labyrinthe radial, les différences attendues entre les groupes se situent au niveau de la performance alors que pour le test d'open field, elles se situent au niveau de la fréquence de divers comportements.

Tableau 1 – Performances attendues aux différentes tâches selon les structures affectées par l'administration répétée de PCP et de solution saline.

	Cortex préfrontal	Hippocampe	Noyau accumbens	Noyau caudé	Amygdale
Labyrinthe en T	PCP < SAL	---	---	---	---
Labyrinthe radial	---	PCP < SAL	PCP < SAL	---	---
Mémoire de travail spatiale					
Labyrinthe radial	---	---	---	PCP < SAL	---
Mémoire de référence					
Open field	PCP = SAL	PCP < SAL	PCP > SAL	---	---
Exploration horizontale					
Open field	PCP = SAL	PCP < SAL	PCP = SAL	---	---
Exploration verticale					
Open field	PCP consomme d'abord la nourriture nouvelle	PCP < SAL (Burns et al., 1996) ou PCP = SAL (Mellanby et al., 1999)	PCP < SAL	---	PCP < SAL
Néophobie alimentaire					

Méthode

Sujets

Trente-deux rats mâles de souche Long-Evans, expérimentalement naïfs et pesant 180 à 220 g à leur arrivée au laboratoire, sont logés dans des cages individuelles avant et pendant l'étude. Ils sont soumis à une photopériode 12h-12h, les tests étant administrés durant la phase diurne. L'accès à l'eau est libre. Puisqu'un renforçateur alimentaire est utilisé dans les tâches cognitives, la portion quotidienne de nourriture est contrôlée afin de maintenir chaque rat à approximativement 85% de son poids normal.

Matériel

Les appareils utilisés pour mesurer la mémoire, la coordination motrice, le comportement ambulateur et la néophobie environnementale et alimentaire chez les rats sont le labyrinthe en T, le labyrinthe radial, le rotarod et l'open field.

Le labyrinthe en T (Annexe A) comprend un compartiment de départ, un couloir central et deux couloirs latéraux placés perpendiculairement au bout du couloir central. Les murs de chacun des couloirs, d'une hauteur de 30 cm, sont faits de Plexiglas opaque. Trois portes à guillotine permettent de contrôler l'accès au couloir central et aux deux couloirs latéraux. Une mangeoire placée à l'extrémité de chaque couloir latéral sert de réceptacle pour les renforçateurs alimentaires.

Le labyrinthe radial (Annexe B) est fait de contre-plaqué peint en gris, fixé sur une base à 60 cm du sol. Il se compose d'une plate-forme centrale octogonale entourée d'un mur muni de huit portes à guillotine. Chaque porte donne sur un couloir qui comporte un puits d'alimentation dans sa portion distale par rapport à la plate-forme. Pour éviter que l'expérimentateur ne soit utilisé comme repère durant les tests, il est dissimulé derrière un paravent et actionne les portes à guillotine à distance grâce à un système de filage. Une

caméra reliée à un moniteur en circuit fermé permet d'observer les comportements des rats. Le labyrinthe est situé dans une pièce offrant de multiples repères visuels (e.g. évier, porte, paravent noir, affiche) et chacun de ces repères peut être vu à partir de plusieurs couloirs différents, permettant à l'animal de localiser la position relative des couloirs.

Le rotarod comprend un cylindre rotatif (diamètre: 5 cm; largeur: 30 cm) suspendu à l'intérieur d'une boîte formée de quatre murs de contre-plaqué peints en noir. Le mur avant a une hauteur de 16 cm tandis que les murs latéraux et arrière ont une hauteur de 37 cm. Le cylindre est relié à un moteur DC à vitesse variable (Fisher Scientique, 115 V, 0,33 A) par des engrenages et une courroie de transmission. Il est situé au-dessus d'un bassin d'eau placé à une distance de 65 cm servant à amortir la chute éventuelle des rats. L'eau constitue également un stimulus aversif qui motive l'animal à maintenir son équilibre sur le cylindre.

L'open field consiste en une boîte ouverte de 100 x 100 cm dont le plancher est divisé en 25 carrés égaux. Les murs, d'une hauteur de 30 cm, sont en Plexiglas opaque.

Procédure

La période d'expérimentation s'échelonne sur 21 ou 26 jours et se divise en trois étapes. Au cours de l'étape pré-injection (Jours 1 à 5), les rats sont familiarisés avec le labyrinthe en T, le labyrinthe radial et le rotarod et reçoivent un entraînement au labyrinthe en T sans délai. À la fin des tests du Jour 5, l'administration du PCP ou de la solution saline débute. La répartition des rats dans chacun des groupes (PCP et Saline) s'effectue à partir de leur performance dans le labyrinthe en T lors de l'entraînement sans délai administré pendant les Jours 2 à 5. Des sous-groupes sont ultérieurement formés en fonction des moments déterminés pour le jour de test post-injection, soit PCP-2 et SAL-2 pour les rats testés 48 heures après la dernière injection et PCP-7 et SAL-7 pour les rats testés sept jours après la

dernière injection. Pendant 15 jours consécutifs, les rats appartenant aux groupes PCP (n=16) reçoivent une dose de 10 ml/kg d'une solution d'hydrochlorate de phencyclidine (ratio de 1 mg de PCP par 100 ml de NaCl à 0,9%) sous la forme d'injections intrapéritonéales (i.p.) à toutes les 24 heures. Pour fins de contrôle expérimental, les rats appartenant aux groupes Saline (n=16) sont injectés avec une quantité équivalente de véhicule (solution saline stérile). Au cours de cette deuxième étape correspondant à la phase d'injection (Jours 6 à 20), les rats sont également soumis à des sessions expérimentales quotidiennes comprenant la suite de l'entraînement au labyrinthe en T sans délai et l'apprentissage du labyrinthe radial. L'administration des substances (PCP et saline) s'effectue à heure fixe, suite à la passation des deux tests de la journée. La troisième et dernière étape de l'expérience se tient au Jour 21, soit 48 heures après la dernière injection, pour les groupes SAL-2 et PCP-2 et au Jour 26, soit sept jours après la dernière injection, pour les groupes SAL-7 et PCP-7. Au cours de cette journée unique de test post-injection, les rats sont soumis au labyrinthe en T avec délai, au rotarod et à un test de néophobie environnementale et alimentaire dans l'open field. Le matin suivant ce dernier jour de test (Jour 22 ou Jour 27), chaque rat est sacrifié et le cerveau est prélevé. Des analyses histochimiques comparatives sont réalisées sur ces cerveaux en vue de déterminer les niveaux de récepteurs de dopamine (D1, D2 et D3) à l'intérieur de cinq régions cérébrales: le cortex préfrontal dorsolatéral, le striatum dorsolatéral et dorsomédian et deux parties du nucleus accumbens (partie centrale et enveloppe). Ces analyses sont réalisées au Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL). Puisqu'elles ne sont pas terminées à l'heure actuelle, ces analyses ne seront pas rapportées dans le présent ouvrage.

Labyrinthe en T.

Le labyrinthe en T est une tâche d'alternance faisant appel à la mémoire de travail. Au Jour 1, les rats sont familiarisés avec le labyrinthe pour une période de 10 minutes. À ce moment, les trois portes à guillotine sont ouvertes (compartiment de départ et couloirs latéraux) et des boulettes de nourriture (Noyes Precision Food Pellets 45 mg) sont placées sur le plancher du labyrinthe. Du Jour 2 au Jour 20, soit durant les quatre jours précédant le début des injections (Jours 2 à 5) et durant les 15 jours d'injection (Jours 6 à 20), les rats sont quotidiennement soumis à une session d'entraînement sans délai comportant cinq essais séparés par un intervalle de 3 à 4 minutes. Chaque essai comprend deux étapes, l'échantillonnage et le choix. Au cours de la phase d'échantillonnage, l'expérimentateur ouvre un seul des deux couloirs latéraux, préalablement déterminé à partir des séries aléatoires de Gellerman, puis permet à l'animal d'accéder au couloir central. La tâche du rat consiste à se rendre au bout du couloir ouvert pour y consommer la nourriture. Ensuite, il est ramené dans le compartiment de départ pour procéder au choix. Cette fois, les deux couloirs latéraux sont ouverts et, pour réussir, le rat doit choisir le couloir latéral opposé à celui visité au cours de l'échantillonnage. Quarante-huit heures après la dernière injection (Jour 21) pour les groupes PCP-2 et SAL-2 et sept jours après la dernière injection (Jour 26) pour les groupes PCP-7 et SAL-7, les rats sont soumis à la phase de test au cours de laquelle un délai de 0, 30 ou 120 secondes est introduit entre l'étape d'échantillonnage et celle du choix. Les rats sont à ce moment soumis à une session unique de 30 essais, soit 10 essais administrés pour chacun des trois délais. Les délais sont augmentés de façon croissante, les rats étant d'abord soumis à une série de 10 essais à 0 s, suivie d'une série de 10 essais à 30 s, etc.

Labyrinthe radial.

La tâche du labyrinthe radial permet de mesurer la mémoire de travail et la mémoire de référence chez les rats. Au cours des Jours 1 à 5, chaque rat est quotidiennement familiarisé avec le labyrinthe pour une période de 10 minutes. Au Jour 1, des boulettes de nourriture sont placées sur le plancher de la plate-forme centrale et de quatre des huit couloirs ainsi que dans les puits d'alimentation de chacun de ces couloirs. Le rat est d'abord placé sur la plate-forme centrale puis, les portes attendant aux huit couloirs sont ouvertes et le rat peut explorer l'ensemble du labyrinthe. Pendant les Jours 2 à 5, la quantité de boulettes de nourriture disponibles diminue graduellement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus qu'un seul renforçateur dissimulé dans le puits d'alimentation au bout des quatre couloirs désignés. Au cours des Jours 6 à 20, les rats sont quotidiennement soumis à l'apprentissage de la tâche. La procédure utilisée correspond à la version Mémoire de travail - Mémoire de référence de Packard & White (1990). Une boulette de nourriture est déposée dans les puits d'alimentation de quatre des huit couloirs qui sont toujours les mêmes d'un essai à l'autre. Ces couloirs sont les mêmes que ceux utilisés lors de la familiarisation à la tâche précédant le début des injections. Le rat est placé sur la plate-forme centrale et les huit portes attendant aux couloirs sont ouvertes. Le rat doit apprendre à ne visiter que les couloirs qui contiennent toujours la nourriture d'un essai à l'autre. Une erreur de mémoire de travail est enregistrée si le rat retourne dans un couloir qu'il a déjà visité durant l'essai en cours et une erreur de mémoire de référence est enregistrée s'il visite un couloir qui n'est jamais appâté. Un essai se termine lorsque l'un des trois critères suivants est atteint: 1) le rat a consommé les boulettes de nourriture de chacun des quatre couloirs appâtés, 2) le rat a effectué 16 visites de couloirs ou 3) 20 minutes se sont écoulées à partir de l'ouverture des portes.

Rotarod.

Le rotarod sert à mesurer la coordination motrice chez les rats. La familiarisation se déroule au cours des Jours 1 et 2. Une session quotidienne comprend cinq essais séparés par un intervalle de 30 secondes. Le rat est placé sur le cylindre rotatif et doit s'y maintenir pendant une période de 120 secondes. Toute chute entraîne une immersion dans le bassin d'eau situé 65 cm plus bas. Au Jour 1, le cylindre rotatif est immobile alors qu'au Jour 2, il tourne à une vitesse de 3 rpm. Au cours des Jours 21 (groupes PCP-2 et SAL-2) et 26 (groupes PCP-7 et SAL-7), soit 48 heures et 7 jours après la dernière injection, les rats sont soumis à nouveau au rotarod. Cette fois, chaque rat est soumis à une session comportant cinq essais séparés par un intervalle de 3 à 4 minutes et la vitesse du cylindre rotatif est augmentée à 20 rpm. La performance à cette tâche est évaluée en fonction du pourcentage d'essais réussis et de la latence de chute (en s). Lors des essais réussis, la latence maximale de 120 secondes est enregistrée.

Open field.

Le test de l'open field permet de mesurer les comportements ambulatoires, de même que la néophobie environnementale et alimentaire chez les rats. Au cours des Jours 21 et 26, soit 48 heures (groupes PCP-2 et SAL-2) et 7 jours (groupes PCP-7 et SAL-7) suivant la dernière injection, un aliment familier (biscuit pour rongeurs) et un aliment nouveau (morceau de fromage) sont placés côte-à-côte dans le carré central de l'open field. Le rat est introduit dans l'open field face au coin inférieur gauche de l'appareil et ses comportements sont notés pour une période de 10 minutes. Les mesures reliées à la néophobie environnementale sont le nombre de carrés totaux traversés (exploration horizontale), le nombre de redressements sur les pattes arrières (exploration verticale) et le pourcentage de carrés centraux traversés (indice de peur face à un nouvel environnement).

Le nombre de carrés centraux et le nombre de carrés périphériques ont d'abord été compilés séparément afin d'établir le pourcentage de carrés centraux représentant l'indice de peur.

Les mesures reliées à la néophobie alimentaire comprennent la durée totale de consommation de chaque aliment (en s) et le pourcentage du poids total consommé de chaque aliment (en g).

Résultats

Labyrinthe en T

Les rats étaient assignés à l'un des quatre groupes (PCP-2, SAL-2, PCP-7, SAL-7) en fonction de leur performance dans le labyrinthe en T lors des quatre sessions d'entraînement sans délai administrées avant le début des injections (Jours 2 à 5). Durant ces quatre sessions, les groupes PCP-2, SAL-2 et PCP-7 obtiennent un pourcentage moyen de réussites de 88.8% et le groupe SAL-7, un pourcentage moyen très similaire de 89.4%. Les 15 jours d'injection (Jours 6 à 20) constituent la suite de l'entraînement au labyrinthe en T sans délai. La Figure 1A regroupe les données obtenues chez les quatre groupes par bloc de 15 essais, chaque bloc représentant trois jours de test consécutifs. Les pourcentages moyens de réussites varient très peu d'un bloc d'essais à l'autre et se situent entre 89 et 98%. Une ANOVA Traitement (PCP/Saline) x Jour du test post-injection (2/7) x Bloc (1 à 5) avec mesures répétées sur le dernier facteur indique que les facteurs Traitement, $F(1, 28) = 0.73$, Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 1.64$, et Bloc, $F(4, 112) = 1.19$, ne sont pas significatifs. Les interactions doubles Traitement x Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 0.02$, Jour du test post-injection x Bloc, $F(4, 112) = 0.40$, et Traitement x Bloc, $F(4, 112) = 1.84$, sont elles aussi non significatives. Par conséquent, lorsqu'il n'y a aucun délai entre l'étape d'échantillonnage et l'étape de choix, les performances ne diffèrent pas

significativement entre les quatre groupes et elles demeurent stables d'un bloc d'essais à l'autre.

Les données obtenues lors du test post-injection avec délai (Jour 21 pour les groupes PCP-2 et SAL-2 et Jour 26 pour les groupes PCP-7 et SAL-7) sont illustrées dans la Figure 1B. L'introduction d'un délai entre l'étape d'échantillonnage et l'étape de choix entraîne une diminution de la performance par comparaison avec le délai de 0 sec, diminution qui semble s'accroître avec l'allongement du délai. Une ANOVA Traitement x Jour du test post-injection x Délai avec mesures répétées sur le dernier facteur indique que les groupes ne présentent pas de différence entre eux, les facteurs Traitement, $F(1, 28) = 0.32$, et Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 4.05$, ainsi que l'interaction Traitement x Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 0.52$, n'étant pas significatifs. Le facteur Délai, $F(2, 56) = 32.47$ $p < .001$, est significatif tandis que ses interactions avec les autres facteurs ne le sont pas: Traitement x Délai, $F(2, 56) = 0.47$; Jour du test post-injection x Délai, $F(2, 56) = 0.98$; Traitement x Jour du test post-injection x Délai, $F(2, 56) = 0.07$. Un test de Newman-Keuls ($p < .01$) indique que le pourcentage de réussites est significativement supérieur à 0 qu'à 30 sec, et à 30 qu'à 120 sec. L'ajout d'un délai entre l'échantillonnage et le choix entraîne donc une dégradation de la performance dans le labyrinthe en T qui est proportionnelle à l'allongement du délai. Cependant, l'absence de différence entre les groupes PCP et Saline, différence qui aurait dû être observée indépendamment de la durée du sevrage (PCP-2 ou PCP-7) précédant le test post-injection, n'est pas conforme au syndrome d'hypofrontalité mis en évidence par Jentsch et al. (1997b) dans une tâche similaire de labyrinthe en T avec délais.

Labyrinthe radial

L'apprentissage du labyrinthe radial ayant été mesuré uniquement durant la période d'injection, il n'est pas nécessaire de distinguer les sous-groupes PCP et Saline en fonction du nombre de jours de sevrage avant la tenue du test post-injection. Les analyses comparent donc les 16 rats PCP et les 16 rats Saline avec les sous-groupes 2 et 7 confondus. Comme l'indique la Figure 2A, les deux groupes de rats commettent un nombre d'erreurs de mémoire de référence (visite d'un couloir jamais appâté) très semblable durant les quatre premiers blocs d'essais mais, au cinquième bloc d'essais, les rats PCP semblent en commettre davantage. Une ANOVA Traitement x Bloc avec mesures répétées sur le dernier facteur démontre que le facteur Bloc, $F(4, 120) = 8.63$ $p < .001$, et l'interaction Traitement x Bloc, $F(4, 120) = 2.59$ $p < .05$, sont significatifs alors que le facteur Traitement, $F(1, 30) = 0.17$, ne l'est pas. L'analyse des effets simples (correction du carré moyen de l'erreur et de ses degrés de liberté par la méthode de Satterthwaite) confirme que les groupes PCP et Saline ne présentent pas de différence aux blocs 1, $F(1, 107) = 0.21$, 2, $F(1, 107) = 0.16$, 3, $F(1, 107) = 0.62$, et 4, $F(1, 107) = 0.85$, mais que le groupe PCP commet significativement plus d'erreurs de mémoire de référence que le groupe Saline au bloc 5, $F(1, 107) = 5.60$ $p < .05$. Par ailleurs, une ANOVA effectuée sur les blocs d'essais chez chacun des groupes pris séparément indique une diminution significative des erreurs de mémoire de référence au cours des blocs d'essais chez le groupe PCP, $F(4, 60) = 3.60$ $p < .01$ et chez le groupe Saline, $F(4, 60) = 7.83$ $p < .001$. Les deux groupes ont donc appris au fil des sessions à éviter les couloirs qui ne sont jamais appâtés mais au bloc 5, soit après avoir reçu entre 12 et 15 injections, le groupe PCP commet plus d'erreurs de mémoire de référence que le groupe Saline.

De façon étonnante, les rats du groupe PCP semblent commettre moins d'erreurs de mémoire de travail (retour dans un couloir appâté déjà visité lors de l'essai en cours) que les rats du groupe Saline lors du premier bloc d'essais (Figure 2B). Une ANOVA Traitement x Bloc avec mesures répétées sur le dernier facteur révèle que seule l'interaction Traitement x Bloc, $F(4, 120) = 2.89$ $p < .05$, est significative, alors que les facteurs Traitement, $F(1, 30) = 0.36$, et Bloc, $F(1, 30) = 2.06$, ne le sont pas. L'analyse des effets simples (correction de Satterthwaite) confirme que les rats PCP commettent significativement moins d'erreurs de mémoire de travail que les rats Saline au bloc 1, $F(1, 107) = 7.07$ $p < .01$, alors qu'il n'y a aucune différence entre les deux groupes au cours des blocs subséquents (bloc 2: $F(1, 107) = 0.74$; bloc 3: $F(1, 107) = 3.24$; bloc 4: $F(1, 107) = 0.15$; bloc 5: $F(1, 107) = 0.50$). Par ailleurs, une ANOVA réalisée sur les blocs d'essais chez chacun des groupes pris séparément montre que les erreurs de mémoire de travail diminuent de façon significative chez les rats du groupe Saline, $F(4, 60) = 3.27$ $p < .05$, mais pas chez le groupe PCP, $F(4, 60) = 1.70$. Au début de leur apprentissage, les rats du groupe Saline ont donc plus tendance que les rats du groupe PCP à retourner dans un couloir appâté déjà visité. Cependant, alors que les rats du groupe Saline apprennent par la suite à éviter un couloir qu'ils ont déjà visité, les rats du groupe PCP produisent en moyenne autant d'erreurs de mémoire de travail à la fin qu'au début de l'apprentissage.

Rotarod

Les résultats obtenus lors de la familiarisation au rotarod (Jours 1 et 2) indiquent que les rats réussissent à se maintenir en équilibre pendant 120 secondes dans 88.5% des essais où le cylindre est immobile et dans 86.0% des essais où le cylindre tourne à une vitesse de 3 rpm.

Lors du test à 20 rpm effectué 48 heures (PCP-2 et SAL-2) et 7 jours (PCP-7 et SAL-7) après la dernière injection, les pourcentages d'essais réussis (Figure 3A) sont de beaucoup inférieurs à ce qui avait été observé durant la période de familiarisation. La Figure 3B présente la latence de chute lors des essais échoués. Deux ANOVAs Traitement x Jour du test post-injection indiquent que les quatre groupes de rats ne diffèrent pas significativement quant aux pourcentages d'essais réussis (Traitement: $F(1, 28) = 0.66$; Jour du test post-injection: $F(1, 28) = 2.56$; Traitement x Jour du test post-injection: $F(1, 28) = 1.73$), et à la latence de chute (Traitement: $F(1, 28) = 0.16$; Jour du test post-injection: $F(1, 28) = 1.00$; Traitement x Jour du test post-injection: $F(1, 28) = 1.92$). Il semble donc que l'ensemble des sujets, qu'ils appartiennent aux groupes PCP ou Saline, soient également affectés dans leur coordination motrice lorsque la vitesse du cylindre est augmentée de 0 ou 3 à 20 rpm.

Open field

La Figure 4 présente les différents indices mesurés en rapport avec la composante néophobie environnementale de la tâche de l'open field administrée durant la phase post-injection. Le nombre total de carrés traversés par les rats des groupes PCP se situe à 76.6 (PCP-2) et 75.0 (PCP-7), alors que pour les rats des groupes Saline, il se situe à 88.1 (SAL-2) et 106.9 (SAL-7) (Figure 4A). Une ANOVA Traitement x Jour du test post-injection indique que le facteur Traitement, $F(1, 28) = 4.53$ $p < .05$, est significatif alors que le facteur Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 0.71$, et l'interaction Traitement x Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 1.00$, ne le sont pas. L'exploration horizontale est donc significativement plus pauvre chez les rats PCP que chez les rats Saline, qu'ils soient testés 48 heures ou 7 jours après la dernière injection. Par ailleurs, les groupes ne diffèrent pas

quant au nombre de redressements exécutés (Figure 4B), une mesure de l'exploration verticale (Traitement: $F(1, 28) = 2.34$; Jour du test post-injection: $F(1, 28) = 0.39$; Traitement x Jour du test post-injection: $F(1, 28) = 1.16$). En ce qui concerne le pourcentage de carrés centraux traversés (Figure 4C), il n'y a pas non plus de différence significative entre les groupes (Traitement: $F(1, 28) = 0.43$; Jour du test post-injection: $F(1, 28) = 0.77$; Traitement x Jour du test post-injection: $F(1, 28) = 1.00$). En somme, les rats PCP présentent une exploration horizontale globale déficitaire comparativement aux rats Saline. Néanmoins, les comportements des rats PCP sont intacts en ce qui a trait à d'autres mesures exploratoires (exploration verticale) ou représentatives d'une crainte face à un environnement non familier (visite des carrés centraux versus des carrés périphériques).

Les données reliées à la néophobie alimentaire sont illustrées dans la Figure 5. Les rats de tous les groupes passent environ 65 à 70% du temps total dans l'open field à manger la nourriture familière (entre 382.6 et 415.8 s, en moyenne) et consomment une quantité fort appréciable de celle-ci (entre 83.7 et 94% du poids de l'aliment, en moyenne). Quant à la nourriture nouvelle, les sujets des quatre groupes passent très peu de temps à la manger (entre 8.3 et 18.0 s, en moyenne) et en consomment une faible quantité (entre 2.6 et 3.9% du poids de l'aliment, en moyenne). Puisque les données recueillies sur la nourriture nouvelle sont négligeables, les analyses statistiques portent exclusivement sur la nourriture familière. Une ANOVA Traitement x Jour du test post-injection sur le temps passé à consommer la nourriture familière indique que les facteurs Traitement, $F(1, 28) = 0.20$, et Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 0.01$, ainsi que l'interaction Traitement x Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 1.00$, ne sont pas significatifs. Une seconde ANOVA portant sur les pourcentages de consommation de cette nourriture révèle que les facteurs Traitement, $F(1, 28) = 0.20$, et Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 0.25$, ainsi que l'interaction

Traitement x Jour du test post-injection, $F(1, 28) = 0.09$, sont également non significatifs. Les rats de tous les groupes font donc preuve d'une néophobie alimentaire très marquée et ils ne diffèrent pas les uns des autres quant à aux comportements dirigés envers la nourriture familière.

Discussion

L'objectif principal de la présente étude était de vérifier les effets de la phencyclidine (PCP) sur la mémoire, la coordination motrice, le comportement ambulateur et la néophobie environnementale et alimentaire chez les rats afin de distinguer les systèmes dopaminergiques atteints par l'administration répétée de cette drogue.

D'abord, il est à noter que les différences obtenues entre les groupes dans la tâche du labyrinthe radial et le test de néophobie environnementale (exploration horizontale) ne peuvent s'expliquer par un problème de coordination motrice chez les rats PCP. Les résultats obtenus à la tâche du rotarod indiquent qu'il n'existe aucune différence significative entre les rats des groupes PCP et Saline, suggérant ainsi que les effets observés à l'intérieur de ces tâches sont attribuables à des déficits cognitifs induits par la PCP et non à des problèmes moteurs provoqués par cette drogue.

Labyrinthe en T

Les hypothèses émises quant aux performances dans le labyrinthe en T découlent des résultats obtenus par Jentsch et al. (1997b), lesquels ont observé la présence d'un syndrome d'hypofrontalité lors d'une tâche similaire de labyrinthe en T avec délais. Conformément aux résultats attendus, les quatre groupes (PCP-2, SAL-2, PCP-7 et SAL-7) ne diffèrent pas significativement lors des essais sans délais et leur performance diminue de façon significative en fonction de l'augmentation du délai, le pourcentage de réussites étant plus faible à 30 s comparativement à 0 s et à 120 s comparativement à 30 s. Cependant, les

données associées aux performances inter-groupe lors du test post-injection avec délais ne sont pas conformes à ce qui a été obtenu par Jentsch et al. (1997b). Ces derniers ont observé une détérioration plus prononcée de la performance chez les rats PCP aux délais moyens et longs, témoignant ainsi d'une altération de la mémoire de travail spatiale associée à une dysfonction du système dopaminergique mésocortical. La performance des rats PCP de la présente étude lors du test post-injection avec délais ne diffère pas significativement de celle des rats Saline, indépendamment du fait que le test ait été administré 48 heures ou 7 jours après la dernière injection. Seul le facteur Délai est significatif, ce qui indique que tous les rats ont été affectés de façon similaire lors de la présence d'un délai dans la tâche. Ces résultats suggèrent que le système dopaminergique mésocortical n'est pas affecté par l'administration répétée de PCP.

Les divergences observées entre les résultats de la présente recherche et ceux obtenus par Jentsch et al. (1997b) pourraient s'expliquer en majeure partie par des différences d'ordre méthodologique. Dans l'étude de Jentsch et al. (1997b), les rats étaient entraînés à la tâche sans délai, puis avec une augmentation du délai jusqu'à ce que leur performance se stabilise à 80% (atteinte d'un délai maximum). Une courbe de délais individualisée était construite en fonction du délai maximum atteint et chaque rat était entraîné pendant deux jours à l'aide de cette courbe. La période d'injection débutait ensuite, période au cours de laquelle les rats n'étaient pas soumis à la tâche. Deux jours après la dernière injection, les rats étaient testés avec la courbe de délais individuelle élaborée au cours de la période pré-injection. Au cours de la présente recherche, les rats ont été entraînés seulement à la tâche sans délai pendant la période d'injection et les quatre jours précédant les injections, puis testés avec des délais fixes de 0, 30 et 120 sec, 48 heures et 7 jours après la dernière injection. Les rats utilisés par Jentsch et al. (1997b) avaient donc déjà été soumis à des

délais dans la tâche avant le test post-injection, contrairement aux rats utilisés dans la présente recherche, et les délais administrés lors du test post-injection variaient d'un rat à l'autre, en fonction des courbes individualisées. Il est possible que ces deux aspects expliquent une partie des divergences observées entre les deux études. Puisque les rats de la présente recherche n'avaient pas été soumis à un apprentissage de la tâche avec délais avant le test post-injection, les construits mesurés lors de ce test sont susceptibles d'être différents de ceux mesurés par Jentsch et al. (1997b).

Par ailleurs, dans l'étude de Jentsch et al. (1997b), les rats devaient initialement choisir un des deux couloirs latéraux du labyrinthe en T puis, lors des essais subséquents, alterner spontanément entre les deux couloirs en fonction du premier couloir choisi. Dans la présente recherche, chaque essai comprenait le choix d'un premier couloir imposé par l'expérimentateur puis le choix libre du deuxième couloir. Cette différence entre l'alternance spontanée et la méthode «choix forcé/test» est susceptible d'expliquer à elle seule les divergences observées au niveau des résultats des deux études. Des résultats obtenus par Frith (1993) et Frith et Done (1988) suggèrent que les patients schizophrènes qui présentent des symptômes négatifs sont déficitaires lors de situations qui impliquent la production spontanée de comportements séquentiels alors que leur performance est relativement normale lorsque les exigences de la tâche sont clairement spécifiées par l'expérimentateur. Des études sont présentement en cours dans notre laboratoire afin de distinguer la performance de rats injectés au PCP lors de situations de choix autogénéré et imposé dans le labyrinthe en T avec délais.

Labyrinthe radial

Les résultats obtenus au labyrinthe radial démontrent que le nombre d'erreurs de mémoire de référence (MR) diminue de façon significative, tant chez les rats PCP que

chez les rats Saline, ce qui confirme qu'il y a eu apprentissage chez les deux groupes. Cependant, les rats PCP commettent un nombre significativement plus élevé d'erreurs de mémoire de référence que les rats Saline au dernier bloc d'essais, soit après avoir reçu entre 12 et 15 injections. Packard et White (1990) ont observé une augmentation des erreurs de mémoire de référence dans le labyrinthe radial chez des rats lésés bilatéralement au striatum dorsal (noyau caudé). En se basant sur ces données, on peut supposer que l'administration répétée de PCP (entre 12 et 15 doses) provoque une altération du système dopaminergique nigrostriatal chez les rats. Il serait toutefois pertinent de tester si la performance reliée à la mémoire de référence demeure déficitaire (nombre plus élevé d'erreurs de mémoire de référence ou augmentation de la différence entre les groupes PCP et Saline) suite à l'administration supplémentaire de PCP en prolongeant la période d'injection. Cette procédure permettrait de vérifier si le système dopaminergique nigrostriatal est véritablement atteint ou s'il s'agit seulement d'un déficit restreint à certains blocs de sessions.

Par ailleurs, le nombre d'erreurs de mémoire de travail est significativement plus élevé chez les rats Saline au cours du premier bloc d'essais, soit entre une et trois injections reçues, dans le labyrinthe radial. Cependant, alors que la performance s'améliore de façon significative au fil des essais chez les rats Saline, les rats du groupe PCP produisent autant d'erreurs de mémoire de travail à la fin qu'au début de leur apprentissage. Li et al (1999) ont observé une altération de la mémoire de travail spatiale dans le labyrinthe radial chez des rats lésés bilatéralement à l'hippocampe alors que Gal et al. (1997) ont noté une dégradation de ce type de mémoire à la version Mémoire de travail-Mémoire de référence du labyrinthe radial chez des rats lésés au nucleus accumbens. Sur la base de ces données, l'administration répétée de PCP ne semble donc pas affecter le fonctionnement de

l'hippocampe ni celui du nucleus accumbens puisque les rats PCP ne diffèrent pas significativement des rats Saline quant au nombre d'erreurs de mémoire de travail spatiale au cours des blocs 2 à 5, soit entre quatre et 15 injections reçues. Deux hypothèses sont envisagées quant aux résultats obtenus. Premièrement, il est possible qu'un effet de plancher soit présent chez les rats PCP, leur apprentissage ayant atteint une valeur maximale au cours des trois premiers essais. Cette hypothèse est cependant douteuse puisque les rats PCP continuent à produire des erreurs de mémoire de travail spatiale au cours des blocs subséquents. De plus, ils produisent plus d'erreurs de mémoire de travail spatiale, mais sans atteindre un niveau significatif, que les rats Saline au cours des blocs 3 et 5. Il serait pertinent de vérifier cette interprétation en utilisant la version standard du labyrinthe radial comportant huit couloirs appâtés. De ce fait, la possibilité de produire des erreurs de mémoire de travail spatiale serait augmentée (huit possibilités comparativement à quatre dans la présente recherche) et la probabilité d'observer un effet de plancher chez les rats PCP serait réduite. Deuxièmement, il est possible que le PCP, en agissant au niveau des récepteurs dopaminergiques D3, aient causé une activation du nucleus accumbens, induisant ainsi une tendance chez les rats PCP à changer de réponse par rapport à la dernière émise. Le changement de réponse favoriserait une meilleure performance mais sans refléter nécessairement un apprentissage réel dans le labyrinthe radial. Cette interprétation semble plus plausible mais une vérification à l'aide de la version standard du labyrinthe radial s'impose.

Open field

Les résultats obtenus au test d'open field ne permettent pas de mettre en contraste les effets envisagés de l'administration répétée de PCP sur l'hippocampe, le nucleus accumbens et le cortex préfrontal. L'exploration horizontale est significativement plus

faible chez les rats PCP et ce, de façon persistante, du moins jusqu'à sept jours suivant la dernière injection de PCP, ce qui suggère une atteinte de l'hippocampe. Burns et al. (1996) ont en effet observé une diminution de l'activité locomotrice chez des rats lésés au subiculum ventral. Cependant, les quatre groupes de rats (PCP-2, SAL-2, PCP-7 et SAL-7) ne diffèrent pas significativement quant à l'exploration verticale et aux pourcentages de carrés centraux traversés (indice de peur envers un environnement non familier). Burns et al. (1996) et Harley & Martin (1999) ont observé une réduction de l'exploration verticale chez des rats lésés à l'hippocampe. D'après ces données, les résultats de la présente étude ne permettent pas de conclure à une dysfonction de l'hippocampe par l'administration répétée de PCP. Par ailleurs, l'absence de différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'exploration verticale suggère une atteinte au nucleus accumbens ou au cortex préfrontal. Burns et al. (1996) ont observé une exploration verticale intacte chez des rats lésés au nucleus accumbens ou au cortex préfrontal. Cependant, d'après ces auteurs, ces mêmes lésions provoquent des effets différents de ceux obtenus dans la présente étude quant à l'exploration horizontale, en l'occurrence une augmentation suite à des lésions du nucleus accumbens et une absence de différence suite à des lésions du cortex préfrontal. Encore une fois, ces résultats ne permettent pas de conclure à une altération du nucleus accumbens ou du cortex préfrontal par l'administration répétée de PCP.

En ce qui concerne les mesures liées à la néophobie alimentaire, les résultats obtenus démontrent que tous les groupes de rats (PCP-2, SAL-2, PCP-7 et SAL-7) présentent une très forte néophobie alimentaire alors qu'ils ne diffèrent pas significativement quant à la nourriture familière. Mellanby et al. (1999) ont observé que des rats lésés à l'hippocampe présentent une néophobie normale à la nouvelle nourriture et Burns et al. (1996) ont noté une diminution de la néophobie alimentaire chez des rats qui présentent une lésion au

niveau de l'hippocampe et du nucleus accumbens ainsi qu'une latence d'approche plus courte envers la nourriture nouvelle chez des rats lésés au cortex préfrontal. D'après ces résultats, il est impossible de conclure à une altération du fonctionnement d'aucune de ces composantes (hippocampe, nucleus accumbens, cortex préfrontal) par l'administration répétée de PCP.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus à la tâche de l'open field ne permettent pas de distinguer les composantes du système dopaminergique mésolimbique (hippocampe, nucleus accumbens, cortex préfrontal) affectées par l'administration répétée de PCP. Il est possible que le PCP ait eu un impact sur chacune de ces composantes puisque certains des effets mesurés (exploration horizontale et verticale) sont concordants avec les conséquences de lésions localisées à ces endroits. Les résultats ne sont toutefois pas assez consistants pour conclure à un dommage de ces structures. Il est également possible que l'utilisation du test de l'open field ne s'avère pas un indicateur adéquat des déficits que nous souhaitons mettre en évidence.

En somme, les résultats obtenus au cours de la présente recherche suggèrent que l'administration répétée de PCP provoque une altération du système dopaminergique nigrostriatal, tel que démontré par la diminution de la performance reliée à la mémoire de référence au labyrinthe radial chez les rats PCP. Cependant, ils ne permettent pas de mettre en évidence le syndrome d'hypofrontalité décrit par Jentsch et al. (1997b), associé à une atteinte du système dopaminergique mésocortical suite à l'administration systémique de PCP. Comme il a été mentionné, les différences méthodologiques entre les deux études, particulièrement au niveau du choix spontané ou imposé dans la tâche d'alternance, sont susceptibles d'expliquer les divergences observées au niveau des résultats. De façon

analogue, nos résultats ne permettent pas de conclure à une détérioration du système mésolimbique puisque les effets observés présentent une certaine inconsistance.

Des recherches subséquentes, prévoyant une période d'injection plus longue et la modification de certains détails méthodologiques, sont envisagées afin d'obtenir des résultats plus révélateurs des dysfonctions dopaminergiques engendrées par l'administration répétée de PCP, telles qu'observées par d'autres chercheurs (e.g. Jentsch et al., 1997b). L'allongement de la période d'injection permettrait de vérifier si les déficits de mémoire de référence dans le labyrinthe radial (système nigrostriatal) sont durables ou permanents. Par ailleurs, l'utilisation de la version standard du labyrinthe radial permettrait d'augmenter la possibilité de commettre des erreurs de mémoire de travail spatiale (hippocampe). De plus, la modification de la nature du choix du premier couloir (imposé par l'expérimentateur vs spontané) au labyrinthe en T avec délais risquerait d'augmenter la possibilité de mettre en évidence une dysfonction du système mésocortical.

La compilation des analyses neurochimiques effectuées sur les cerveaux prélevés des rats utilisés dans la présente recherche est actuellement en cours. Ces données permettront peut-être de clarifier certains aspects relatifs aux structures atteintes par l'administration répétée de PCP.

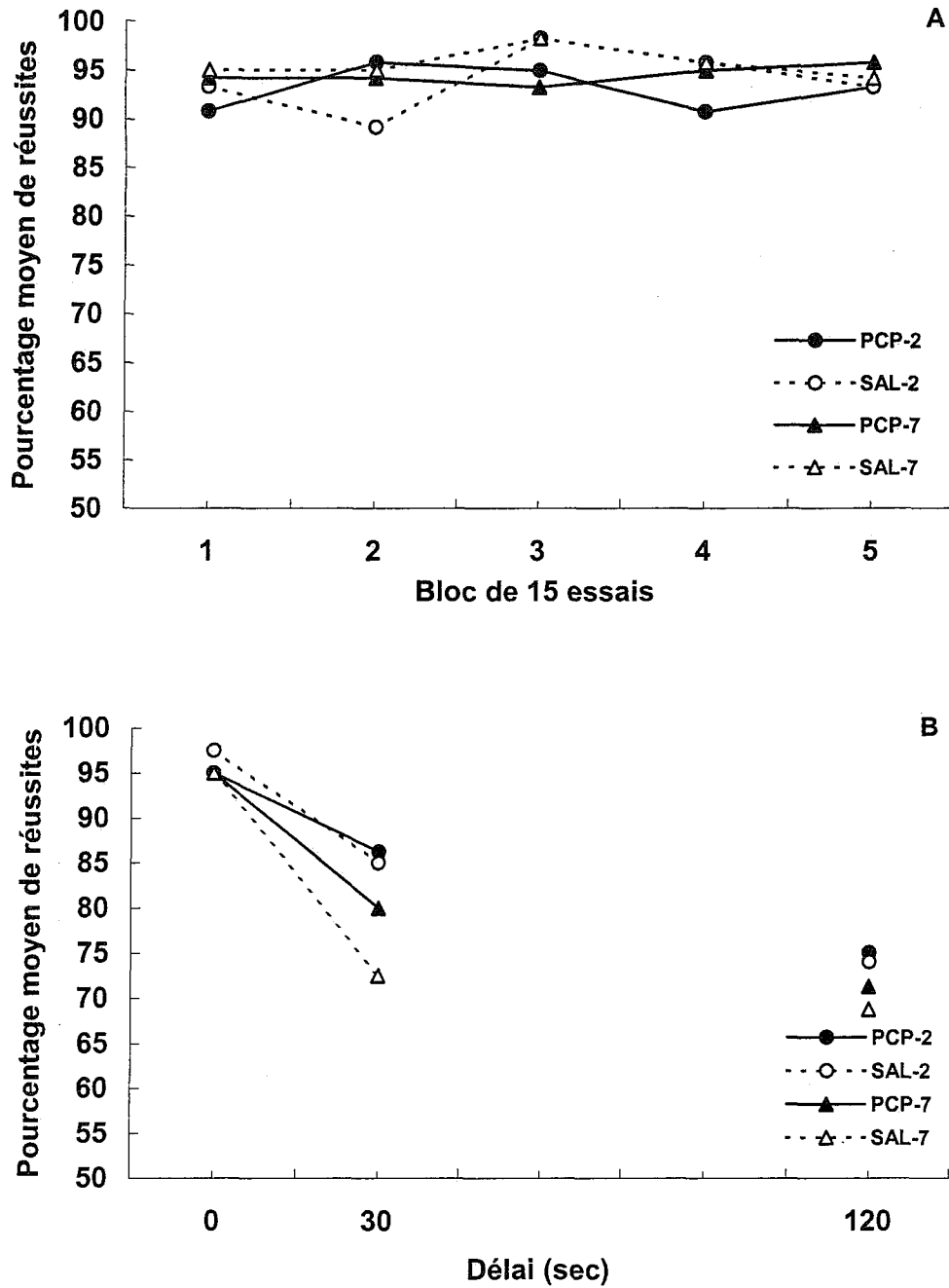


Figure 1 - Pourcentages moyens de réussites par bloc de 15 essais durant l'entraînement sans délai de la phase d'injection (A) et en fonction des délais administrés durant le test post-injection (B) dans le labyrinthe en T.

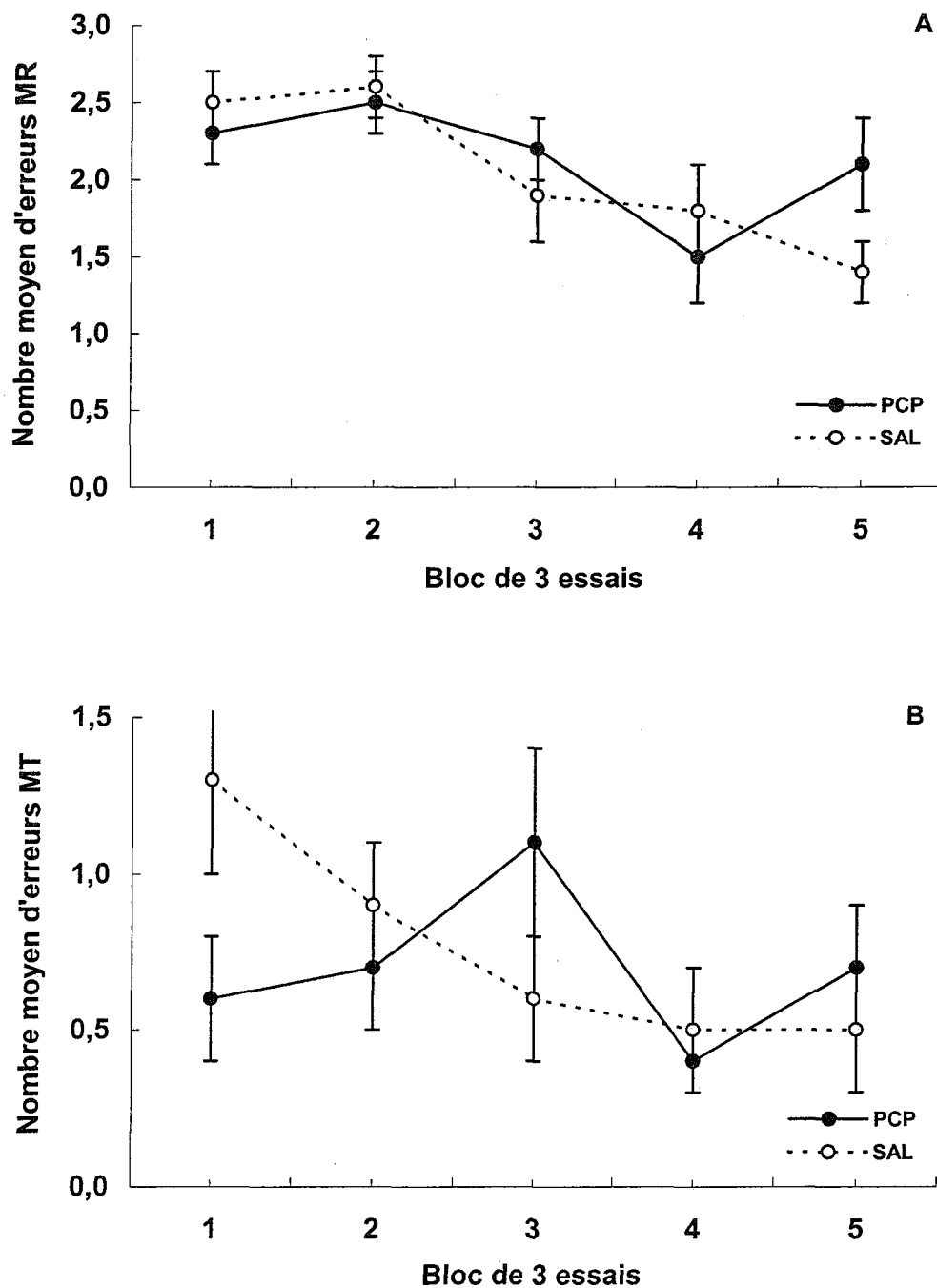


Figure 2 - Nombres moyens d'erreurs de mémoire de référence ou MR (A) et de mémoire de travail ou MT (B) par bloc de trois essais dans le labyrinthe radial administré durant la phase d'injection (barre d'erreur = erreur-type).

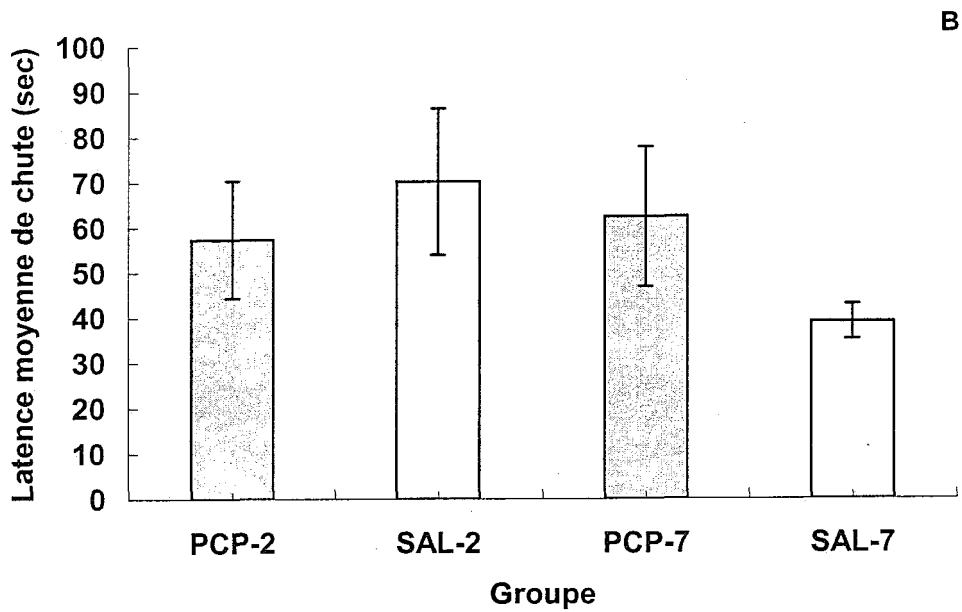
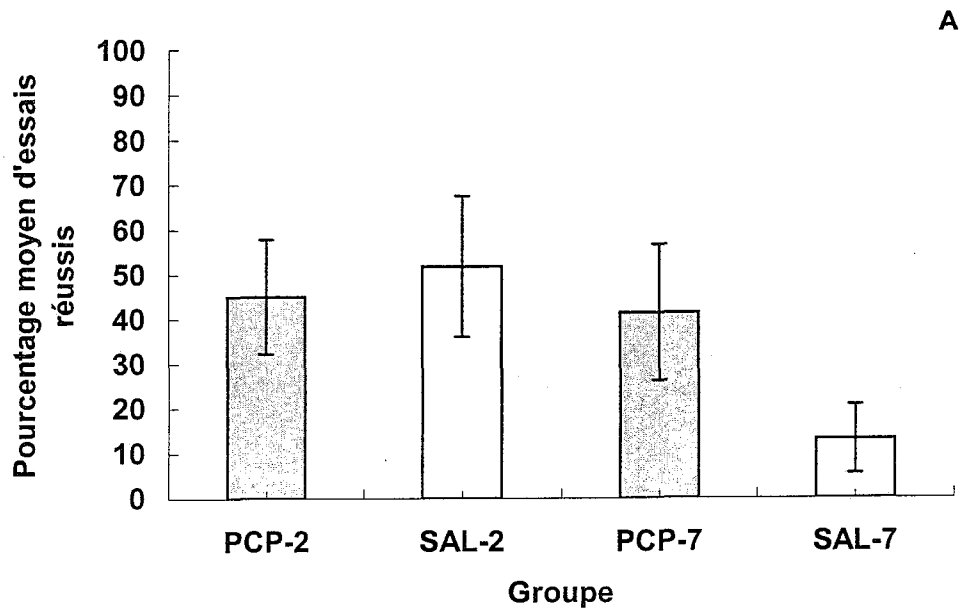


Figure 3 - Pourcentages moyens d'essais réussis (A) et latences moyennes de chute en secondes (B) lors de la tâche du rotarod post-injection (barre d'erreur = erreur-type).

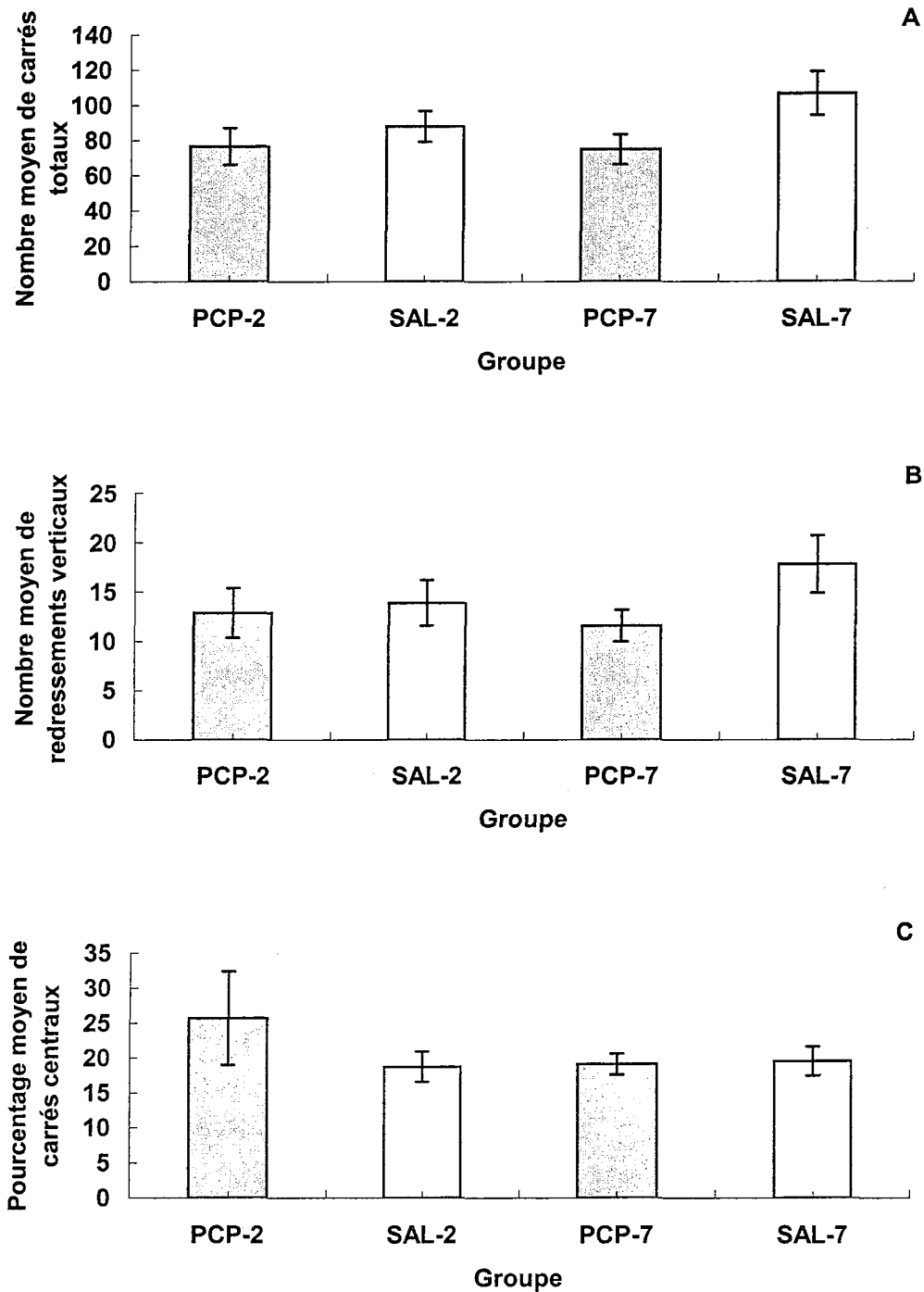


Figure 4 - Nombres moyens de carrés totaux traversés (A), de redressements verticaux (B) et pourcentages moyens de carrés centraux traversés (C) dans la tâche d'open field post-injection (barre d'erreur = erreur-type).

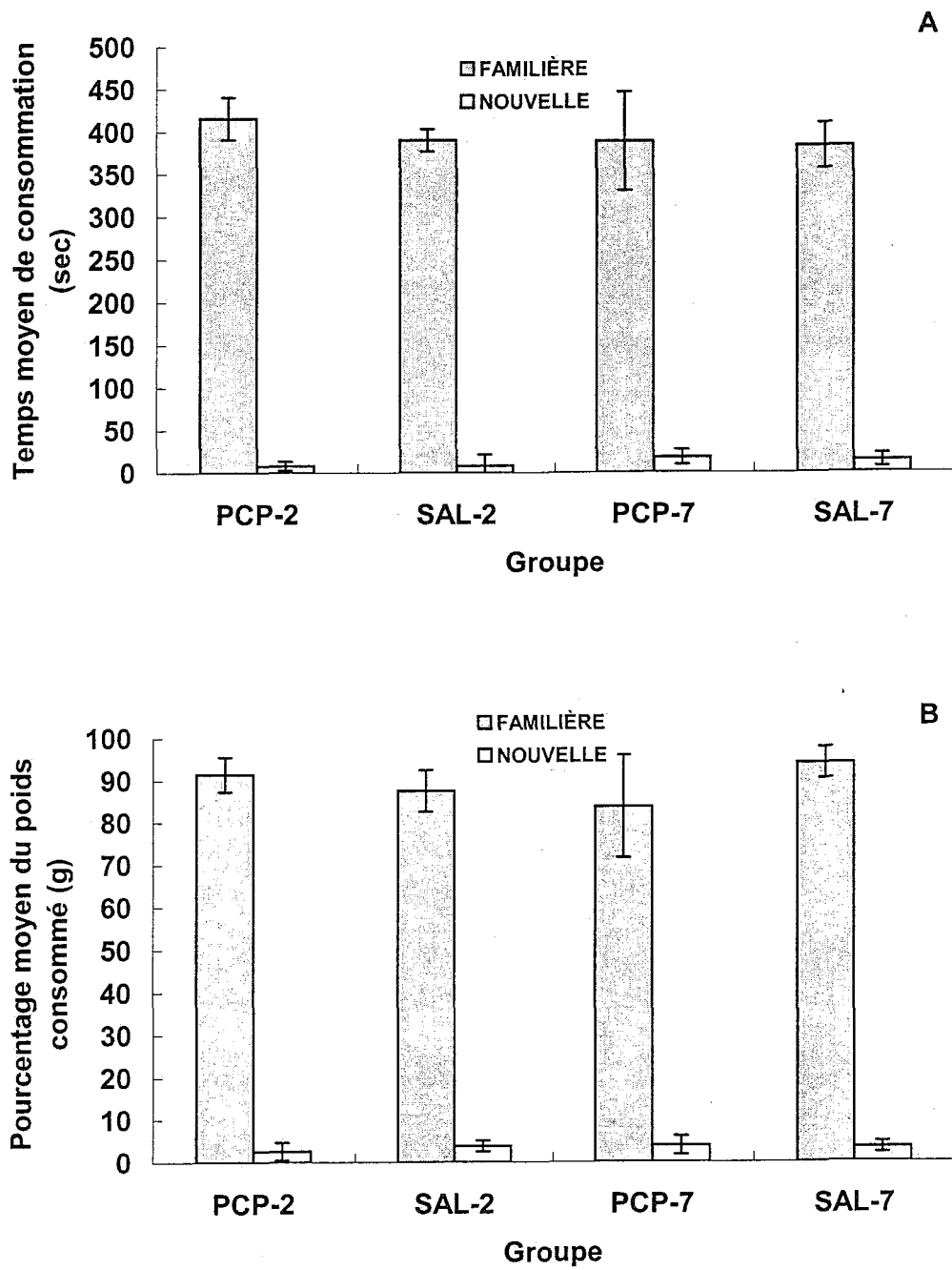
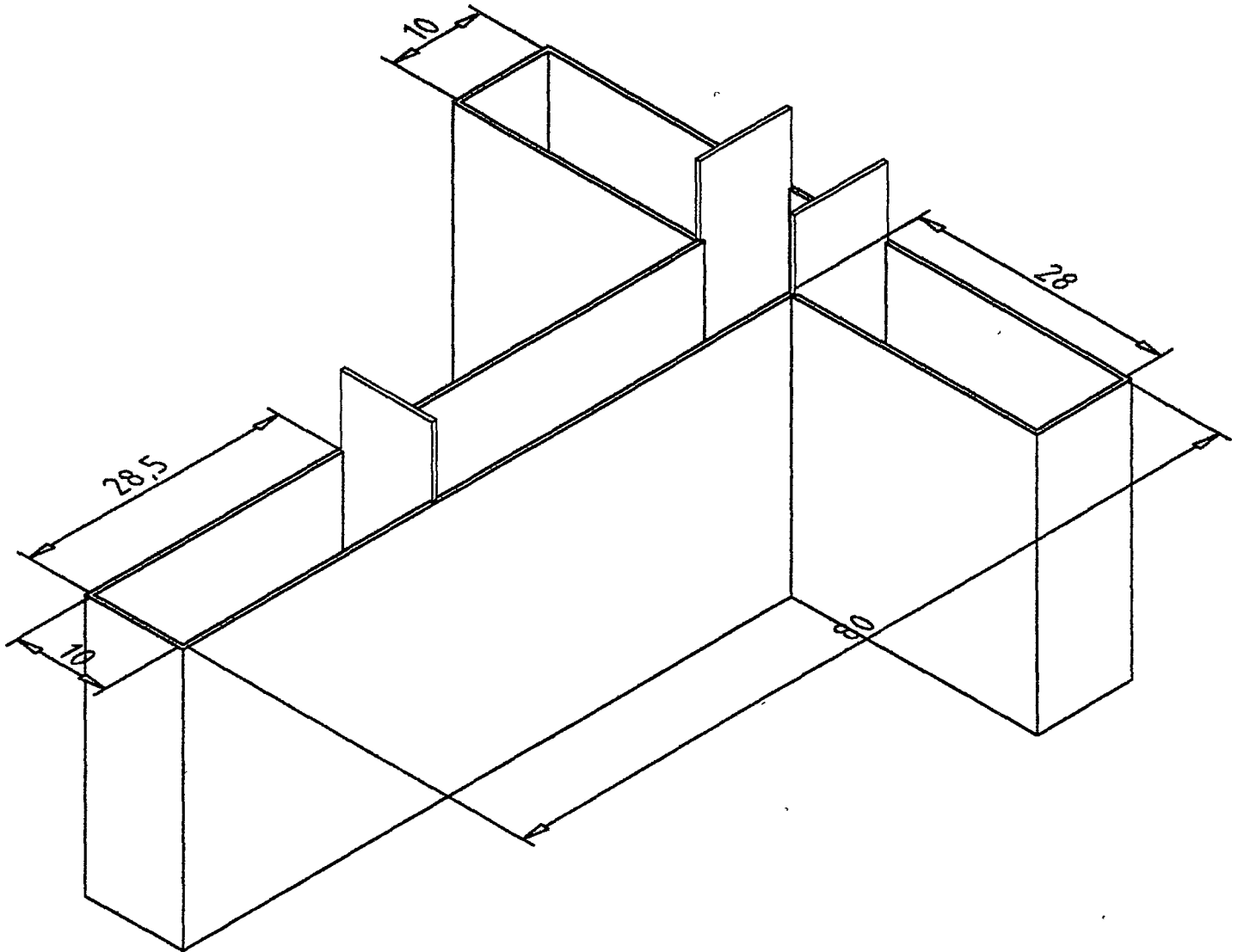


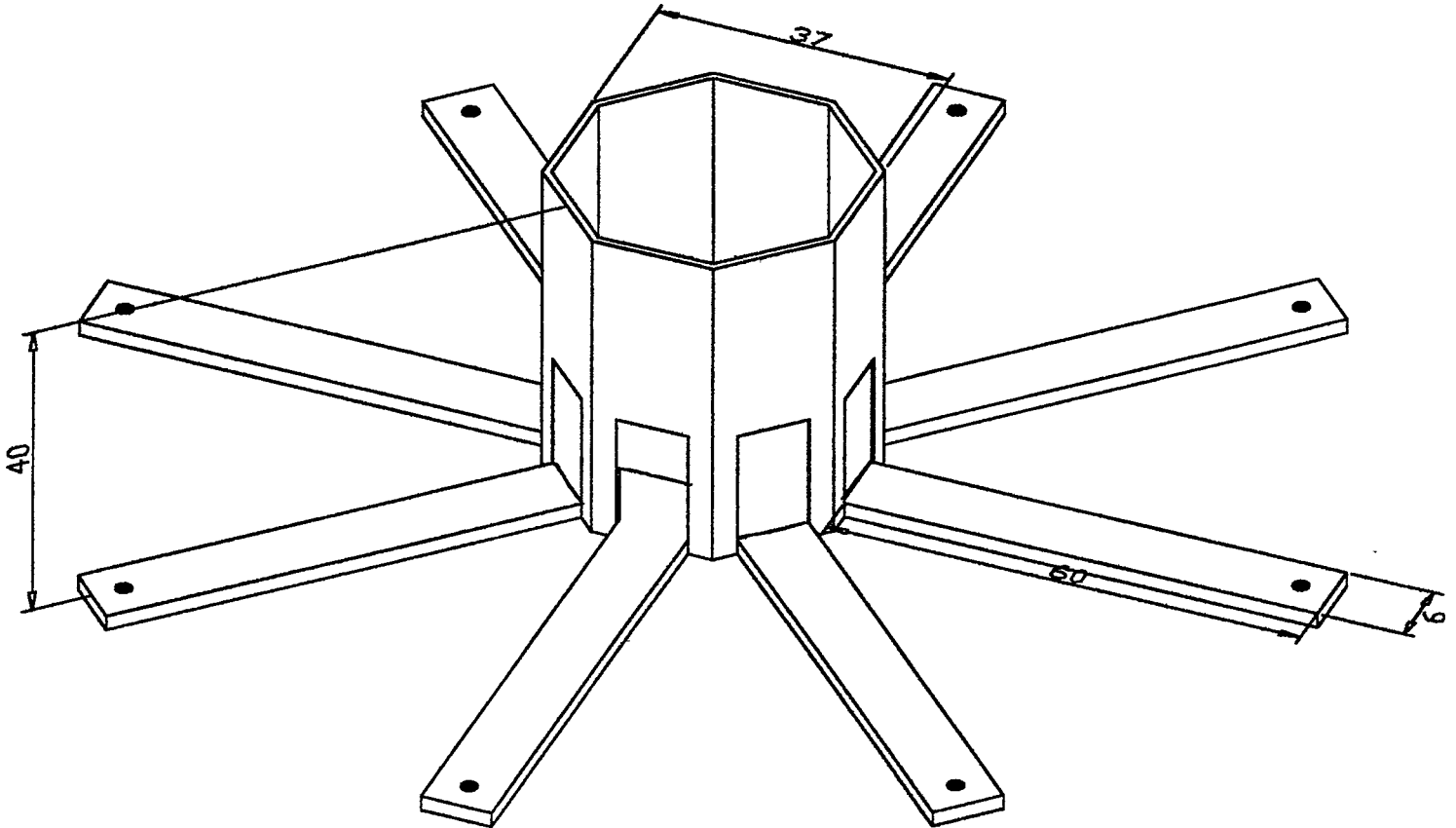
Figure 5 - Temps moyens de consommation en secondes (A) et pourcentages moyens du poids consommé en grammes (B) de la nourriture familière et nouvelle dans la tâche d'open field post-injection (barre d'erreur = erreur-type).

Annexe A

LABYRINTHE EN T

Annexe B

LABYRINTHE RADIAL



MARIE-CLAUDE AUDET

**EFFETS DE LA PHENCYCLIDINE (PCP) SUR L'ORGANISATION DES
SÉQUENCES MOTRICES DE TOILETTAGE CHEZ LE RAT**

Article
présenté
à la Faculté des études supérieures
de l'Université Laval
pour l'obtention
du grade de maître ès arts (M.A.)

École de Psychologie
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL

DÉCEMBRE 2000

Résumé

L'administration répétée de phencyclidine (PCP) permet de modéliser les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie chez différentes espèces incluant le rat. Peu de données sur la pauvreté de l'hygiène corporelle, déficit typiquement associé à cette maladie, sont toutefois disponibles chez l'animal. La présente étude se propose de tester le modèle PCP chez le rat en vérifiant l'effet de cette drogue sur l'organisation de séquences motrices de toilettage. Les comportements de rats injectés quotidiennement au PCP sont comparés à ceux d'un groupe contrôle Saline 1, 8 et 15 jours après le début des injections. Les résultats indiquent que les rats soumis aux injections répétées de PCP passent significativement plus de temps à se toiletter et initient significativement plus de séquences de toilettage. Cependant, ils sont déficitaires quant à la production de séquences complètes et organisées. Ces résultats tendent à confirmer l'efficacité du PCP à induire une symptomatologie schizophréniforme chez le modèle animal.

Effets de la phencyclidine (PCP) sur l'organisation des séquences motrices de toilette chez le rat.

La schizophrénie est un trouble mental sévère affectant exclusivement les humains. Il est toutefois possible de modéliser chez l'animal certains symptômes caractéristiques de cette pathologie. Les modèles les plus communs et les plus efficaces sont ceux ayant recours à l'administration de drogues psychomimétiques agissant sur les mécanismes associés à la transmission dopaminergique (Jentsch & Roth, 1999; Lyon, 1991). Des études récentes démontrent qu'un agent pharmacologique particulier, la phencyclidine (PCP), permet d'induire une symptomatologie schizophréniforme comportant à la fois les symptômes positifs et négatifs de la maladie, incluant la présence de déficits cognitifs et ce, particulièrement lorsqu'il est administré de façon répétée (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch et Roth, 1999).

Chez l'humain, le PCP peut provoquer un état de psychose caractérisé par des hallucinations et des délires (Aniline & Pitts, 1982; Javitt & Zukin, 1991) et, lorsqu'il est consommé de façon prolongée, il peut aussi provoquer l'apparition de symptômes négatifs tels un affect plat, une pauvreté du langage et une diminution des contacts sociaux chez des gens normaux (Javitt & Zukin, 1991; Jentsch & Roth, 1999). Il peut également exacerber les symptômes de la schizophrénie chez des individus souffrant de la maladie (Luby et al., 1959) et précipiter un épisode psychotique chez les schizophrènes (Itil et al., 1967). Chez le rat, lorsqu'il est administré de façon chronique, il entraîne une augmentation de la locomotion en réaction au stress (Javitt & Zukin, 1991), une diminution des interactions sociales (Sams-Dodd, 1998b) et des déficits cognitifs persistants attribuables aux dysfonctions frontales retrouvées chez les schizophrènes (Jentsch et al., 1997a; Jentsch et al., 1997b; Jentsch et al., 1998; Jentsch et al., 1999; Jentsch & Roth, 1999). L'exposition

prolongée au PCP entraîne une diminution de l'utilisation de la dopamine au cortex préfrontal qui se traduit par l'apparition de déficits cognitifs (Jentsch et al., 1999), ainsi qu'une augmentation de l'activité de la dopamine dans les régions sous-corticales qui se reflète par des comportements d'hyperlocomotion (Jentsch et al., 1998).

Bien que plusieurs études aient pu démontrer l'efficacité du PCP dans la modélisation des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, aucune ne s'est attardée directement à la désorganisation des séquences motrices, problème vraisemblablement à la base des déficits d'hygiène corporelle présents chez la population schizophrène (Frith, 1993). De ce fait, peu de données sur les mécanismes qui sous-tendent cette dysfonction chez les individus souffrant de cette pathologie sont actuellement disponibles. La pauvreté de l'hygiène personnelle constitue donc l'un des symptômes négatifs de la schizophrénie les plus négligés dans l'évaluation et le traitement de la maladie. Une série d'études réalisées chez le rat et la souris (e.g. Berridge & Wishlaw, 1992; Cromwell & Berridge, 1996; Gispen & Isaacson, 1986) a permis de mettre en évidence certains mécanismes possiblement impliqués dans l'expression et l'organisation des comportements de toilettage. Le système dopaminergique nigrostriatal, particulièrement les récepteurs D1, semble jouer un rôle primordial, tant au niveau de l'expression que de l'organisation séquentielle des comportements de toilettage chez ces animaux.

Le toilettage est un comportement inné de première importance observé chez la plupart des espèces animales. Chez le rat, le toilettage se présente sous la forme d'une série de comportements séquentiels suivant des patrons caractéristiques ordonnés (Berridge & Whishaw, 1992). Un de ces patrons comportementaux, la chaîne syntactique, se déroule selon une séquence stéréotypée et se produit spontanément pendant le toilettage mille fois plus souvent que ce qui serait prédit par le hasard (Berridge & Wishlaw, 1992). Dans la

chaîne syntactique, les différents comportements apparaissent selon une séquence céphalocaudale prévisible comportant quatre phases différentes (Berridge, 1990). La Phase 1 consiste en une série de cinq à neuf mouvements bilatéraux rapides des pattes antérieures effectuant une trajectoire elliptique autour de la portion distale du museau. La Phase 2 se compose d'un à trois mouvements unilatéraux ou bilatéraux asymétriques autour de la partie inférieure du faciès, du dessous des yeux jusqu'au museau. Habituellement, la patte non impliquée dans cette phase (mouvements unilatéraux) persiste à tracer un mouvement elliptique plus rapproché par rapport au museau. Dans la Phase 3, une série de plusieurs mouvements elliptiques de grande amplitude sont produits de façon symétrique et bilatérale autour du faciès entier, atteignant souvent l'arrière des oreilles. Finalement, la Phase 4 consiste en un transfert de posture corporelle au cours duquel le rat se retourne vers l'arrière, baisse la tête et entreprend de lécher directement les différentes parties composantes du torse et des flancs (Berridge, 1990; Colonnese, Stallman & Berridge, 1996). Lors d'une séance de toilettage, les rongeurs normaux effectuent généralement une série de séquences comportant les quatre phases exécutées dans l'ordre approprié. Environ 80% à 90% des séquences initiées par les rats normaux adultes sont en effet complétées jusqu'à la Phase 4 (Berridge, 1990). Il peut toutefois arriver qu'une ou deux phases soient escamotées, que les phases se déroulent dans le mauvais ordre, ou que certains comportements typiques soient déformés ou absents (Berridge, 1990; Colonnese et al., 1996).

Une étude menée par Young et Thiessen (1991) démontre que les humains présentent un patron comportemental de toilettage similaire à celui des rongeurs. Leurs résultats indiquent la présence d'une progression céphalocaudale tant dans le nettoyage que dans le séchage des différentes parties du corps. Puisqu'il se manifeste sous la forme d'un patron

comportemental séquentiel stéréotypé tant chez les humains que chez les animaux, le toilettage constitue une façon intéressante d'étudier l'organisation des séquences motrices. Les différents mouvements de toilettage et l'ordre dans lequel ils sont exécutés peuvent en effet être analysés afin d'identifier les bases régissant le contrôle séquentiel des comportements (Berridge, 1990).

La principale fonction du toilettage concerne les soins apportés à la surface du corps. Selon Spruijt, Van Hooff & Gispen (1992), le toilettage chez les animaux semble cependant relié davantage à la nature de la situation dans laquelle il survient qu'à la condition actuelle de la surface du corps. Une des fonctions secondaires de ce comportement serait possiblement associée à la réduction de l'état d'activation ou d'éveil consécutif à l'exposition à un stresser. Chez les rongeurs, le toilettage survient naturellement suite à diverses activités telles les contacts sociaux, les comportements sexuels, les comportements d'exploration et au cours de la période précédant le sommeil (Spruijt et al., 1992). Il est également possible d'induire l'apparition de comportements de toilettage en exposant l'animal à un nouveau milieu ou à d'autres stressers (Jolles, Rompa-Barendregt & Gispen, 1979a). Le toilettage semble donc coïncider avec la période suivant un état d'activation ou d'éveil et refléter le processus de diminution de l'activation relié à la terminaison d'une situation stressante (ou stimulante) ou à l'habituation à cette situation (Spruijt et al., 1992). Une étude menée par Van Erp, Kruk, Meelis & Willekens-Bramer (1994) démontre cependant que l'augmentation de la fréquence de toilettage suite à l'exposition à une situation stressante n'est pas directement proportionnelle à l'intensité du stresser.

Étant donné que l'exposition à la nouveauté ou à des stressers active à la fois le toilettage et le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Colbern, Isaacson, Green & Gispen, 1978; Dunn, Green & Isaacson, 1979; Jolles et al., 1979b), la relation entre les hormones

faisant partie de ce système et l'expression du toilettage a fait l'objet de plusieurs études. Il en est ressorti que certains neuropeptides (e.g. hormone adrénocorticotropique (ACTH)), normalement libérés suite à l'exposition à un stresser, sont impliqués dans la modulation du toilettage et parviennent à induire la production de toilettage (Gispen & Isaacson, 1986). De plus, la structure de base des comportements de toilettage induits par le biais de neuropeptides est similaire à celle du toilettage induit suite à l'exposition à la nouveauté ou à un stresser (Gispen & Isaacson, 1986). Des études étho-expérimentales suggèrent que le toilettage est contrôlé par des routines programmées de façon interne, particulièrement lorsque sa fonction principale, soit les soins apportés à la surface du corps, est sollicitée (Spruitj et al., 1992). Des résultats démontrent que le toilettage induit par le biais de neuropeptides semble être contrôlé par des routines programmées de façon interne semblables à celles impliquées lors des soins apportés à la surface du corps (voir Spruitj et al., 1992 pour une recension des écrits).

L'administration d'ACTH entraîne une augmentation de la production normale des comportements de toilettage sans toutefois modifier l'ordre séquentiel de leur apparition. Chez les rats normaux, les séquences de toilettage sont parfois interrompues par des comportements tels les grattements et les secousses du corps. Suite à l'administration d'ACTH, ces interruptions sont remplacées par d'autres comportements de toilettage et de ce fait, la durée totale du toilettage est augmentée. L'utilisation de ce neuropeptide constitue donc une méthode privilégiée dans l'étude des substrats neuraux qui sous-tendent le toilettage puisque le toilettage engendré semble posséder des caractéristiques similaires au toilettage contrôlé par le système nerveux central (Aloyo, Spruitj, Zwiers & Gispen, 1983; Gispen & Isaacson, 1986; Spruitj et al., 1992).

Plusieurs études suggèrent que les systèmes dopaminergiques, particulièrement la voie nigrostriatale, seraient impliqués dans la modulation des comportements excessifs de toilettage induits par l'ACTH et par l'exposition à la nouveauté (Spruijt et al., 1992). La production excessive de toilettage peut en effet être provoquée par l'administration intracérébroventriculaire (i.c.v.) d'ACTH ainsi que par l'administration locale de ce neuropeptide au niveau de la substance noire (Cools, Wiegant & Gispen, 1978).

L'injection d'halopéridol, un antagoniste de la dopamine, et d'apomorphine, un agoniste de la dopamine ayant des affinités pour les récepteurs D1 et D2, au niveau du néostriatum entraîne la diminution des comportements excessifs de toilettage induits par l'administration locale d'ACTH dans la substance noire; ces substances suppriment aussi les effets provoqués par l'administration i.c.v. d'ACTH (Cools, Spruijt & Ellenbroek, 1988; Spruijt, Cools, Ellenbroek & Gispen, 1986). Une étude menée par Florijn et al. (1993) confirme également la réaction continue du système dopaminergique nigrostriatal envers l'administration i.c.v. d'ACTH. Par ailleurs, des lésions de l'hippocampe provoquent une inhibition du toilettage excessif consécutif à une administration d'ACTH et suppriment le toilettage induit par la nouveauté, alors qu'elles ne diminuent pas le toilettage engendré par l'immersion dans l'eau (Bär, Gispen & Isaacson, 1981; Elstein, Hannigan & Isaacson, 1981; Isaacson & Colbern, 1981). Il est possible que les changements comportementaux observés suite aux lésions hippocampiques résultent de changements dans les systèmes dopaminergiques du néostriatum et du nucleus accumbens (Bär et al., 1981).

L'administration d'agonistes de la dopamine entraîne une augmentation de la production normale de toilettage. Les récepteurs D1 semblent davantage impliqués dans la modulation de ce comportement que les récepteurs D2. En effet, l'administration de l'agoniste D1 SK&F 38393 engendre la production excessive de comportements de toilettage chez le rat

(Eilam, Talangbayan, Canaran & Szechtman, 1992; Van Wimersma Greidanus et al., 1989; Wachtel, Brooderson & White, 1992). Contrairement à SK&F 38393, l'agoniste D1 périphérique fenoldopam SK&F 82526 ne réussit pas à provoquer une augmentation du toilettage, suggérant ainsi un site d'action central pour l'induction de ce comportement (Wachtel et al., 1992). L'administration de l'antagoniste des récepteurs D1 SCH 23390 supprime de façon compétitive l'augmentation du toilettage induite par SK&F 38393 (Wachtel et al., 1992) et supprime également le toilettage excessif associé à l'exposition à un nouvel environnement ou à l'administration de neuropeptides (Van Wimersma Greidanus et al., 1989). Par ailleurs, chez des souris mutantes ne possédant pas de récepteurs D1, une diminution du toilettage face à la nouveauté et du toilettage excessif provoqué par l'administration d'ACTH est observée (Drago, Contarino & Busa, 1999). La contribution des récepteurs D1 dans la modulation de l'expression des comportements de toilettage spontanés ou induits par la nouveauté et l'ACTH semble donc importante. Chez des rats ayant reçu un traitement préalable avec de faibles doses de clozapine, un neuroleptique atypique ayant une affinité plus élevée mais non sélective pour les récepteurs D1, le toilettage excessif induit par l'agoniste D1 SK&F 77434 est supprimé (Murray & Waddington, 1990). La clozapine peut aussi bloquer le toilettage excessif produit par l'agoniste D1 SK&F 38393 chez la souris (Vasse & Protais, 1988).

À l'inverse, l'administration de l'agoniste D2 quinripole ne résulte pas dans la production excessive de toilettage comme l'agoniste D1 SK&F 38393 (Van Wimersma Greidanus et al., 1989) et même, inhibe la production normale de toilettage lorsqu'elle comporte de fortes doses (Eilam et al., 1992). L'agoniste B-HT 920 inhibe, quant à lui, le toilettage induit par l'introduction dans un nouvel environnement ou par une immersion dans l'eau, ainsi que le toilettage excessif causé par l'ACTH (Ferrari, Pelloni & Giuliani,

1992). L'administration de l'antagoniste sélectif sulpiride contrecarre la diminution du toilettage provoquée par B-HT 920 (Ferrari et al., 1992) mais ne supprime pas la production de toilettage induite par un nouvel environnement ou par l'administration de neuropeptides (Van Wimersma Greidanus et al., 1989). Chez des souris mutantes ne possédant pas de récepteurs D2, on observe une expression normale de comportements de toilettage associés à la nouveauté et un niveau élevé de comportements de toilettage suite à l'administration i.c.v d'ACTH (Drago et al., 1999).

Le système dopaminergique nigrostriatal, en plus d'être impliqué dans la modulation de l'expression des comportements de toilettage, semble également être impliqué dans l'organisation séquentielle de ces comportements. Des études démontrent que le striatum jouerait un rôle crucial dans le contrôle de l'ordre des comportements séquentiels. Berridge et Fentress (1987) ont rapporté que des lésions du néostriatum provoquent une interruption des séquences de toilettage sans toutefois affecter le nombre de séquences de toilettage produites. Il semble que des dommages au néostriatum dorsolatéral antérieur ne perturbent pas la capacité à émettre des comportements de toilettage, mais produisent des déficits dans la syntaxe du toilettage (Cromwell & Berridge, 1996). À l'inverse, des dommages localisés dans le pallidum ventral et le globus pallidus détériorent les comportements de toilettage mais conservent l'organisation séquentielle de la syntaxe du toilettage (Cromwell & Berridge 1996). Une étude menée par Berridge et Wishlaw (1992) démontre que seuls les dommages au striatum entraînent des déficits permanents dans la coordination de la chaîne syntactique de toilettage chez le rat. L'ablation du cortex moteur, du néocortex ou du cervelet ne produit que des modifications temporaires des séquences de toilettage qui semblent plutôt associées à un facteur général de nature non séquentielle. Une étude récente menée par Cromwell, Berridge, Drago et Levine (1998) suggère que l'activation

des récepteurs D1 joue un rôle important dans la mise en séquence d'actions naturelles telles le toilettage. Les souris mutantes ne possédant pas de récepteur D1 présentent une diminution de la durée de toilettage ainsi qu'une désorganisation des patrons séquentiels de toilettage. La perturbation des séquences se traduit par l'échec des souris mutantes à terminer la chaîne syntactique. L'interruption des séquences semble être spécifique puisque ces souris initient plus de chaînes syntactiques que les souris contrôles alors qu'elles sont moins aptes à les compléter.

Le toilettage diminue chez des rats lésés à l'hippocampe après une exposition à un nouvel environnement et suite à la vaporisation de jets de solution de sucrose (Cannon, Paul, Baisden, & Woodruff, 1992). Cette diminution semble être reliée spécifiquement à une réduction du nombre de séquences complètes de toilettage (Cannon et al., 1992). D'autres études démontrent toutefois que ces mêmes lésions n'altèrent pas le toilettage des animaux lorsqu'ils sont observés dans leur cage d'hébergement (Kim et al., 1970). L'interprétation neurobiologique des effets des lésions hippocampiques pourrait être la perte d'inputs hippocampiques dans le nucleus accumbens, résultant en un changement dans l'activité dopaminergique à l'intérieur de cette structure (Reinstein, Hannigan & Isaacson, 1982). D'un autre côté, le toilettage augmente chez des rats porteurs de lésions néocorticales suite à la vaporisation de jets de solution de sucrose alors que la durée de toilettage ne semble pas affectée lors de l'exposition à un nouvel environnement. Cette augmentation semble être liée à l'augmentation significative du nombre de séquences fragmentées (incomplètes) de toilettage chez ces rats.

Peu de données sur la modélisation des déficits hygiéniques, symptôme négatif présent dans la schizophrénie, sont disponibles. L'étude de ce type de symptômes est toutefois particulièrement importante puisque les neuroleptiques usuels, des antagonistes de la

dopamine, ne réussissent pas à les contrôler adéquatement. La difficulté à mener à terme une séquence motrice est donc une dimension importante de la maladie qui est généralement négligée dans l'évaluation et la réhabilitation des patients schizophrènes. En tenant compte de cette problématique, la présente recherche tente de vérifier les effets du PCP sur l'organisation des séquences motrices lors de situations de toilettage induites par la vaporisation de jets d'eau. Plus précisément, cette expérience analyse les effets du PCP sur la durée totale de toilettage (en sec), le nombre total de séquences de toilettage produites et le pourcentage de séquences complètes réalisées. Trois hypothèses sont avancées.

Premièrement, si l'administration répétée de PCP entraîne une altération du système dopaminergique nigrostriatal par l'augmentation de la densité des récepteurs D1, la durée totale de toilettage devrait augmenter chez les rats PCP. À l'inverse, si le PCP agit au niveau de l'hippocampe ou du nucleus accumbens, la durée totale de toilettage devrait diminuer chez les rats PCP. De façon similaire, la seconde hypothèse prédit une augmentation du nombre total de séquences, qu'elles soient complètes ou non, chez les rats PCP. Finalement, une diminution du pourcentage de séquences complètes est envisagée chez les rats PCP si cette drogue affecte le striatum.

Méthode

Sujets

Trente-deux rats mâles de souche Long-Evans, expérimentalement naïfs et pesant entre 180 et 220 g à leur arrivée au laboratoire, sont logés dans des cages individuelles avant et pendant l'expérimentation. Ils sont soumis à une photopériode 12h-12h, le toilettage étant mesuré durant la phase diurne. L'accès à l'eau est libre. Puisqu'un renforçateur alimentaire est utilisé dans des tâches cognitives administrées de façon concomitante, la

portion quotidienne de nourriture est rationnée afin de maintenir chaque rat à approximativement 85% de son poids normal.

Matériel

Les comportements de toilettage sont mesurés à l'intérieur des cages individuelles dans lesquelles les rats sont logés quotidiennement. Les comportements sont filmés au moyen d'une caméra fixée verticalement au-dessus du grillage posé sur la cage. Un vaporisateur sert à asperger les rats d'une quantité précise d'eau potable conservée à température ambiante.

Procédure

La répartition des rats dans les groupes PCP et Saline est basée sur les performances obtenues lors des étapes préliminaires aux tâches cognitives administrées en concomitance. Pendant 15 jours consécutifs, les rats appartenant au groupe PCP (n=16) reçoivent une dose de 10 ml/kg d'une solution d'hydrochlorate de phencyclidine (ratio de 1 mg de PCP par 100 ml de NaCl à 0,9%) sous la forme d'injections intrapéritonéales (i.p.) à toutes les 24 heures. Pour fins de contrôle expérimental, les rats appartenant au groupe Saline (n=16) sont injectés avec une quantité équivalente de véhicule (solution saline stérile). L'étude comparative des comportements de toilettage s'effectue à trois moments pendant la période d'injection, soit après qu'une (temps 1), huit (temps 2) ou 15 (temps 3) injections de PCP ou de solution saline aient été reçues. À chacun de ces moments, les comportements de toilettage sont induits avec 25 jets consécutifs d'eau potable et sont enregistrés sur bande vidéo pendant une période de 15 minutes. Un logiciel de codification, Coder 2 (Kappas, 1995), sert à compiler et à analyser ultérieurement les données comportementales. Lors de la codification, un expérimentateur non informé de la répartition des rats dans les groupes PCP et Saline compile 100% des comportements de toilettage enregistrés au moyen d'une

grille comportementale basée sur celle utilisée par Colonnese et al. (1996) (Annexe C). Un second expérimentateur, non naïf cette fois, compile les comportements d'une partie des enregistrements (25%) afin d'établir un accord inter-juge. Les analyses effectuées subséquemment portent sur la durée totale de toilettage (en s), le nombre total de séquences de toilettage et le pourcentage de séquences complètes de toilettage. La durée totale de toilettage est évaluée en additionnant la durée de chaque moment au cours desquels l'animal est en situation de toilettage. Le nombre total de séquences consiste à additionner tous les moments où l'animal initie une séquence de toilettage, qu'elle soit complète ou non. Les types de séquences compilées (procédure adaptée de Cannon et al., 1992) sont: 1) les séquences complètes (présence des quatre phases exécutées dans le bon ordre), 2) les séquences incomplètes (absence d'une ou deux phases dans la séquence), 3) les séquences désorganisées (présence des quatre phases ou de trois phases exécutées dans un ordre inadéquat) et 4) les séquences atypiques (déformation d'un comportement typique ou introduction d'un comportement atypique dans la séquence). Enfin, le pourcentage de séquences complètes de toilettage est évalué en divisant le nombre de séquences complètes par le nombre total de séquences (complètes, incomplètes, désorganisées et atypiques). Il est à noter que le calcul de l'accord inter-juge n'ayant pas encore été effectué à l'heure actuelle, il ne sera pas présenté dans le présent ouvrage.

Soixante-douze heures ou huit jours après la dernière injection de PCP ou de solution saline, les rats sont sacrifiés et les cerveaux sont prélevés. Les moments choisis pour euthanasier les animaux sont déterminés en fonction des exigences des tâches concomitantes portant sur les aspects cognitifs chez les mêmes rats. Des analyses histochimiques comparatives sont réalisées sur ces cerveaux en vue de déterminer les niveaux de récepteurs de dopamine (D1, D2 et D3) à l'intérieur de cinq régions cérébrales:

le cortex préfrontal dorsolatéral, le striatum dorsolatéral et dorsomédian et deux parties du nucleus accumbens (partie centrale et enveloppe). Ces analyses sont réalisées au Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL). Puisqu'elles sont actuellement en cours, ces analyses ne seront pas rapportées dans la présente recherche.

Résultats

Trois aspects sont examinés à l'intérieur de la présente étude: la durée totale moyenne de toilettage (en s), le nombre total moyen de séquences de toilettage (complètes et atypiques) ainsi que le pourcentage moyen de séquences complètes de toilettage. Les résultats recueillis en rapport avec ces trois aspects sont représentés dans la Figure 1.

Comme l'indique la Figure 1A, les deux groupes de rats se toilettent pendant une période de temps équivalente après l'administration d'une seule dose de PCP ou de solution Saline mais, suite à huit et 15 doses reçues, les rats PCP passent plus de temps à se toiletter que les rats Saline. Une ANOVA Groupe x Dose avec mesures répétées sur le dernier facteur montre que le facteur Groupe, $F(1, 30) = 11.75$ $p < .01$, et l'interaction Groupe x Dose, $F(2, 60) = 8.42$ $< .01$, sont significatifs alors que le facteur Dose, $F(2, 60) = 1.90$, ne l'est pas. L'analyse des effets simples (correction du carré moyen de l'erreur et de ses degrés de liberté par la méthode de Satterthwaite) confirme que les groupes PCP et Saline ne présentent pas de différence suite à une injection, $F(1, 85) = 0.22$. Toutefois, les rats PCP passent significativement plus de temps à se toiletter que les rats Saline après huit, $F(1, 85) = 6.48$ $p < .05$, et 15 injections, $F(1, 85) = 23.02$ $p < .01$. Une ANOVA effectuée sur chacun des groupes en fonction du nombre d'injections reçues indique que la durée totale moyenne de toilettage augmente de façon significative chez les rats du groupe PCP, $F(2, 30) = 4.16$ $p < .05$, alors qu'elle diminue de façon significative chez les rats du groupe

Saline, $F(2, 30) = 6.48$ $p < .01$. En somme, suite à une dose unique de PCP ou de solution saline, les rats des deux groupes ne diffèrent pas quant au temps consacré au toilettage. Cependant, suite à l'administration répétée de ces substances, la durée totale moyenne de toilettage augmente chez les rats PCP tandis qu'elle diminue chez les rats Saline, créant ainsi un écart significatif entre les deux groupes après huit et 15 doses.

De façon analogue, suite à une injection de PCP ou de solution saline, les rats des deux groupes produisent un nombre total moyen de séquences de toilettage similaire (Figure 1B). L'administration répétée de ces substances (huit et 15 doses) entraîne toutefois une production plus élevée de séquences de toilettage chez les rats PCP comparativement aux rats Saline. Une ANOVA Groupe x Dose avec mesures répétées sur le dernier facteur révèle que les facteurs Groupe, $F(1, 30) = 24.94$ $p < .01$, et Dose, $F(2, 60) = 5.11$ $p < .01$, ainsi que l'interaction Groupe x Dose, $F(2, 60) = 9.10$ $p < .01$, sont significatifs. L'analyse des effets simples (correction de Satterthwaite) confirme que les groupes PCP et Saline ne diffèrent pas après une injection, $F(1, 90) = 0.29$, mais que le groupe PCP produit un nombre significativement plus élevé de séquences de toilettage que le groupe Saline après huit, $F(1, 90) = 15.82$ $p < .01$, et 15 injections, $F(1, 90) = 26.94$ $p < .01$. Par ailleurs, une ANOVA effectuée sur chacun des groupes en fonction du nombre d'injections reçues révèle que le nombre total moyen de séquences de toilettage augmente de façon significative chez les rats du groupe PCP, $F(2, 30) = 10.85$ $p < .01$, alors qu'il demeure stable chez les rats du groupe Saline, $F(2, 30) = 2.05$. Les rats des deux groupes ne diffèrent donc pas quant au nombre total moyen de séquences de toilettage produites suite à l'administration d'une dose unique de PCP ou de solution saline mais, suite à l'injection répétée des deux substances, la production de séquences augmente de façon significative

chez les rats PCP, ce qui crée un écart significatif entre les deux groupes après huit et 15 doses.

Les courbes illustrant les pourcentages moyens de séquences complètes de toilettage (Figure 1C) suggèrent que les rats soumis aux injections de PCP produisent un pourcentage moyen plus faible de séquences complètes que les rats Saline. Une ANOVA Groupe x Dose avec mesures répétées sur le dernier facteur montre que seul le facteur Groupe, $F(1, 30) = 11.69$ $p < .01$, est significatif alors que le facteur Dose, $F(2, 60) = 0.60$ et l'interaction Groupe x Dose, $F(2, 60) = 1.20$, ne le sont pas. Une ANOVA réalisée sur chacun des groupes en fonction du nombre d'injections reçues indique que le pourcentage moyen de séquences complètes demeure stable tant chez le groupe PCP, $F(2, 30) = 0.59$, que chez le groupe Saline, $F(2, 30) = 1.26$. Dans l'ensemble, les rats soumis aux injections de PCP produisent un pourcentage de séquences complètes de toilettage significativement moins élevé que les rats soumis aux injections de solution saline, peu importe le nombre de doses administrées.

Discussion

L'objectif principal de la présente étude était de vérifier les effets de la phencyclidine (PCP) sur l'organisation des séquences motrices lors de situations induites de toilettage chez le rat. Trois hypothèses étaient avancées. D'abord, si le PCP entraîne des dommages au système dopaminergique nigrostriatal, la durée totale de toilettage devait augmenter chez les rats PCP, comparativement aux rats Saline. À l'inverse, si cette drogue provoque une détérioration de l'hippocampe ou du nucleus accumbens, la durée totale de toilettage devait diminuer chez les rats PCP. Deuxièmement, une augmentation du nombre total de séquences de toilettage, qu'elles soient complètes ou non, était prévue chez les rats du

groupe PCP. Enfin, une diminution du pourcentage de séquences complètes de toilettage était envisagée chez les rats PCP. Dans l'ensemble, les résultats observés suggèrent une altération du système dopaminergique nigrostriatal par l'administration prolongée de PCP.

Les résultats obtenus démontrent que les rats PCP et Saline passent une période de temps équivalente à se toiletter après une seule injection. Cependant, l'administration répétée de PCP entraîne une augmentation significative de la durée totale de toilettage chez les rats alors que l'administration répétée de Saline produit l'effet contraire, soit une diminution significative de la durée totale de toilettage. Les rats exposés à long terme au PCP (huit et 15 injections) passent donc significativement plus de temps à se toiletter que les rats soumis au même nombre de doses de solution saline. Deux hypothèses sont envisagées quant aux résultats obtenus. D'une part, il est possible que les rats du groupe Saline aient réagi fortement lors de leur premier contact avec le stimulus destiné à induire les comportements de toilettage (25 jets d'eau consécutifs) puis qu'ils se soient par la suite habitués à ce stimulus. La réaction initiale des rats envers les jets d'eau reçus aurait été d'augmenter la période de temps normale investie dans le toilettage en réaction au stimulus (stresseur) afin d'éliminer le surplus inhabituel d'eau sur leur corps. Aux Temps 2 et 3, les rats Saline ayant déjà été confrontés au stimulus, cette tendance se serait atténuée, les rats consacrant une période de temps de moins en moins longue à se toiletter. Ces observations concordent avec les résultats de plusieurs études démontrant une augmentation du toilettage chez des rats sains face à un nouveau stimulus (e.g. Jolles et al., 1979a). Des analyses supplémentaires portant sur la répartition des comportements de toilettage à l'intérieur de la période d'observation (15 minutes) sont présentement en cours afin de vérifier si les rats se toilettent davantage immédiatement après l'administration des jets d'eau et diminuent par la suite la fréquence de leurs comportements de toilettage. D'autre part, l'augmentation de la

durée de toilettage en fonction du nombre d'injections de PCP reçues pourrait être due à l'action de cette drogue au niveau du système dopaminergique nigrostriatal, particulièrement au niveau des récepteurs D1. En effet, plusieurs études ont démontré que l'administration d'agonistes des récepteurs D1 provoque une augmentation de la production normale des comportements de toilettage (Eilam et al., 1992; Van Wimersma Greidanus et al., 1989; Wachtel et al., 1992). Cette observation va également dans le sens des résultats obtenus par Cannon et al. (1992), lesquels ont observé une augmentation de la durée de toilettage suite à la vaporisation de jets de solution de sucrose chez des rats lésés au néocortex, augmentation reliée à une hausse du nombre de séquences incomplètes produites. Afin de distinguer les structures véritablement affectées par le PCP, il serait pertinent de vérifier, au cours d'une étude ultérieure, si les effets comportementaux de cette drogue sont permanents en testant les rats après une certaine période (e.g. sept jours) suivant la dernière injection. En effet, Berridge et Wishlaw (1992) ont démontré que l'ablation du néocortex ne produit que des déficits temporaires de nature non séquentielle au niveau du toilettage alors que des dommages au striatum produisent des déficits permanents.

En ce qui concerne le nombre total de séquences réalisées, les résultats obtenus indiquent que la production totale de séquences, complètes ou non, augmente de façon significative en fonction du nombre d'injections reçues chez les rats PCP. Chez les rats Saline, le nombre total de séquences produites demeure similaire, peu importe le nombre d'injections administrées. Les rats PCP produisent de ce fait un nombre total significativement plus élevé de séquences que les rats Saline suite à une exposition répétée à cette drogue (huit ou 15 injections). Ces résultats suggèrent une altération des récepteurs D1 par l'administration sous-chronique de PCP. Cromwell et al. (1998) ont en effet

observé une augmentation du nombre total de séquences de toilettage (complètes ou non) chez des souris mutantes ne possédant pas de récepteurs D1. Cannon et al. (1992) ont également observé une augmentation du nombre total de séquences de toilettage chez des rats lésés au néocortex.

Les résultats reliés aux pourcentages de séquences complètes de toilettage confirment que les rats PCP produisent un pourcentage de séquences complètes de toilettage significativement plus faible que les rats Saline, peu importe le nombre d'injections reçues. Ces résultats vont dans le sens de ceux obtenus par Cromwell & Berridge (1996), lesquels avaient observé une altération de l'ordre séquentiel des comportements de toilettage suite à une lésion du néostriatum dorsal. Ils sont également concordants avec ceux obtenus par Cromwell et al. (1998), lesquels avaient observé une difficulté à terminer les séquences de toilettage chez des souris mutantes qui ne possèdent pas de récepteurs D1.

En somme, malgré une plus longue période de temps investie dans le toilettage, les rats exposés à long terme au PCP sont déficitaires dans la production de séquences complètes et organisées. L'augmentation de la durée totale de toilettage chez les rats PCP semble de plus correspondre à une augmentation du nombre de séquences incomplètes, désorganisées et atypiques. Ces résultats suggèrent que l'administration répétée de PCP chez le rat entraîne une altération du système dopaminergique nigrostriatal, particulièrement au niveau des récepteurs D1. Le mécanisme exact à la base de ces déficits demeure toutefois imprécis (augmentation vs altération des récepteurs D1). Ces données suggèrent également que l'administration répétée de PCP chez le rat tend à induire l'apparition de déficits compatibles avec les problèmes d'hygiène corporelle rencontrés chez les patients schizophrènes.

Ces résultats ne sont toutefois valides que lorsque les comportements de toilettage sont induits par un stimulus externe. Des résultats différents pourraient en effet être obtenus lorsque ces comportements sont produits de façon spontanée. Des résultats obtenus par Frith (1993) et Frith et Done (1988) indiquent que les patients schizophrènes présentant majoritairement des symptômes négatifs sont déficitaires lorsqu'ils sont appelés à générer une séquence d'actions par eux-mêmes, alors qu'ils sont relativement adéquats lorsque les exigences d'une tâche sont clairement précisées par l'expérimentateur. Il est possible que ces observations puissent s'appliquer à la présente étude (toilettage spontané vs induit par un stimulus). Il serait pertinent de vérifier, au cours d'une étude ultérieure, si l'administration répétée de PCP entraîne des effets similaires lors du toilettage produit de façon spontanée chez le rat.

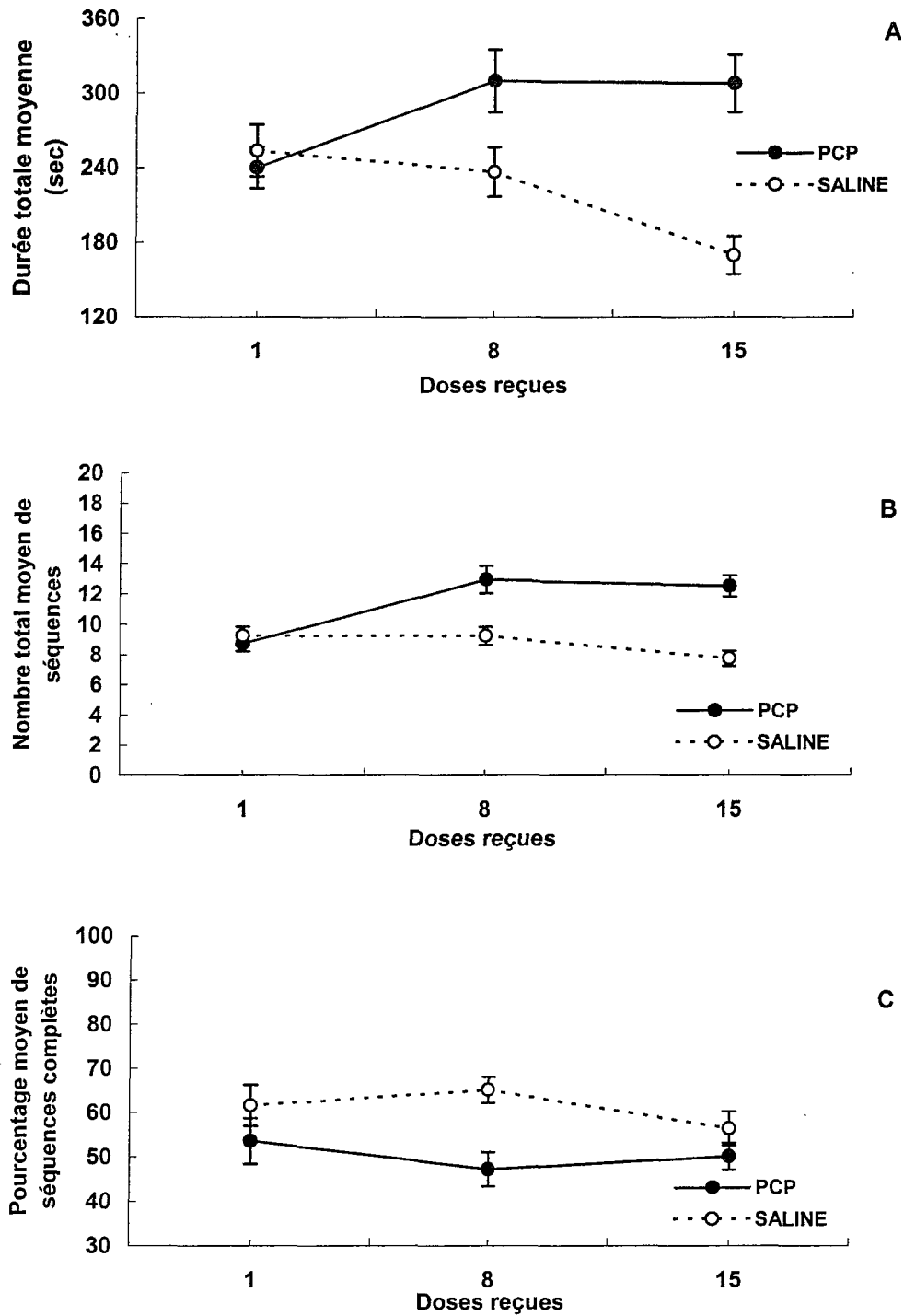


Figure 1 - Durées totales moyennes de toilettage en secondes (A), nombres totaux moyens de séquences de toilettage (B) et pourcentages moyens de séquences complètes de toilettage (C) en fonction du nombre de doses de PCP ou de solution saline reçues (barre d'erreur = erreur-type).

Annexe C

GRILLE COMPORTEMENTALE - TOILETTAGE**Catégories majeures**

PH : phases séquentielles caractéristiques

BO : toilettage avec la bouche (léchage)

MA : toilettage avec les pattes antérieures

PI : toilettage avec les pattes postérieures (grattage)

SE : secousse

NT : tout comportement n'étant pas relié au toilettage

Catégories mineures**PH**

P1 : Phase 1 (5 à 9 mouvements bilatéraux rapides des pattes antérieures effectuant une trajectoire elliptique autour du bout du museau)

P2 : Phase 2 (1 à 3 mouvements unilatéraux ou bilatéraux asymétriques autour de la partie inférieure du faciès, du dessous des yeux jusqu'au museau)

P3 : Phase 3 (série de plusieurs mouvements elliptiques de grande amplitude réalisés de façon symétrique et bilatérale autour du faciès entier, atteignant souvent l'arrière des oreilles)

P4 : Phase 4 (transfert de posture corporelle au cours duquel le rat se retourne vers l'arrière, baisse la tête, et commence à lécher les différentes parties du torse et des flancs)

BO

BF : bouche-flancs

BA : bouche-abdomen

BG : bouche-parties génitales

BQ : bouche-queue

BP : bouche-pattes postérieures

BM : bouche-pattes antérieures

AU : autre

MA

MF : pattes antérieures-face

MO : pattes antérieures-oreille

FR : frotter les pattes antérieures

AU : autre

PT

PT : pattes postérieures-tête

PF : pattes postérieures-flancs

AU : autre

SE

SP : secouer les pattes antérieures

SC : secouer le corps

AU : autre

NT

EX : explorer

FI : figer

SA : tentative d'échappement

AU : autre

Conclusion générale

L'utilisation de la drogue psychomimétique phencyclidine (PCP) dans la modélisation des symptômes de la schizophrénie a fait l'objet de plusieurs recherches au cours des dernières années. L'administration répétée de cette drogue permet d'induire une symptomatologie schizophréniforme chez l'animal, qui comporte à la fois la présence de symptômes positifs et négatifs, incluant la présence de dysfonctions cognitives (Jentsch & Roth, 1999). Des études récentes démontrent que l'administration répétée de PCP entraîne l'apparition de déficits cognitifs persistants compatibles avec une dysfonction frontale chez l'animal ainsi qu'une diminution de l'utilisation de la dopamine dans le cortex préfrontal, possiblement reliée à une hyperactivité de la dopamine dans les régions sous-corticales (Jentsch et al., 1998; Jentsch et al., 1999; Jentsch & Roth, 1999).

La présente étude avait pour objectif d'étudier les effets de l'injection sous-chronique de PCP sur la mémoire, la coordination motrice, les comportements ambulatoires, la néophobie environnementale et alimentaire ainsi que sur la capacité à organiser des séquences motrices lors de situations induites de toilettage. Pour ce faire, les comportements de rats soumis à l'injection quotidienne de PCP pendant 15 jours étaient comparés à ceux de rats Saline lors de différentes tâches: 1) le labyrinthe en T avec délais, tâche similaire à celle utilisée par Jentsch et al. (1997b), 2) la version Mémoire de travail-Mémoire de référence du labyrinthe radial (Packard & White, 1990), 3) le rotarod, 4) le test de l'open field et 5) l'induction de situations de toilettage par la vaporisation de jets d'eau potable.

Les résultats obtenus au labyrinthe en T avec délais ne permettent pas de conclure à une altération du système dopaminergique mésocortical puisqu'aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait à la mémoire de travail spatiale entre les groupes PCP et

Saline. Ces résultats divergent de ceux obtenus par Jentsch et al. (1997b), montrant une détérioration plus prononcée de la performance à cette tâche chez des rats soumis à long terme au PCP. Les différences méthodologiques entre les deux études, en particulier le caractère libre ou imposé du comportement d'alternance, sont cependant susceptibles d'expliquer les divergences observées entre nos résultats et ceux de Jentsch et al. (1997b). Comme il a été mentionné, des études sont présentement en cours dans notre laboratoire afin de distinguer la performance de rats injectés au PCP lors de situations de choix autogénéré et imposé dans le labyrinthe en T avec délais.

Les résultats obtenus à la version Mémoire de travail-Mémoire de référence du labyrinthe radial indiquent que les rats soumis aux injections répétées de PCP produisent significativement plus d'erreurs de mémoire de référence que les rats Saline lors du dernier bloc d'essais, soit après avoir reçu entre 12 et 15 injections, suggérant ainsi une atteinte du système dopaminergique nigrostriatal. Packard et White (1990) ont en effet observé une détérioration de la performance reliée à la mémoire de référence au labyrinthe radial chez des rats lésés au striatum dorsal (noyau caudé). Par contre, aucune différence significative n'est présente entre les rats soumis à des injections répétées de PCP, soit entre 4 et 15 injections reçues, et les rats Saline en ce qui concerne les erreurs de mémoire de travail spatiale, suggérant ainsi que l'hippocampe et le nucleus accumbens ne sont pas atteints par l'administration sous-chronique de PCP. Une étude subséquente, utilisant la version standard du labyrinthe radial avec huit couloirs appâtés, est à prévoir afin d'augmenter la probabilité de commettre des erreurs de mémoire de travail spatiale.

Les résultats obtenus dans le test de l'open field ne permettent pas de conclure à une altération d'une structure spécifique du système dopaminergique mésolimbique, en l'occurrence l'hippocampe, le nucleus accumbens et le cortex préfrontal. En effet, les rats

soumis aux injections répétées de PCP ne diffèrent significativement des rats Saline qu'au niveau de l'exploration horizontale, ce qui suggèrent une altération de l'hippocampe (subiculum ventral) par le PCP. Cependant, ils ne diffèrent pas significativement des rats Saline en ce qui a trait à l'exploration verticale et à la néophobie alimentaire, comportements connus pour être affectés suite à une lésion de cette structure (Burns et al., 1996; Harley & Martin, 1999). Les résultats au test de l'open field concordent donc avec certains résultats obtenus par Burns et al. (1996) mais de façon inconsistante.

Les résultats obtenus suite à l'observation des rats lors de situations induites de toilettage indiquent que l'injection répétée de PCP entraîne une altération du système dopaminergique nigrostriatal, particulièrement des récepteurs dopaminergiques D1. En effet, les rats soumis aux injections répétées de PCP passent significativement plus de temps à se toiletter et initient un nombre total de séquences significativement plus élevé que les rats Saline mais sont déficitaires dans la production de séquences complètes et organisées de toilettage. De plus, l'augmentation de la durée totale de toilettage chez les rats PCP semble correspondre à une augmentation du nombre de séquences incomplètes, désorganisées et atypiques. Afin de vérifier si ces déficits surviennent lors de situations naturelles de toilettage (sans méthode d'induction des comportements de toilettage), une étude subséquente impliquant la production spontanée de comportements de toilettage doit être envisagée.

Dans l'ensemble, les résultats de la présente étude indiquent que l'administration répétée de PCP entraîne une diminution de la performance reliée à la mémoire de référence et une difficulté à organiser des séquences motrices, ce qui permet de supposer la présence d'une altération du système dopaminergique nigrostriatal. Il est possible que la mémoire de travail spatiale (au labyrinthe en T avec délais ou au labyrinthe radial) soit affectée d'une

quelconque façon par l'administration chronique de PCP mais les méthodes utilisées lors de la présente étude ne permettent pas de conclure en ce sens. Il est également possible que le système dopaminergique mésolimbique soit atteint par l'administration répétée de PCP mais encore une fois, nos résultats ne permettent pas de distinguer les structures spécifiquement atteintes.

En somme, les résultats de la présente recherche ne permettent d'illustrer que certaines facettes de la symptomatologie associée à la schizophrénie, notamment les déficits de mémoire de référence et l'apparition de déficits compatibles avec des problèmes d'hygiène corporelle. À notre connaissance, ces résultats sont les premiers à démontrer que l'administration répétée de PCP entraîne une altération de la capacité à organiser des séquences motrices lors de situations de toilettage. La poursuite des recherches sur cet aspect s'avère donc intéressante puisqu'à l'heure actuelle, aucun neuroleptique n'arrive à contrôler les problèmes relatifs à l'hygiène corporelle chez les patients schizophrènes.

Références bibliographiques

Adams, B. & Moghaddam, B. (1998). Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally dissociated from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. The Journal of Neuroscience, 18, 5545-5554.

Aloyo, V.J., Spruitj, B., Zwiers, H. & Gispen, W.H. (1983). Peptide-induced excessive grooming behaviour: the role of opiate receptors. Peptides, 4, 833-836.

American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC: Auteur.

Analine, O. & Pitts, F.N., Jr (1982). Phencyclidine (PCP): a review and perspectives. Critical Review of Toxicology, 10 (2), 145-177.

Atkinson, R.L., Atkinson, R.C., Bem, D.J. & Smith, E.E. (1994). Introduction à la Psychologie : 3^e édition. Montréal, Québec: Les Éditions de la Chenelière. 789 pages.

Bär, P.R., Gispen, W.H. & Isaacson, R.L. (1981). Behavioural and regional neurochemical sequelae of hippocampal destruction in the rat. Pharmacological Biochemistry Behavior, 14, 305-312.

Bardgett, M.E. & Henry, J.D. (1999). Locomotor activity and accumbens Fos expression driven by ventral hippocampal stimulation require D₁ and D₂ receptors. Neuroscience, 94 (1), 59-70.

Berridge, K.C., (1990). Comparative fine structure of action: rules of form and sequence in the grooming patterns of six rodent species. Behaviour, 113, 21-56.

Berridge, K.C., Fentress, J.C. (1987). Disruption of natural grooming chains after striatopallidal lesions. Psychobiology, 15, 336-342.

Berridge, K.C. & Whishaw, I.Q. (1992). Cortex, striatum and cerebellum: control of serial order in a grooming sequence. Experimental Brain Research, 90 (2), 275-290.

Burns, L.H., Annett, L., Kelley, A.E., Everitt, B.J. & Robbins, T.W. (1996). Effects of lesions to amygdala, ventral subiculum, medial prefrontal cortex, and nucleus accumbens on the reaction to novelty: implication for limbic-striatal interactions. Behavioral Neuroscience, 110 (1), 60-73.

Byne, W., Kemether, E., Jones, L., Haroutunian, V. & Davis, K.L. (1999). The neurochemistry of schizophrenia. Dans D.S. Charney, E.J. Nestler & B.S. Bunney (Eds.), Neurobiology of mental illness (pp 236-245). New-York: Oxford University Press.

Cannon, R.L., Paul, D.J., Baisden, R.H. & Woodruff, M.L. (1992). Alterations in self-grooming sequences in the rat as a consequence of hippocampal damage. Psychobiology, 20 (3), 205-218.

Carlsson, A. (1995). The dopamine theory revisited. Dans S.R. Hirsh & D.R. Weinberger, (Eds.), Schizophrenia, (pp. 379-397). Oxford, Angleterre: Blackwell Science.

Carlsson, A. & Linqvist, M. (1963). Effects of chlorpromazine and haloperidol on the formation of 3-methoxytyriamine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacologica et Torticologica, 20, 140-144.

Colbern, D.L., Isaacson, R.L., Green, E.J. & Gispen, W.H. (1978). Repeated intraventricular injections of ACTH (1-24): the effects of home or novel environments on excessive grooming. Behavior and Biology, 23, 381-387.

Colonnese, M.T., Stallman, E.L. & Berridge, K.C. (1996). Ontogeny of action syntax in altricial and precocial rodents: grooming sequences of rats and guinea pig pups. Behaviour, 22, 1165-1195.

Cools, A.R., Spruijt, B.M. & Ellenbroek, B.A. (1988). Role of central dopamine in ACTH-induced grooming behaviour in rats. Annual NY Academy Science, 525, 338-349.

Cools, A.R., Wiegant, V.M. & Gispen, W.H. (1978). Distinct dopaminergic systems in ACTH-induced grooming. European Journal of Pharmacology, 50, 265-268.

Creese, I., Burt, D.R & Snyder, S.H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science, 192, 481-483.

Cromwell, H.C. & Berridge, K.C. (1996). Implementation of action sequences by a neostriatal site: a lesion mapping study of grooming syntax. The Journal of Neuroscience, 16, 444-458.

Cromwell, H.C., Berridge, K.C., Drago, J. & Levine, M.S. (1998) Action sequencing is impaired in D1A-deficient mutant mice. European Journal of Neuroscience, 10 (7), 2426-2432.

Crow, T.J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? British Medical Journal, 280, 66-68.

Dalery, J. & d'Amato, T. (1995). La schizophrénie: recherches actuelles et perspectives. Paris: Masson.

Drago, F., Contarino, A. & Busa, L. (1999). The expression of neuropeptide-induced excessive grooming behavior in dopamine D1 and D2 receptor-deficient mice. European Journal of Pharmacology, 365, (2-3), 125-131.

Duncan, G.E. (1999). Recent advances in schizophrenia research. Brain Research Review, 29, 250-264.

Dunn, A.J., Green, E.J. & Isaacson, R.L. (1979). Intracerebral adreno-corticotropic hormone mediates novelty-induced grooming in the rat. Science Washington DC, 203, 281-283.

Eilam, D., Talangbayan, H., Canaran, G. & Szechtman, H. (1992). Dopaminergic control of locomotion, mouthing, snout contact, and grooming: opposing roles of D1 and D2 receptors. Psychopharmacology, 106 (4), 447-454.

Elstein, K., Hannigan, J.A. & Isaacson, R.L. (1981). Repeated intracerebroventricular injection of ACTH₁₋₂₄ in rats with hippocampal lesions. Behavioral and Neural Biology, 32, 248-254.

Fenton, W.S. & McGlashan, T.H. (1992). Testing systems for assessment of negative symptoms in schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 49, 179-184.

Ferrari, F., Pelloni, F. & Giuliani, D. (1992). Suppressive effect of the dopamine D2 receptor agonist B-HT 920 on rat grooming. European Journal of Pharmacology, 216 (3), 345-350.

Flores, G., Barbeau, D., Quirion, R. & Srivastava, L.K. (1996). Decreased binding of dopamine receptors in limbic subregions after neonatal bilateral lesion of rat hippocampus. The Journal of Neuroscience, 16, 2020-2026.

Florijn, W.J., Holtmaat, A.J.G.D., de Lang, H., Spierenburg, H., Gispen, W.H & Versteeg, D.H.G. (1993). Peptide-induced grooming behavior and caudate nucleus dopamine release. Brain Research, 625, 169-172.

Fraser, C.M., Fisher, A., Cooke, M.J., Thompson, I.D. & Stone, T.W. (1997). Purine modulation of dizocilpine effects on spontaneous alternation. Psychopharmacology, 130, 334-342.

Frith, C.D. (1993). The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Hove, UK: Lawrence Erlbaum.

Frith, C.D. & Done, D.J. (1988). Stereotyped responding by schizophrenia patients on a two-choice guessing task. Psychological Medicine, 13, 779-786.

Gal, G., Joel, D., Gusak, O., Feldon, J. & Weiner, I. (1997). The effects of electrolytic lesion to the shell subterritory of the nucleus accumbens on delayed non-matching-to-sample and four-arm baited eight-arm radial-maze tasks. Behavioral Neuroscience, 111 (1), 92-103.

Gispen, W.H. & Isaacson, R.L. (1986). Excessive grooming in response to ACTH. Dans D. de Wied et al. (Eds.), Neuropeptides and Behaviour, Vol. 1, CNS Effects of ACTH, MSH and Opioid Peptides, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 117, Pergamon, Oxford, UK, 273-312.*

Greifenstein, F.E., Yoshitake, J., DeValut, M. & Gajewski, J.E. (1958). A study of 1-aryl cyclo hexyl amine for anesthesia. Anesthesia and Analgesia, 37, 283-294.

Griffith, J.D., Cavanaugh, J., Held, J. & Oates, J.A. (1972). Dextroamphetamine evaluation of psychomimetic properties in man. Archives of General Psychiatry, 26, 97-100.

Harley, C.W. & Martin, G.M. (1999). Open field motor patterns and object marking, but not object sniffing, are altered by ibotenate lesions of the hippocampus. Neurobiology, Learning and Memory, 72 (3), 202-214.

Heale, V. & Harley, C. (1990). MK-801 and AP-5 impair acquisition, but not retention, of the Morris milk maze. Pharmacological Biochemistry and Behavior, 36, 145-149.

Hoehn-Saric, R., McLeod, D.R. & Glowa, J.R. (1991). The effects of NMDA receptor blockade on the acquisition of a conditioned emotional response. Biology and Psychiatry, 30, 170-176.

Isaacson, R.L. & Colbern, D.L. (1981). Hippocampal lesions, haloperidol and excessive grooming. Physiology and Psychology, 9, 260-262.

Itil, T., Keskiner, A., Kiremitci, N. & Holden, J.M.C. (1967). Effect of phencyclidine in chronic schizophrenics. Canadian Journal of Psychiatry, 12, 209-212.

Javitt, D.C. & Zukin, S.R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. American Journal of Psychiatry, 148 (10), 1301-1308.

Jentsch, D.J., Redmond, D.E., Elsworth, J.D., Taylor, J.R., Youngren, K.D. & Roth, R.H. (1997a). Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. Science, 277, 953-955.

Jentsch, D.J. & Roth, R.H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 20 (3), 201-225.

Jentsch, D.J., Taylor, J.R., Elsworth, J.D., Redmond, D.E. & Roth, R.H. (1999). Altered frontal cortical dopaminergic transmission in monkeys after subchronic phencyclidine exposure: involvement in frontostriatal cognitive deficits (Ed). Neuroscience, 90 (3), 823-832.

Jentsch, D.J., Taylor, J.R. & Roth, R.H. (1998). Subchronic phencyclidine administration increase mesolimbic dopaminergic system responsativity and augments stress-and psychostimulant-induced hyperlocomotion. Neuropsychopharmacology, 19 (2), 106-113.

Jentsch, J.D., Tran, A., Le, D., Youngren, K.D., Phil, M. & Roth, R.H. (1997b). Subchronic phencyclidine administration reduces mesoprefrontal dopamine utilization and impairs prefrontal cortical-dependent cognition in the rat. Neuropsychopharmacology, 17 (2), 92-99.

Jolles, J., Rompa-Barendregt, J. & Gispen, W.H. (1979a). Novelty and grooming behavior in the rat. Behavioral and Neural Biology, 25, 563-572.

Jolles, J., Rompa-Barendregt, J. & Gispen, W.H. (1979b). ACTH- induced excessive grooming in the rat; the influence of environmental and motivational factors. Hormone and Behavior, 12, 60-72.

Kim, C., Choi, H., Kim, J.K., Chang, H.K., Park, R.S. & Kang, I.Y. (1970). General behavioral activity and its component patterns in hippocampectomized rats. Brain Research, 19 (3), 379-394.

Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., Heninger, G.R., Bowers, M.B Jr & Charney, D.S. (1994). Subanesthetic effects of the non competitive NMDA receptor antagonist, ketamine, in humans: Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Archives of General Psychiatry, 51, 199-214.

Levant, B. (1997). The D3 dopamine receptor: Neurobiology and potential clinical relevance. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 49, 231-252.

Li, H., Matsumoto, K. & Watanabe, H. (1999). Different effects of unilateral and bilateral hippocampal lesions in rats on the performance of radial maze and odor-paired associate tasks. Brain Research Bulletin, 48 (1), 113-119.

Luby, E.D., Cohen, B.D., Rosenbaum, G., Gottlieb, J.S. & Kelly, R. (1959). Study of a new schizophrenic-like drug: Sernyl. Archives of Neurological Psychiatry, 81, 363-369.

Lyon, M. (1991). Animal models with parallels to schizophrenia. Dans A. A. Boulton, G. B. Baker & M. T. Martin-Iverson. Neuromethods: animal models in psychiatry I, (pp. 25-65). Clifton, New Jersey: Humana Press.

Malhotra, A.K., Pinals, D.A., Weingartner, H., Sirocco, K., Missar, C.D., Pickar, D. & Breier, A. (1996). NMDA receptor function and human cognition: The effects of ketamine in healthy volunteers. Neuropsychopharmacology, 14, 301-307.

McCullough, L.D. & Salamone, J.D. (1992). Increases in extracellular dopamine levels and locomotor activity after direct infusion of phencyclidine into nucleus accumbens. Brain Research, 577, 1-9.

Mellanby, J., Oliva, M., Peniket, A. & Nicholls, B. (1999). The effect of experimental epilepsy induced by injection of tetanus toxin into the amygdala of the rat on eating behaviour and response to novelty. Behavioral Brain Research, 100 (1-2), 113-122.

Moyaho, A., Eguibar, J.R. & Diaz, J.L. (1995). Induced grooming transitions and open field behaviour differ in high- and low-yawning sublines of Spragues-Dawley rats. Animal Behavior, 50, 61-72.

Murray, A.M. & Waddington, J.L. (1990). The interaction of clozapine with dopamine D₁ versus dopamine D₂ receptor-mediated function: behavioural indices. European Journal of Pharmacology, 186, 79-86.

Owen, F. & Simpson, M.D.C. (1995). The neurochemistry of schizophrenia. Dans S.R. Hirsh & D.R. Weinberger (Eds.), Schizophrenia (pp. 359-378). Oxford: Blackwell Science Ltd.

Packard, M.G. & White, N.M. (1990). Lesions of the caudate nucleus selectively impair "reference memory" acquisition in the radial maze. Behavioral and Neural Biology, 53 (1), 39-50.

Pull, C.B. (1999). Diagnosis of schizophrenia: a review. Dans M. Maj & N. Sartorius (Eds.), Schizophrenia (vol.2), (pp. 1-37). New York: John Wiley & Sons Ltd.

Reinstein, D.K., Hannigan, J.H. Jr & Isaacson, R.L. (1982). Time course of certain behavioral changes after hippocampal damage and their alteration by dopaminergic intervention into nucleus accumbens. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 17 (2), 193-202.

Robinson, T.E. & Becker, J.B. (1986). Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. Brain Research Reviews, 11, 157-198.

Sams-Dodd, F. (1996). Phencyclidine-induced stereotyped behavior and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. Behav Pharmacol, 7, 3-23.

Sams-Dodd, F. (1998a). A test of the predictive validity of animal models of schizophrenia based on phencyclidine and d-amphetamine. Neuropsychopharmacology, 18 (4), 293-304.

Sams-Dodd, F. (1998b). Effects of continuous d-amphetamine and phencyclidine administration on social behaviour, stereotyped behaviour, and locomotor activity in rats. Neuropsychopharmacology, 19 (1), 18-25.

Sedvall, G. & Farde, L. (1995). Chemical brain anatomy in schizophrenia. The Lancet, 346, 743-749.

Seeman, P., Chau-Wong, M. & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature, 261, 717-719.

Smythies, J. (1998). Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. German Journal of Psychiatry, 1, 24-40.

Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., Schwartz, C. & Bouthenet, M.-L. (1992). Le troisième récepteur de la dopamine: une nouvelle cible d'action des neuroleptiques. Dans

M. Peschanski (Ed.). Médecine Sciences, (pp.29-31). Montrouge, France: J. Libbey Eurotext.

Sonders, M.S., Keana, J.F.W & Weber, E. (1988). Phencyclidine and psychomimetic sigma opiates: recent insights into their biochemical and physiological sites of action. Trends in Neurosciences, 11, 37-40.

Spruijt, B.M., Cools, A.R., Ellenbroek, B.A. & Gispen, W.H. (1986). Dopaminergic modulation of ACTH-induced grooming. European Journal of Pharmacology, 120, 249-256.

Spruijt, B.M., Van Hooff, J.A.R.A.M. & Gispen, W.H. (1992). Ethology and neurobiology of grooming behavior. Physiological Reviews, 72 (3), 825-852.

Steinpreis, R.E., Anders, K.A., Branda, E.M. & Kruschel, C.K. (1999). The effects of atypical antipsychotics and phencyclidine (PCP) on rotorod performance. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 63 (3), 387-394.

Stevens, L., Shapiro, M. & White, N.M. (1997). Effects of NMDA receptor blockade on behaviors differentially affected by fimbria/fornix and amygdala lesions. Psychobiology, 25, 109-117.

Thornberg, S.A., & Saklad, S.R. (1996). A review of NMDA receptors and the phencyclidine model of schizophrenia. Pharmacotherapy, 16, 82-93.

Valonne, D., Picetti, R. & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 24, 125-132.

Van Erp, A.M.M., Kruk, M.R., Meelis, W. & Willekens-Bramer, D.C. (1994). Effect of environmental stressors on time course, variability and form of self-grooming in the rat: handling, social contact, defeat, novelty, restraint and fur moistening. Behavioral Brain Research, 65 (1), 47-55.

Van Erp, A.M.M., Kruk, M.R., Willekens-Bramer, D.C., Bressers, W.M.A, Roeling, T.A.P., Veening, J.G. & Spruyt, B.M. (1991). Grooming induced by intrahypothalamic injection of ACTH in the rat: comparison with grooming induced by intrahypothalamic electrical stimulation and i.c.v. injection of ACTH. Brain Research, 538, 203-210.

Van Wimersma Greidanus, T.B., Maigret, C., Torn, M., Ronner, E., Van der Kracht, S., Van der Wee, N.J. & Versteeg, D.H. (1989). Dopamine D-1 and D-2 receptor agonists and antagonists and neuropeptide-induced excessive grooming. European Journal of Pharmacology, 173 (2-3), 227-231.

Vasse, M. & Protais, P. (1988). Increased grooming behaviour is induced by apomorphine in mice treated with discriminant benzamide derivatives. European Journal of Pharmacology, 156 (1), 1-11.

Wachtel, S.R., Brooderson, R.J., & White, F.J. (1992). Parametric and pharmacological analyses of the enhanced grooming response elicited by the D1 dopamine receptor agonist SKF 38393 in the rat. Psychopharmacology, 109 (1-2), 41-48.

Wayne, J & Berridge, K.C. (1998). Coding of serial order by neostriatal neurons: A «natural action» approach to movement sequence. Journal of Neuroscience, 18 (7), 2777-2787.

Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 44 (7):660-669.

Young, R.K. & Thiessen, D.D. (1991). Washing, drying and anointing in adult human (*Homo sapiens*): commonalities with grooming sequences in rodents. Journal of Comparative Psychology, 105 (4), 340-344.