

N° d'ordre : 1 000

50 376
1982
169

50376
1982
169

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

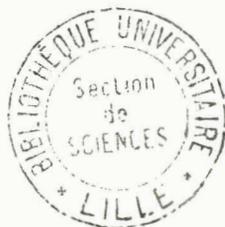
DOCTEUR EN BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

en 3ème cycle

PAR

Marc VERLEYE

RÔLE DES SYSTÈMES NORADRENERGIQUES CENTRAUX DANS L'EXPRESSION DES RÉACTIONS EMOTIONNELLES CHEZ LE RAT.



Soutenue le 26 Novembre 1982 devant la Commission d'Examen

*Président
Rapporteur
Examineurs*

*M. ROUSSEAU
M. BERNET
M. BOISSIER
M. DENIMAL
M. PERTUZON
M. ROY*

*Professeur à l'Université de Lille I
Maître-Assistant à l'Université de Lille I
Directeur Scientifique, ROUSSEL-UCLAF
Maître-Assistant à l'Université de Lille I
Professeur à l'Université de Lille I
Professeur à l'Université de Lille I*

AVANT - PROPOS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Physiologie Neuro-musculaire de l'Université des Sciences et Techniques de LILLE, où Monsieur le Professeur E. PERTUZON a bien voulu m'accueillir. Bien que ses préoccupations scientifiques soient éloignées des miennes, il a su à tout moment me conseiller et m'apporter une aide précieuse. Je lui exprime ici ma plus vive reconnaissance.

. Je remercie Monsieur le Professeur J.P. ROUSSEAU d'avoir accepté la présidence de ce jury. Je profite de cette occasion pour rendre hommage à la qualité de ces enseignements qui a beaucoup contribué à orienter mon choix vers la connaissance des mécanismes physiologiques. Qu'il veuille bien croire à l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

Je tiens à exprimer mes remerciements :

. A Monsieur le Professeur J.R. BOISSIER, Directeur scientifique des Laboratoires ROUSSEL-UCLAF, qui a bien voulu examiner ce travail et faire partie de mon jury. Les conseils et l'importante bibliographie qu'il m'a aimablement envoyés, m'ont beaucoup aidé à interpréter certains de mes résultats. Je lui en suis très reconnaissant.

. A Monsieur le Professeur J.C. ROY pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail en acceptant de participer à ce jury.

. A Monsieur F. BERNET, Maître-Assistant, qui m'a permis de mener ce travail à bien en y consacrant une importante partie de son temps et en apportant son aide constante et efficace. Que ce travail soit pour lui le symbole de notre amitié et de ma reconnaissance.

. A Monsieur J. DENIMAL, Maître-Assistant. Son expérience, ses conseils, ses critiques, lors de la phase expérimentale et pendant la rédaction du manuscrit m'ont beaucoup aidé. Je tiens à lui exprimer ici toute ma gratitude.

Je remercie également tous ceux qui m'ont aidé efficacement pour réaliser ce mémoire, en particulier :

. Madame Y. DODEY qui a assuré avec beaucoup de diligence et de courage la dactylographie de ce mémoire.

. Monsieur R. COISNE pour sa collaboration technique.

Qu'il me soit permis également de rendre un hommage plus particulier à Madame LE BEC, disparue tragiquement au début de cette année. Sa collaboration technique, compétente et efficace, fut indispensable à la réalisation de ce travail.

. Madame ROUSSEAU a proposé sans hésitation sa collaboration technique en réalisant le travail histologique et les photographies de coupes de cerveaux. Je l'en remercie très vivement.

Je remercie de même tous les membres du Laboratoire associé qui, pendant ces quelques années, m'ont apporté leur amitié.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I - EFFETS DES INJECTIONS INTRACEREBROVENTRICULAIRES DE LA 6-HYDROXYDOPAMINE	6
I - <i>Utilisation de la 6-OHDA</i>	8
II - <i>Techniques et protocole</i>	13
III - <i>Résultats</i>	22
IV - <i>Discussion</i>	33
Résumé	39
CHAPITRE II - EFFETS DES LESIONS ELECTROLYTIQUES DU LOCUS COERULEUS	41
I - <i>Le locus coeruleus</i>	44
II - <i>Techniques et protocole</i>	48
III - <i>Résultats</i>	54
IV - <i>Discussion</i>	65
Résumé	70
CHAPITRE III - EFFETS DES LESIONS DES FAISCEAUX NORADRENERGIQUES CENTRAUX	71
I - <i>Les deux principaux faisceaux noradrénergiques centraux</i>	74
II - <i>Techniques et protocole</i>	76
III - <i>Résultats</i>	79
IV - <i>Discussion</i>	90
Résumé	96
CHAPITRE IV - INNERVATION NORADRENERGIQUE DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE	97
I - <i>Innervation noradrénergique de l'hippocampe</i>	100
II - <i>Techniques et protocole</i>	104
III - <i>Résultats</i>	108
IV - <i>Discussion</i>	116
Résumé	120
CONCLUSION	121
BIBLIOGRAPHIE	

INTRODUCTION

Phénomène complexe et mal connu, l'émotion se traduit par un ensemble de réponses neurovégétatives, endocrines et somatomotrices d'un organisme à un évènement interne ou externe (JACOBSON, 1974). En réponse à un stimulus, il y a chez l'animal, genèse d'un "état émotionnel qui fait partie intégrante de l'état de motivation de l'organisme à un moment donné" et qui va déterminer son comportement, c'est à dire l'expression de l'émotion (KARLI, 1968).

L'évaluation des réactions émotionnelles par les modifications neurovégétatives qu'elles induisent fait largement appel depuis les travaux de HALL (1934) à l'utilisation de l'épreuve de l'Open-field (O.F.). La situation nouvelle et inconnue que représente l'O.F. contrarie la tendance photo et agoraphobique du rat (HALL, 1934, 1936 ; BLIZARD, 1981) et induit l'apparition de patterns comportementaux caractérisés par la défécation, la miction, l'activité ambulatoire et les dressements. La défécation, dans un milieu non familier a été caractérisée de "défécation émotionnelle" et quantifie la réactivité de l'animal face à la nouveauté (HALL, 1934; BROADHURST 1957; BRIMBLECOMBE, 1963; ARCHER, 1973; LUSH, 1975). L'épreuve de HENDERSON (HENDERSON, 1968) permet également la mesure des réactions émotionnelles chez l'animal. Cette épreuve évalue les réponses neurovégétatives et somatomotrices conditionnées par l'administration d'un choc électrique intense et inévitable. Ainsi, cette situation aversive pour l'animal déclenche des réactions de sidération (immobilité totale de l'animal) et la défécation. La réaction de "freezing" ainsi induite est une composante prédominante dans le répertoire du comportement défensif du rat (RATNER, 1975; ARCHER, 1976). L'utilisation du test du sursaut caractérise et quantifie le niveau de réactivité sensorimotrice de l'animal en réponse à un stimulus extéroceptif (ADAMS et GEYER, 1981; LEITNER et al., 1981).

Des travaux antérieurs effectués au laboratoire ont montré chez cinq lignées de rats albinos, que l'excrétion urinaire des catécholamines

était la plus basse chez les animaux, dont la défécation dans l'O.F. était la plus marquée (BERNET, 1977; BERNET et DENIMAL, 1978). Ainsi les rats de la souche Wistar (WA), plus réactifs à la nouveauté que les rats de la souche Sprague-Dawley (SD), selon le critère de HALL (1934), présentent dans les conditions de repos un niveau d'activité sympathico-surrénalienne plus bas et corrélativement, une fréquence cardiaque de repos plus lente. Ces données neuroendocriniennes reflètent ainsi les différences d'activité du système noradrénergique périphérique, lesquelles, en relation avec les différences comportementales, pourraient être sous-tendues au niveau central par les différences d'activité de systèmes monoaminergiques et en particulier du système noradrénergique. Avec des animaux sélectionnés génétiquement à partir de leur comportement dans l'O.F., les travaux de SLATER et al. (1977) ont montré que les rats "Maudsley Reactive" (MR), dont le taux de défécation est plus important que celui des rats "Maudsley Non Reactive" (MNR) dans l'O.F. présentent une teneur en NA hypothalamique, moins élevée que celle des rats MNR. Par contre, BERNET (1977) n'a pas mis en évidence de relation entre les différences de réactivité comportementale et neurovégétative entre les rats WA et SD et l'activité de certains systèmes neuronaux caractérisés par leurs neuromédiateurs. Or, SCHILDKRAUT et KETY (1967) révèlent l'implication des catécholamines; noradrénaline, dopamine et sérotonine dans la régulation des états émotionnels et de l'affectivité. De même, ces auteurs suggèrent que l'altération du fonctionnement des circuits monoaminergiques centraux joue un rôle important dans la pathogénie des désordres émotionnels. L'utilisation de la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), substance neurotoxique qui lèse préférentiellement les voies noradrénergiques (UNGERSTEDT, 1963; BREESE et TRAYLOR, 1970) a permis plus récemment à SORENSON et ELLISON (1973) de modifier le comportement du rat dans l'enceinte de l'O.F. De nombreux travaux rapportent également les modifications de l'activité de neurotransmetteurs induites par le stress. Plus précisément, il apparaît qu'un stress sévère déclenche des changements importants de l'activité de la noradrénaline encéphalique, tandis que les modifications de l'activité d'autres neurotransmetteurs, comme la dopamine ou la sérotonine, sont plus discrètes (BLISS et al., 1968; ANISMAN, 1978; WEISS et al., 1980). Toutefois, selon de nombreux auteurs, les variations du turn-over des catécholamines centrales dépendent de la nature de l'agent "stressant" et des régions encéphaliques étudiées (WEISS et al., 1975; RITTER

et RITTER, 1977; GALOSY et al., 1981). Récemment, REDMOND et al. (1977) suggèrent que l'activation des neurones noradrénergiques contenus dans le locus coeruleus déclenche l'apparition des comportements de "peur" et de "rage" chez le singe. Ainsi, ces auteurs observent, suite à la stimulation électrique de faible intensité du locus coeruleus chez le singe, l'apparition de patterns comportementaux (coups de patte, rictus de colère, agitation) et d'effets physiologiques (mydriase, tachycardie, piloérection) identiques à ceux présentés par l'animal face à un congénère ou placé dans une situation anxiogène. Réciproquement, les animaux avec lésions du locus coeruleus (LC) deviennent moins réactifs aux stimuli, qui précédemment déclenchaient dans les mêmes conditions des réactions de "rage" et de "peur" (HUANG et al., 1976; REDMOND et al., 1976). Mais le système noradrénergique central ne constitue pas une structure anatomique unique. Il est formé essentiellement chez le rat de deux faisceaux ascendants : le faisceau noradrénergique dorsal (FND) qui a son origine au niveau du locus coeruleus (LINDVALL et BJÖRKLUND, 1978) et le faisceau noradrénergique ventral (FNV), issu de différents noyaux disséminés dans la région bulbo-pontique (DAHLSTRÖM et FUXE, 1964). Les données de la littérature révèlent des résultats contradictoires concernant la dualité fonctionnelle exercée par ces deux faisceaux sur le contrôle et l'expression des comportements, celle-ci est affirmée par certains auteurs (KOSTOWSKI, 1982) et infirmée par d'autres (MC NAUGTON et al., 1980).

La région antérodorsale de l'hippocampe, subdivision du "cortex préfrontal" du rat (NONNEMAN et al., 1974) reçoit d'importantes projections des fibres noradrénergiques issues du LC via le FND (LINDVALL et BJÖRKLUND, 1974). Les travaux de BUTTERS et SNYDER (1972) révèlent l'implication de cette région de la formation hippocampique dans la régulation des états émotionnels. La coexistence des récepteurs α et β adrénergiques sur le soma des neurones pyramidaux de la formation hippocampique, révélée par GREENBERG et al. (1976) assure la médiation des effets inhibiteurs de la NA libérée lors de la stimulation électrique du LC (BLOOM, 1975).

Notre travail s'inscrit dans le cadre de ces recherches, puisque notre but a été de déterminer le rôle des systèmes noradrénergiques centraux dans l'élaboration des réactions émotionnelles chez le rat placé dans une

situation anxiogène. Plusieurs approches ont été utilisées pour préciser ce rôle. Celles-ci sont récapitulées sur la *figure 1*.

I. Dans le premier chapitre, une approche neurochimique globale a permis d'étudier les effets des lésions des systèmes noradrénergiques centraux à l'aide de la 6-OHDA sur la réactivité des rats WA et SD placés dans un milieu nouveau. Nous avons aussi recherché d'éventuels corrélats neurochimiques centraux de la réactivité comportementale de ces animaux.

II. Dans le second chapitre, une approche électrophysiologique, au moyen de lésions électrolytiques du principal noyau noradrénergique central : le locus coeruleus, chez les rats des deux souches a permis de préciser le rôle joué par ce noyau dans la médiation de "l'anxiété" chez l'animal.

III. Dans le troisième chapitre, les lésions électrolytiques localisées des fibres des deux principaux faisceaux noradrénergiques ascendants (A et B), dont l'un a pour origine le locus coeruleus (A) ont été pratiquées chez les rats SD. Un éventuel antagonisme fonctionnel entre ces deux faisceaux, dans l'expression et le contrôle du comportement du rat placé dans une situation anxiogène a été recherché.

IV. Dans le dernier chapitre, le rôle joué par l'une des principales aires de projection du locus coeruleus : la région antérodorsale de l'hippocampe dans l'expression du comportement du rat face à la nouveauté a été abordé à l'aide de deux techniques; l'une neurochimique, l'autre neuropharmacologique.

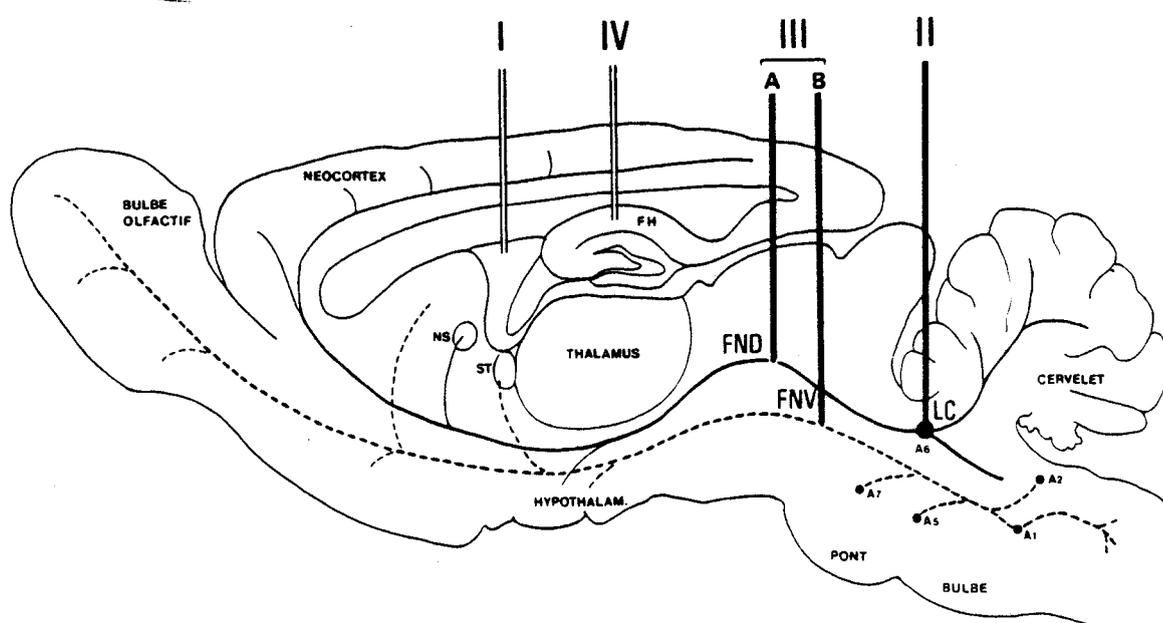


Figure 1 : Représentation schématique de l'encéphale du rat montrant les deux principaux faisceaux noradrénergiques centraux et leurs principales aires de projection.

Les quatre interventions (neurochimiques et électrophysiologiques) effectuées dans le cadre de cette étude y sont récapitulées.

I : injections intracérébroventriculaires de 6-OHDA

II : lésions électrolytiques du locus coeruleus (LC)

III : lésions électrolytiques -A : des fibres du faisceau noradrénergique dorsal (FND)

-B : des fibres du faisceau noradrénergique ventral (FNV).

IV : injection de substances dans la région antéro-dorsale de l'hippocampe.

FH : formation hippocampique

NS : noyau septal

ST : strie terminale.



CHAPITRE I

EFFETS DES INJECTIONS INTRACEREBROVENTRICULAIRES DE LA
6 - HYDROXYDOPAMINE

CHAPITRE I
EFFETS DES INJECTIONS INTRACEREBROVENTRICULAIRES
DE LA 6-HYDROXYDOPAMINE

I - UTILISATION DE LA 6-HYDROXYDOPAMINE	8
I) MISE EN EVIDENCE DES PERTURBATIONS PRODUITES PAR LA 6-OHDA	8
II) SPECIFICITE D'ACTION	8
III) ACTION SUR LES MECANISMES DE CAPTAGE ET SUR L'ACTIVITE ENZY- MATIQUE	9
IV) ACTION SUR LES STRUCTURES NERVEUSES	10
V) QUELQUES ASPECTS PARTICULIERS DU MODE D'ACTION	11
VI) LESIONS CENTRALES SELECTIVES DES SYSTEMES CATECHOLAMINERGIQUES	11
II - TECHNIQUES ET PROTOCOLE	13
I) ANIMAUX UTILISES	13
II) EPREUVE DE L'OPEN-FIELD	13
III) OPERATIONS ET INJECTIONS INTRACEREBROVENTRICULAIRES	14
A) Opération stéréotaxique	14
B) Technique d'utilisation de la 6-OHDA	16
α) Constitution du solvant	16
β) Constitution de la solution de 6-OHDA	16
θ) L'injection	17
IV) MESURE DU POIDS CORPOREL	17
V) DOSAGE DES AMINES ENCEPHALIQUES	17
A) Extraction des amines (NA, DA, 5-HT)	18
B) Dosage de la NA, de la DA et de la 5-HT	20
III - RESULTATS	22
I) COMPORTEMENT DANS L'OPEN-FIELD	22
A) Comparaison rats WA-rats SD avant injection de 6-OHDA	22
B) Effets de l'injection de 6-OHDA	25
II) EVOLUTION DE LA CROISSANCE PONDERALE	28
A) Chez les animaux Te	28
B) Chez les animaux 6-OHDA	28
III) TENEURS EN AMINES ENCEPHALIQUES	28

IV - DISCUSSION	33
. EFFETS DE LA 6-OHDA SUR LE COMPORTEMENT DANS L'OPEN-FIELD	33
. DIFFERENCE DE SENSIBILITE A LA 6-OHDA ENTRE LES DEUX SOUCHES	35
. REACTIVITE COMPORTEMENTALE ET NEUROMEDIATEURS ENCEPHALIQUES	36
RESUME	39

Bien que les dosages de noradrénaline dans les différentes portions encéphaliques chez les rats Wistar réactifs (WA) et Sprague-Dawley, non réactifs (SD) n'ont pas permis à BERNET (1977) d'établir une relation entre les différences de réactivité des animaux dans l'Open field (OF) et leurs teneurs en cette amine, l'existence d'une relation entre la réactivité des animaux et l'activité des systèmes noradrénergiques n'est pourtant pas exclue. En effet, le dosage du taux de neuromédiateur donne une image trop statique de l'activité des neurones concernés (SLATTER et al., 1977). Par contre, la lésion sélective des neurones noradrénergiques peut préciser le rôle de ces systèmes neuronaux dans la régulation et l'expression de la réactivité du rat placé dans un milieu nouveau. Pour réaliser des lésions globales, et sélectives des neurones noradrénergiques centraux, une substance voisine de la dopamine : la 2,4,5 trihydroxyphényléthylamine ou 6 hydroxydopamine (6-OHDA) a été utilisée. Cette substance neurotoxique est captée préférentiellement par les terminaisons nerveuses noradrénergiques dont elle provoque la lésion (BRESE et TRAYLOR, 1970). La déplétion persistante du taux de catécholamines centrales (CA) apparaît suite à l'injection intracérébroventriculaire (ICV) (URETSKI et IVERSEN, 1970). L'administration ICV d'une faible quantité de 6-OHDA engendre la destruction des voies noradrénergiques centrales, mais laisse intacts les neurones dopaminergiques (SIMMONDS et URETSKI, 1970). De nombreux travaux révèlent l'implication des catécholamines (CA), noradrénaline, (NA), dopamine (DA) et sérotonine (5-HT) dans la régulation des états émotionnels et de l'affectivité, de même ils suggèrent que l'altération du fonctionnement des circuits monoaminergiques centraux joue un rôle important dans la pathogénie des désordres émotionnels (SCHILDKRAUT, 1965; SCHILDKRAUT et KETY, 1967; DAVIS, 1970). BUNNEY et DAVIS (1965); SCHILDKRAUT et KETY (1967); STEIN (1967) émettent l'hypothèse selon laquelle la faible teneur de CA centrales et plus spécifiquement de NA serait en relation avec la symptomatologie de la dépression nerveuse chez l'homme. De nombreuses données rapportent inactivité et léthargie suite à la déplétion des neurones noradrénergiques centraux (CARLSSON et al., 1966, 1967; GOLDSTEIN et NAKAJIMA, 1967; CORRODI et al., 1970).

Le but de cette expérimentation a été d'étudier les effets des lésions des voies noradrénergiques centrales à l'aide de 6-OHDA sur la réactivité des rats WA et SD dans un environnement nouveau. L'évolution de la croissance pondérale des rats WA et SD a été examinée suite aux injections ICV de 6-OHDA. L'existence de corrélats neurochimiques centraux de la réactivité comportementale du rat, évaluée lors de l'épreuve de l'O.F, a été recherchée.

Le choix de la 6-OHDA a été motivé par la connaissance de sa spécificité et de son mode d'action.

I - UTILISATION DE LA 6-HYDROXYDOPAMINE

I - MISE EN EVIDENCE DES PERTURBATIONS PRODUITES PAR LA 6-OHDA

Son action, mise en évidence par PORTER et al. (1963), qui ont montré l'existence d'une dégénérescence des terminaisons noradrénergiques et une chute du taux de l'amine (TRANZER et THOENEN, 1968), a été rapidement confirmée par STONE et al. (1964).

Nous devons à UNGERSTEDT la première description en 1968 des effets centraux de cette substance. La réversibilité des effets périphériques de la 6-OHDA n'est pas retrouvée au niveau central. La perturbation de la noradrénaline (NA) est toujours plus importante que celle de la dopamine (DA), et la déplétion des catécholamines (CA) dépend de la dose injectée (BOSCHI, 1974).

II - SPECIFICITE D'ACTION

Nous n'avons retenu ici que les travaux portant sur le système nerveux central (SNC). Les injections se font le plus souvent par voie intracérébro-ventriculaire (ICV) ou intracisternale, plus rarement par voie intracérébrale locale.

Action sur les catécholamines

L'injection ICV de 250 µg de 6-OHDA (dose élevée) entraîne une chute importante de la NA et de la DA de 81 et 66% respectivement. Cet effet est fonction de la quantité injectée. Pour une faible dose (dose comprise entre

25 et 50 µg), seule la NA diminue et la DA n'est pas modifiée (LAVERTY et TAYLOR, 1970; URETSKI et IVERSEN, 1970).

Action sur les autres neuromédiateurs

Toutes les amines ne sont pas touchées, et si PAPPAS et al. (1973) observent une augmentation de la synthèse de la sérotonine cérébrale (5-HT) à la suite d'injections répétées, la plupart des auteurs montrent que les neurones sérotoninergiques ne subissent pas de modification notable (VETULANI et REICHENBERG, 1972; SORENSON et ELLISON, 1973; DAVID et PETERS, 1974 ; COSCINA et al., 1975). De même, les concentrations d'acide gamma-amino butyrique, de glycine et d'acide glutamique ne varient pas (URETSKI et IVERSEN, 1970).

III - ACTION SUR LES MECANISMES DE CAPTAGE ET SUR L'ACTIVITE ENZYMATIQUE

Captage d'éléments marqués

La capture de la (H^3)-NA est fortement diminuée après 6-OHDA (SACHS et JONSSON, 1975; JONSSON et SACHS, 1976). La perte de ce mécanisme hautement spécifique de captage met en évidence une action de la 6-OHDA sur les terminaisons nerveuses. Le captage de la 5-HT n'est pas modifié (IVERSEN, 1970).

Action sur l'activité enzymatique

Nous trouverons ici encore des arguments en faveur de la spécificité d'action. Dans l'ensemble, il apparaît que les enzymes participant aux opérations de synthèse sont le plus touchés. TAYLOR et LAVERTY (1972) notent que la 6-OHDA réduit l'activité de la tyrosine hydroxylase, bloquant ainsi le métabolisme des catécholamines. Ces résultats sont confirmés par les travaux de BREESE et al. (1973). Mais contrairement aux enzymes de synthèse, les enzymes du catabolisme, monoamineoxydase et catéchol-O-méthyl-transférase ne sont pas altérés (URETSKI et IVERSEN, 1969).

IV - ACTION SUR LES STRUCTURES NERVEUSES

Etudes histologiques

Nous retiendrons les études d'histo-fluorescence les plus intéressantes. YOUNG et al. (1976) ont utilisé les techniques d'histofluorescence pour mettre en évidence les sites dénervés. Localement, la fluorescence disparaît dès le lendemain de l'injection et ne réapparaît plus si la concentration de 6-OHDA est suffisante. Il semble qu'il existe une action rapide définitive et localisée de la substance, avec possibilité de dégénérescence antérograde et rétrograde (UNGERSTEDT, 1968).

Etude au microscope électronique

Les études réalisées en microscopie électronique montrent après injection ICV de 6-OHDA des signes aigus de dégénérescence spécifique des terminaisons CA (THOENEN et TRANZER, 1968; BLOOM et al., 1969; RICHARDS, 1971; cités par STINUS, 1976).

Mécanisme de la dégénérescence neuronale

La capture de la 6-OHDA est le premier phénomène qui confère la spécificité d'action à cette substance. Le traitement préalable par un inhibiteur spécifique de la capture de la NA (desméthylimipramine) ou de la DA (benzotropine) empêche l'apparition de la toxicité respectivement au niveau des neurones noradrénergiques et dopaminergiques.

La 6-OHDA ainsi captée ou ses métabolites établiraient avec les structures nerveuses des liaisons qui seraient responsables des effets observés (THOENEN et TRANZER, 1968). Pour d'autres, la toxicité résulterait également de la formation de 5-6 hydroxy-indoles (BLANK et al., 1972) mais surtout de peroxydes (HEIKKILA et COHEN, 1971, 1972).

V - QUELQUES ASPECTS PARTICULIERS DU MODE D'ACTION

Une lésion par la 6-OHDA est toujours incomplète : les neurones demeurés intacts, peuvent suffire pour rétablir ou maintenir une fonction par une intensification de la biosynthèse (SORENSEN et ELLISON, 1973). La 6-OHDA n'agit pas sur les neurones récepteurs catécholaminergiques, et il se crée une déafférentation histologique, mais non pas fonctionnelle. Ce phénomène rend compte du maintien d'une certaine activité en dépit d'une sévère réduction du nombre de terminaisons nerveuses présynaptiques. La dénervation chimique par la 6-OHDA entraîne ainsi le développement d'une hypersensibilité d'abord présynaptique, puis postsynaptique (UNGERSTEDT, 1971; ZIS et FIBIGER, 1975). L'utilisation de la technique de liaisons spécifiques radioligands-récepteurs a permis à SKOLNICK et al. (1978) de mettre en évidence l'accroissement du nombre d'adrénorécepteurs α et β sur la membrane du cortex cérébral après administration ICV de 6-OHDA. U'PRICHARD et al. (1980) révèlent l'existence d'une corrélation entre la sensibilité des α et β adrénorécepteurs et les modifications des teneurs de NA dans différentes portions encéphaliques. Toutefois, des neurones, partiellement lésés par la 6-OHDA peuvent voir leur axone et leurs collatérales bourgeonner, et rétablir de nouvelles synapses avec les structures antérieurement dénervées (PICKEL et al., 1974). Tous ces mécanismes compensatoires peuvent expliquer le recouvrement des fonctions physiologiques et des comportements après traitement avec la 6-OHDA.

VI - LESIONS CENTRALES SELECTIVES DES SYSTEMES CATECHOLAMINERGIQUES

La plupart des auteurs administrent la 6-OHDA par voie intracérébroventriculaire ou intracisternale. Mais il est délicat, dans ces conditions, de distinguer les perturbations des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques, puisque l'ensemble du cerveau est atteint par la drogue. Néanmoins, des auteurs ont montré la possibilité de léser l'un ou l'autre des deux systèmes catécholaminergiques en fonction de la quantité de 6-OHDA injectée (SIMMONDS et URETSKI, 1970 ; HEDREEN et CHALMERS, 1972).

Notre choix s'est porté sur la voie intracérébroventriculaire (ICV) pour l'injection de la 6-OHDA. La déplétion préférentielle en NA des neurones centraux est obtenue au moyen d'une injection unique et faiblement dosée de 6-OHDA. Un travail préliminaire, avec dosage du taux de NA encéphalique, nous a conduit à injecter 50 μ g de 6-OHDA dans chaque ventricule cérébral (VERLEYE, 1980). Cette dose unique modifie peu le taux de DA encéphalique (SIMMONDS et URETSKI, 1970).

II - TECHNIQUES ET PROTOCOLE

L'étude comportementale des animaux utilisés au cours de ce travail a été réalisée à l'aide du test de l'Open-field avant et après les injections, soit de liquide physiologique, soit de 6-OHDA. L'évolution du poids corporel à la suite de l'intervention a été examinée chez tous les animaux. Enfin, les dosages des amines encéphaliques (NA, DA, 5-HT) ont été réalisés.

I - ANIMAUX UTILISES

L'étude porte sur des rats albinos mâles adultes de la souche Sprague-Dawley (n= 20) et Wistar (n= 20) dont le poids est compris entre 200 et 250 grammes au début de l'expérience. La souche OFA d'origine Sprague-Dawley (SD) provient du centre d'élevage IFFA-CREDO tandis que la souche Wistar (WA) provient du centre d'élevage ANIMALABO.

Les animaux sont maintenus au laboratoire dans les mêmes conditions d'élevage (température de 20°C, humidité variable) et d'alimentation (ration A03 de UAR). Ils disposent de nourriture et de boisson ad libitum. Ils sont groupés par 5 dans des cages de polypropylène de 43x43x20 cm. L'animalerie est éclairée entre 7 heures et 19 heures.

II - EPREUVE DE L'OPEN-FIELD

Trois jours après son arrivée au laboratoire, le comportement du rat est observé dans une enceinte expérimentale ou Open-field comportant un plancher circulaire de 80 cm de diamètre, entouré d'une cloison de 40 cm de

de haut (Fig. 2). L'intérieur, peint en blanc, est fortement éclairé par deux lampes de 150 watts, situées à 1,50 m de hauteur. La surface du plancher est subdivisée en 19 secteurs équivalents, de façon à pouvoir apprécier l'importance de l'activité horizontale de l'animal. L'Open-field est situé dans une pièce insonorisée où un ventilateur crée un fond sonore continu, qui masque les bruits éventuels produits dans le local expérimental. L'animal est déposé au centre de l'Open-field et son activité comportementale est suivie de façon continue pendant trois minutes.

Quatres indices comportementaux sont ainsi enregistrés :

- La défécation, évaluée par le nombre de bols fécaux émis;
- L'activité horizontale exprimée en unités arbitraires. Chaque unité correspond au passage du rat du secteur où il se trouve au secteur voisin.
- Les dressements de l'animal sur les deux pattes postérieures;
- Le temps (en secondes) passé en toilettage.

Chaque animal subit trois épreuves analogues pendant trois jours consécutifs, à des heures comprises entre 8h00 et 12h00 pour limiter l'effet de variations nyctémérales éventuelles. Entre chaque passage, le plancher de l'O.F. est débarrassé des excréments, puis lavé à l'eau javellisée pour éliminer l'odeur laissée par l'animal.

Au terme des trois passages, et pour chaque souche, deux lots homogènes sont constitués; l'un sera le lot témoin (rats Te, n= 10), l'autre le lot qui recevra l'injection de 6-OHDA (rats lésés ou 6-OHDA, n= 10). Les animaux des deux lots subiront de nouveau le test de l'Open-field après avoir récupéré des effets de l'opération.

III - OPERATIONS ET INJECTIONS INTRACEREBROVENTRICULAIRES

A) Opération stéréotaxique

Les animaux sont anesthésiés à l'équithésine (0,4 ml/ 100 gr de poids corporel, IP) et placés dans un appareil stéréotaxique (PRECISION CINEMATO-

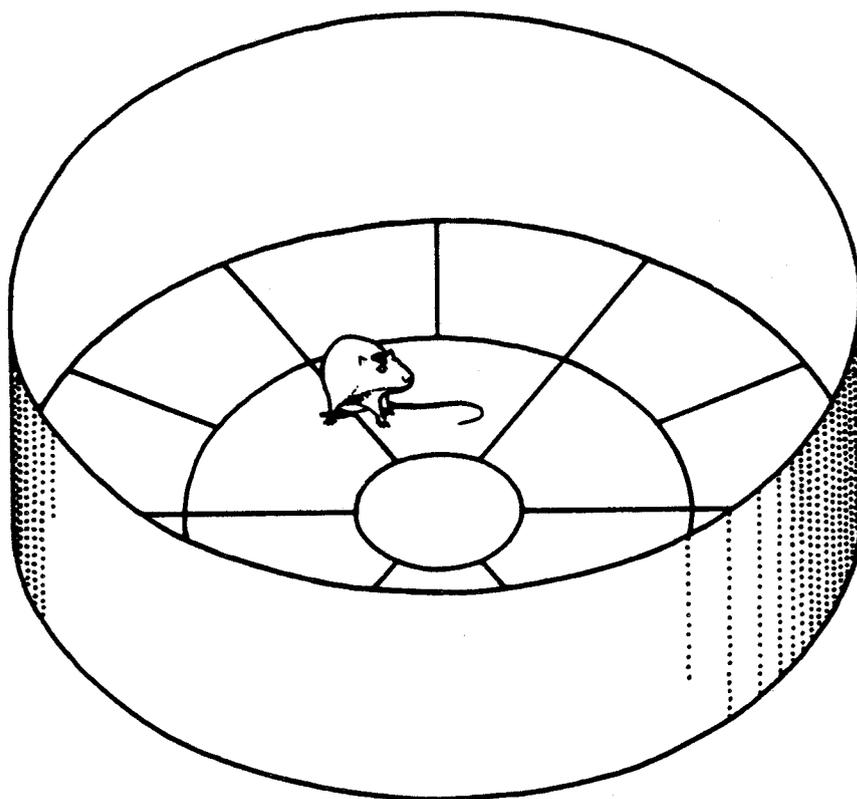


Figure 2 : Représentation de l'open-field utilisé pour l'évaluation des réactions émotionnelles.



GRAPHIQUE). Après avoir fendu la peau du crâne avec un scalpel et ruginé la surface du crâne avec une meulette, une aiguille HAMILTON de diamètre extérieur 0,45 mm et intérieur 0,25 mm est descendue stéréotaxiquement au niveau de la région du ventricule latéral et de part et d'autre de la ligne médiane. Les coordonnées utilisées sont celles de l'atlas de DE GROOT (1972). La barre d'incisives est positionnée 5 mm au-dessus de l'axe des barres d'oreilles. Les plans de référence et le zéro stéréotaxique sont ceux de DE GROOT (1972).

Antéropostérieur	Médiolatéral	Dorsoventral
+ 5,4 mm	\pm 2 mm	+ 3 mm

B) Technique d'utilisation de la 6-OHDA

α) Constitution du solvant

La 6-OHDA (SIGMA-CHEMICALS. CO.) est une substance très instable à pH 7 et à température normale. L'oxydation de la 6-OHDA se manifeste par l'apparition d'une coloration rose brun intense. Un solvant protecteur est donc nécessaire. Il s'agit d'une solution isotonique de NaCl contenant 2 mg/ml d'acide ascorbique (puissant réducteur biologique). Cette solution à pH 3 est amenée à pH 4 à l'aide de quelques gouttes de NaOH (N). Ce pH est compatible avec la survie des neurones centraux (CURTIS et al., 1959).

β) Constitution de la solution de 6-OHDA

L'expérimentateur s'accorde un délai de 2 à 3 mn entre la constitution de la solution et le début de l'injection. Dans un flacon, maintenu préalablement au froid dans un bain de glace (0°C), on verse 1 ml de solvant, puis 2,5 mg de 6-OHDA qui se dissout immédiatement. La solution

est maintenue à basse température afin de la préserver d'une dégradation trop rapide avant l'injection.

θ) L'injection

La solution est amenée dans l'aiguille prolongée d'un tube de polyéthylène fin (PE 20), qui aboutit à une seringue de précision (HAMILTON, 50 μ l). L'injection de la substance est réalisée grâce à un perfuseur (BRAUN - MELSUNGEN) dont la vitesse de perfusion est variable. La 6-OHDA est injectée bilatéralement à raison de 50 μ g dans 20 μ l de solvant soit $0,3 \cdot 10^{-6}$ moles par injection. L'injection des 20 μ l dure 1mn30, puis deux minutes séparent la fin de l'injection et l'extraction de l'aiguille.

Chez les animaux témoins, seule l'injection de solvant est réalisée.

Après l'intervention, 15 jours sont nécessaires pour permettre la récupération des animaux, au terme desquels ils subissent à nouveau le test de l'Open-field. En effet à ce moment, le poids des animaux 6-OHDA est peu différent de celui des animaux Te.

IV - MESURE DE POIDS CORPOREL

Dès le lendemain de l'opération, l'évolution du poids corporel des animaux WA et SD a été examinée chez les rats témoins (Te) et lésés (6-OHDA). Les mesures du poids des animaux, effectuées journalièrement ont permis de s'assurer de leur bon état physiologique lors du passage dans l'O.F..

V - DOSAGE DES AMINES ENCEPHALIQUES

Le dosage des amines encéphaliques (NA, DA, 5-HT) a été effectué chez 8 rats témoins, 6 rats 6-OHDA de la souche SD et 7 rats témoins, 3 rats 6-OHDA de la souche WA.

Quatre semaines après l'opération, les animaux sont tués par décapitation. L'encéphale est rapidement extrait de la boîte crânienne, maintenu à basse température puis disséqué selon la technique décrite par GLOWINSKI et

IVERSEN (1966). Les structures suivantes sont prélevées : le cortex cérébral, l'hypothalamus, la zone mésencéphalo-diencéphalique, et la zone bulbo-pontique (*Fig. 3*). Ces portions encéphaliques sont congelées dans un bêcher contenant de l'isopentane (-160°C) et plongeant dans un récipient rempli d'azote liquide. A la suite de cette congélation rapide (15 sec), les portions sont alors conservées dans un congélateur (-20°C) jusqu'à l'extraction des amines et leur dosage par spectrofluorimétrie (JACOBOWITZ et RICHARDSON, 1978). Le taux des monoamines endogènes sera exprimé en ng/g de tissu frais.

A) Extraction des amines

Pour préserver les amines, leur extraction doit être entreprise le plus tôt possible, dès le prélèvement de l'encéphale. Sinon l'organe sera congelé instantanément dans l'isopentane maintenu à -160°C dans l'azote liquide. Il sera conservé à -20°C jusqu'à l'extraction des amines.

La méthode d'extraction est celle de JACOBOWITZ et RICHARDSON (1978) à l'aide de solvants organiques.

- TECHNIQUE :

Après avoir pesé chaque hémicéphale, ceux-ci sont déposés avec 10 ml de butanol dans le tube à homogénéiser maintenu à 0°C . On y ajoute une certaine quantité d'HCl 0,01 N de telle sorte que l'eau du tissu additionnée d'HCl constitue un volume de 3 ml également (un tableau fournit la quantité d'HCl à ajouter en fonction du poids du tissu).

L'homogénat obtenu après une minute d'homogénéisation est centrifugé dix minutes à 3000 t/mn.

A ce stade, on distingue l'extraction des catécholamines (CA) de celle de la 5-HT.

L'extraction des CA se poursuit en prélevant 4 ml de butanol surnageant que l'on verse dans un tube à centrifuger contenant 3 ml de tampon phosphate

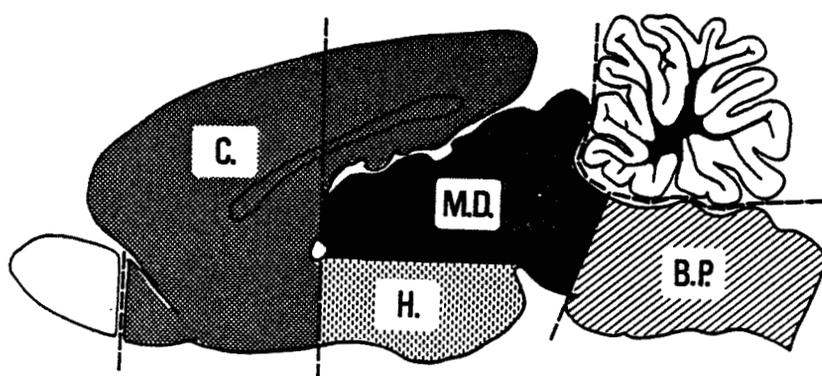


Figure 3 : Représentation schématique des différentes portions encéphaliques disséquées (légende dans le texte).

0,1M à pH 6,5. L'agitation dure vingt secondes, la centrifugation dix minutes à 3000 t/mn.

La phase organique est rejetée, on prélève deux fois 1 ml de phase aqueuse pour le dosage.

L'extraction de la 5-HT s'effectue par addition de 5ml d'heptane et 0,5 ml d'HCl 0,1 N à 2 ml de butanol prélevés dans le surnageant. Le mélange est agité vingt secondes, centrifugé dix minutes à 3000 t/mn.

La phase organique est rejetée, on prélève 0,3 ml d'extrait HCl 0,1 N pour le dosage.

B) Dosages de la NA, de la DA et de la 5-HT

- TECHNIQUE :

. catécholamines (NA et DA)

Elles sont oxydées par l'iode.

A 1 ml d'extrait tamponné, ajouter :

0,25 ml de versène (agiter)

0,20 ml de solution iodo-iodurée (agiter)

Attendre deux minutes.

Ajouter 0,25 ml de sulfite alcalin (agiter).

Attendre deux minutes.

Ajouter 0,3 ml d'acide acétique 5N (agiter).

Maintenir au bain-marie bouillant cinq minutes.

Refroidir dans l'eau glacée une minute.

Pour la NA : lire au fluorimètre aux longueurs d'onde de 400 nanomètres pour la lumière d'excitation et 485 nanomètres (nm) pour la lumière de fluorescence.

Pour la DA : attendre vingt minutes avant de passer les échantillons dans le fluorimètre et faire la lecture à 320/385 nm.

A chaque dosage, trois standards sont réalisés dès l'extraction et subissent le même traitement que les échantillons à doser. Chaque tube est doublé par un blanc obtenu en inversant l'ordre d'addition de la solution iodo-iodurée et du sulfite alcalin.

. 5-HT

On mesure la fluorescence du produit de condensation de la 5-HT à l'orthophtaldialdéhyde (O.P.T), selon la méthode de MAICKEL et MILLER (1966)

A 0,3 ml d'extrait d'acide, ajouter 0,2 ml d'O.P.T, 1,5 ml d'HCl 10N, agiter.

Porter au bain-marie bouillant dix minutes.

Refroidir à la température de la salle et lire à 360/470 nm.

Trois tubes standards sont préparés comme précédemment et deux blancs sont préparés en utilisant 0,3 ml d'HCl 0,1N à la place de l'extrait.

III - RESULTATS

La comparaison des valeurs moyennes obtenues chez les animaux témoins et 6-OHDA d'une même souche, ou la comparaison interspécifique des valeurs moyennes a été réalisée par le calcul du "t" de Student-Fisher dans le cas d'échantillons indépendants.

I - COMPORTEMENT DANS L'OPEN-FIELD

A) Comparaison rats WA-rats SD avant injection de 6-OHDA

Vingt rats SD et 20 rats WA ont subi le test de l'Open-field.

Les résultats sont présentés sur la *figure 4*.

La défécation moyenne par passage est significativement plus élevée chez les rats WA ($p < .01$). Par contre, les rats SD se déplacent significativement plus que les rats WA ($p < .001$).

La comparaison des valeurs moyennes concernant le nombre de dressements et le temps passé en toilettage ne révèle aucune différence significative entre les animaux des deux souches.

L'évolution de l'activité ambulatoire au cours des trois passages met en évidence les déplacements plus nombreux des rats SD comparés à ceux des rats WA lors des deux premiers passages ($p < .001$), (*Fig. 5*).

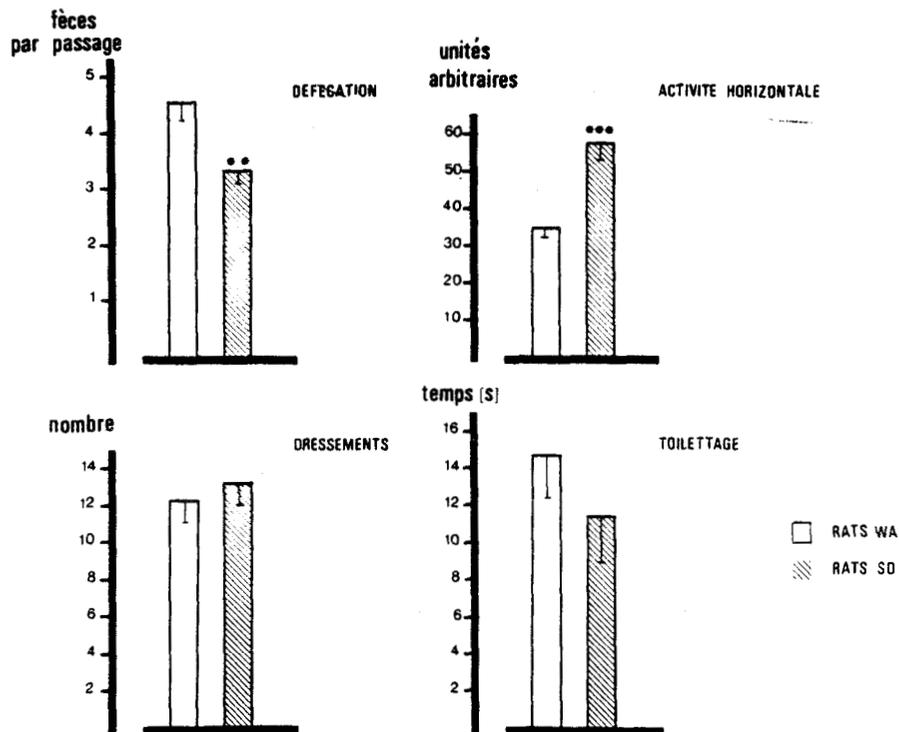


Figure 4 : Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'open-field chez les rats Wistar (WA, n = 20) et chez les rats Sprague-Dawley (SD, n = 20).

Chaque valeur représente la valeur moyenne obtenue à partir de trois passages dans l'O.F. avant l'injection de 6-OHDA. Celle-ci est indiquée avec l'erreur standard de la moyenne.

** p < .01 ; *** p < .001 entre les animaux WA et SD.



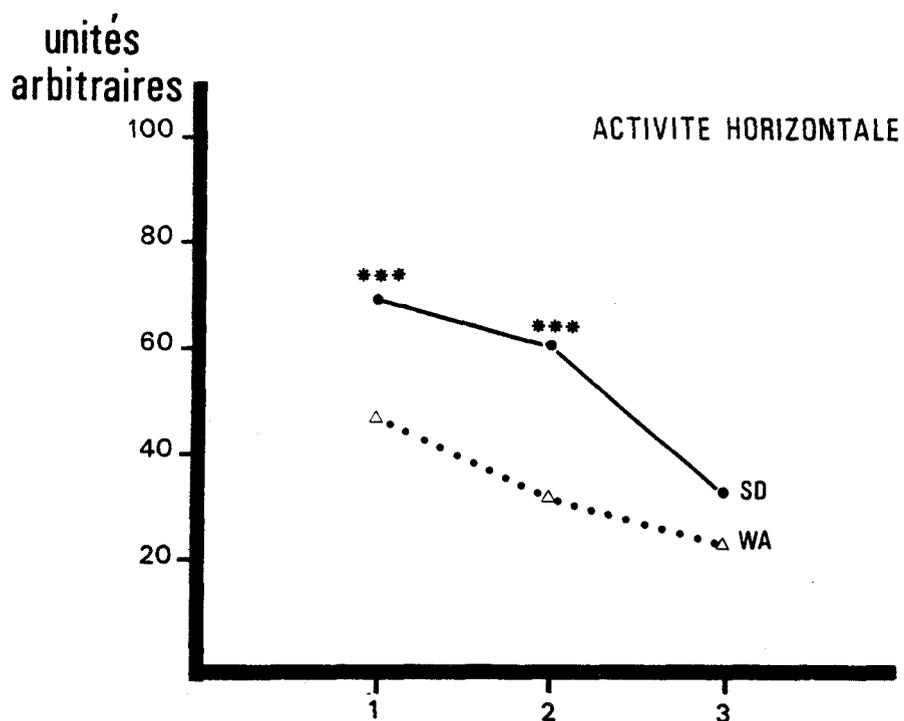


Figure 5 : Evolution de l'activité horizontale lors des trois passages dans l'O.F., chez les rats WISTAR (WA, n = 20) et chez les rats SPRAGUE DAWLEY (SD, n = 20).
Chaque point représente la valeur moyenne obtenue lors de chaque passage.
*** $p < .001$ entre les animaux WA et SD.



B) Effets de l'injection de 6-OHDA

L'injection ICV de 6-OHDA fait apparaître des modifications comportementales similaires dans les deux souches (*Fig. 6*).

- Chez les rats WA, le taux de défécation des rats 6-OHDA diffère peu de celui des rats Te, de même que le temps passé en toilettage. Les animaux 6-OHDA se déplacent et se dressent moins que les animaux Te ($p < .05$).

- Chez les rats SD, le taux de défécation des rats 6-OHDA a tendance à être plus faible que celui des rats Te, toutefois la différence n'est pas statistiquement significative. Les valeurs moyennes de l'activité ambulatoire et du nombre de dressements sont significativement plus basses chez les rats 6-OHDA comparées à celles des rats Te ($p < .001$).

Le temps passé en toilettage des animaux Te diffère peu de celui des rats 6-OHDA.

L'injection de solvant chez les animaux Te laisse subsister les différences du taux de défécation et de l'activité ambulatoire entre rats WA et SD. Ainsi les rats témoins WA défèquent plus ($p < .05$) et se déplacent moins que les rats témoins SD ($p < .05$).

Par contre, la 6-OHDA a fait disparaître les différences concernant l'activité ambulatoire entre rats WA et SD. Toutefois, le taux de défécation des rats lésés WA demeure significativement plus élevé que celui des rats lésés SD ($p < .01$).

- L'évolution de l'activité ambulatoire au cours des trois passages met en évidence l'hypoactivité locomotrice des rats 6-OHDA lors de chaque passage. Les différences des valeurs moyennes d'activité entre rats Te et rats 6-OHDA sont plus importantes chez les rats SD (*Fig. 7*).

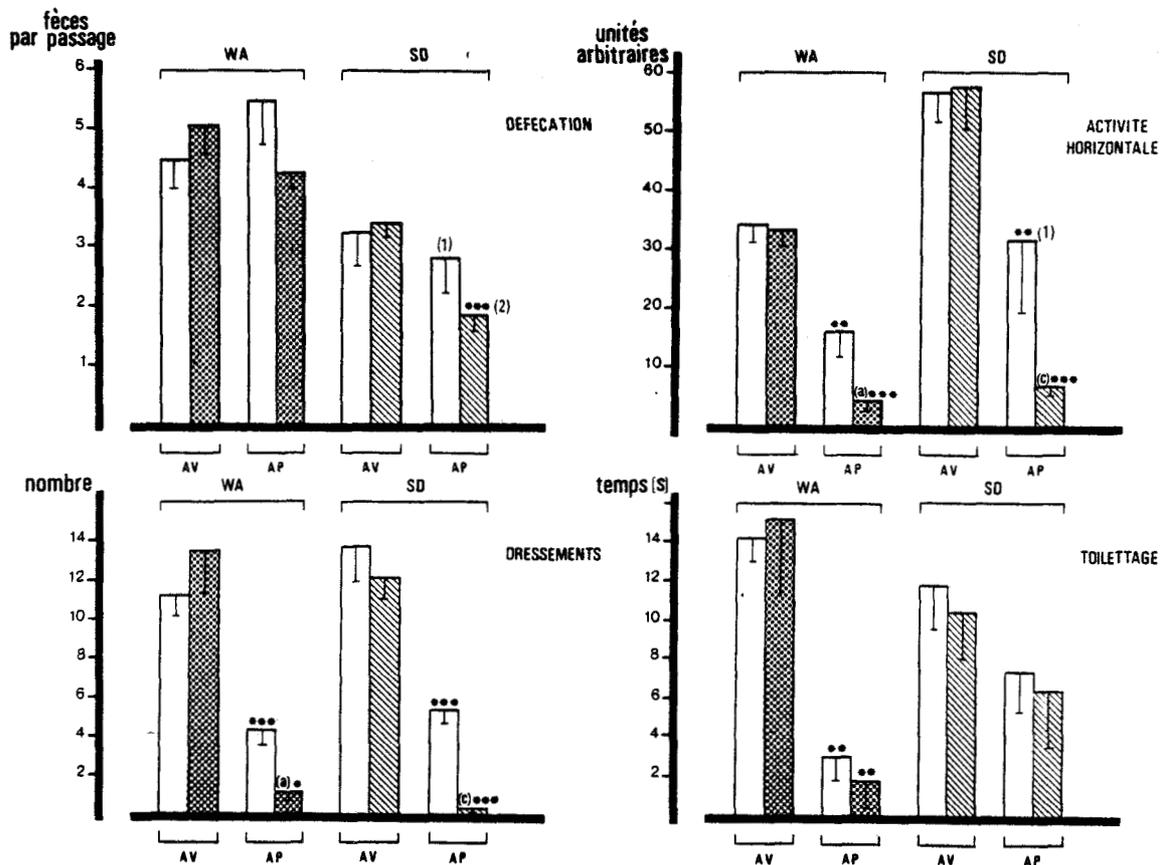


Figure 6 : Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'O.F. chez les rats WA (Te en blanc et 6-OHDA en damiers) et chez les rats SD (Te en blanc et 6-OHDA en hachures), avant (AV) et après (AP) l'injection de 6-OHDA. Celles-ci sont indiquées avec l'erreur standard de la moyenne.

. rats WA (AV : témoins, n = 10 , 6-OHDA, n = 10)

(AP : témoins, n = 8, 6-OHDA, n = 3)

. rats SD (AV : témoins, n = 10 ; 6-OHDA, n = 10)

(AP : témoins, n = 9 ; 6-OHDA, n = 6)

* p<.05 ; ** p<.01 ; *** p<.001 entre les animaux de la même souche avant et après l'injection.

(a) p<.05 ; (C) p<.001 entre les animaux témoins et 6-OHDA de la même souche.

(1) p<.05 ; (2) p<.01 entre rats WA et rats SD après l'injection de 6-OHDA.

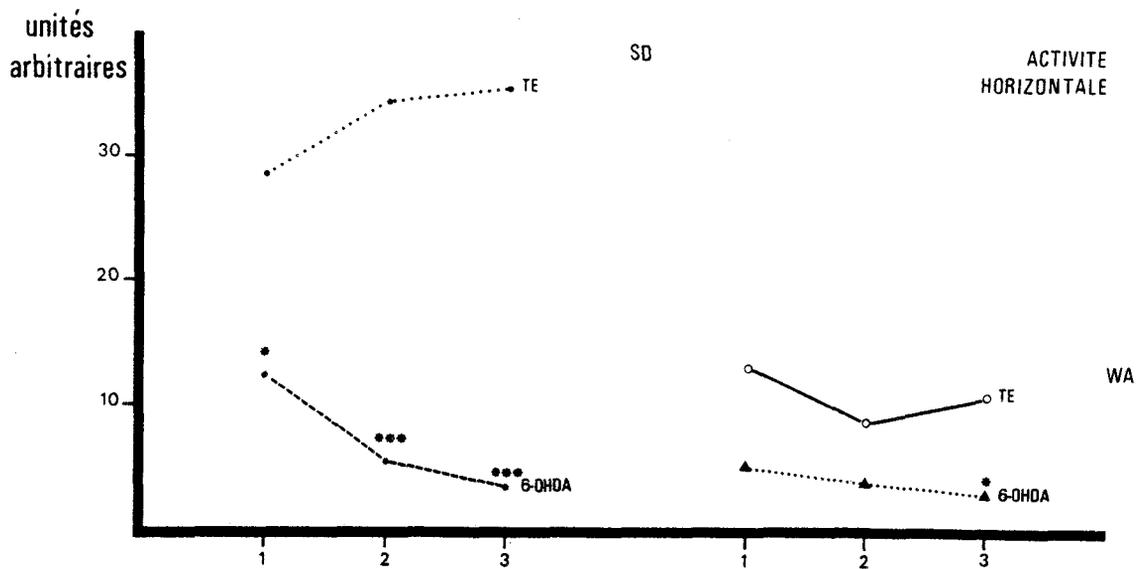


Figure 7 : . Evolution de l'activité horizontale lors des trois passages dans l'O.F. chez les rats WISTAR (WA ; Te, n = 8 et 6-OHDA ; n = 3) et chez les rats SPRAGUE DAWLEY (SD ; Te, n = 9 et 6-OHDA, n = 6).

. Chaque point représente la valeur moyenne obtenue lors de chaque passage.

* $p < .05$; *** $p < .001$ entre rats témoins et 6-OHDA.



II - EVOLUTION DE LA CROISSANCE PONDERALE

Le décours temporel des gains et pertes de poids cumulés chez les animaux WA et SD consécutivement aux injections ICV de 6-OHDA est représenté sur la *figure 8*.

A) Chez les animaux Te

Dès le lendemain de l'opération le poids corporel des animaux WA augmente, tandis que celui des animaux SD baisse. Par la suite, la croissance pondérale des rats WA apparait plus importante que celle des rats SD.

B) Chez les animaux 6-OHDA

- Chez les rats SD, 6 rats sur 10 ont survécu à l'administration de 6-OHDA. Leur poids a diminué dès le lendemain de l'opération et ces animaux ont présenté durant les cinq premiers jours postopératoires de l'aphagie et de l'adipsie puis se sont de nouveau alimentés. Par rapport à ces animaux que l'on peut qualifier de "réversibles", on a constaté chez quatre autres rats ("irréversibles") que l'injection de 6-OHDA a entraîné la mort au bout de quelques jours.

- Chez les rats WA, 3 rats sur 10 ont survécu aux effets de la 6-OHDA. Les rats "irréversibles" sont morts par adipsie et aphagie suite aux lésions neurochimiques.

- Dans les deux souches, le poids corporel des rats 6-OHDA diffère peu de celui des rats Te lors du premier passage dans l'Open-field.

III - TENEURS EN AMINES ENCEPHALIQUES

Les résultats des dosages des monoamines encéphaliques effectués chez les rats Te et 6-OHDA figurent dans le *tableau I* pour les rats WA et le *tableau II* pour les rats SD.

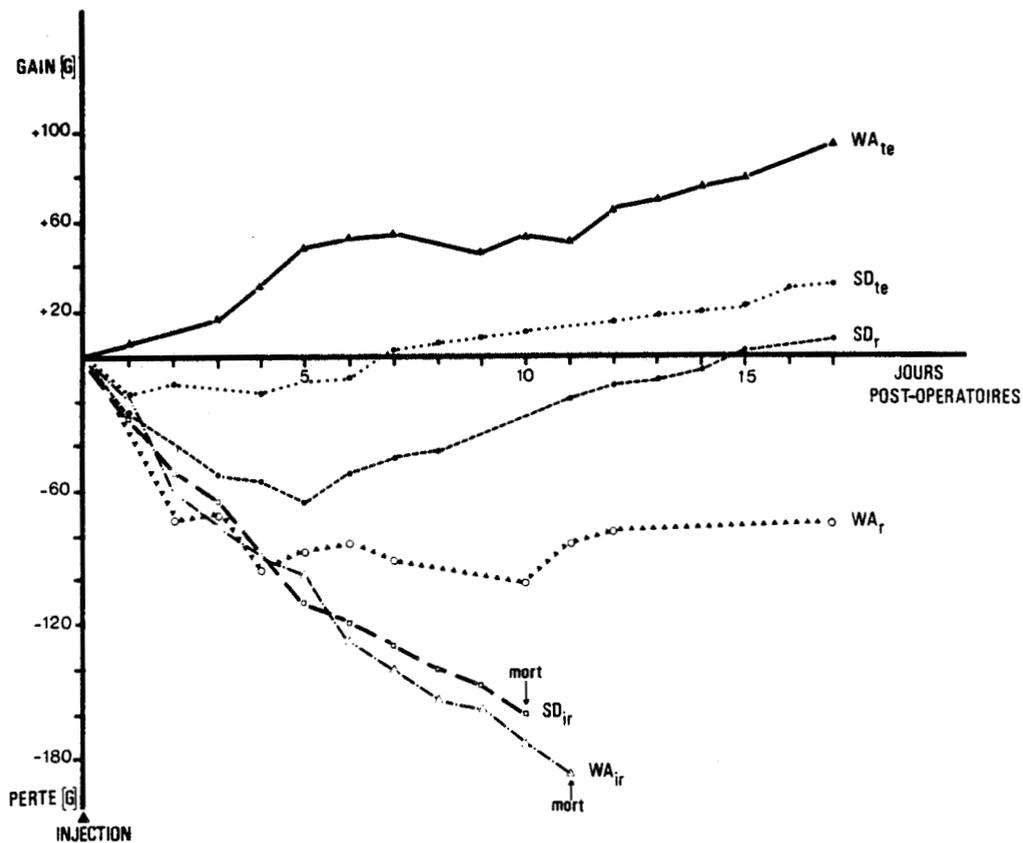


Figure 8 : . Evolution temporelle des gains et pertes de poids cumulés chez les rats WA et SD, suite à l'injection de 6-OHDA.
 . Chaque valeur représente la moyenne obtenue chez les animaux témoins (Te ; rats WA, n = 8 ; rats SD, n = 9), chez les animaux réversibles (re, rats WA, n = 3 ; rats SD, n = 6) et chez les animaux irréversibles (ir, rats WA, n = 6 ; rats SD, n = 4).
 . L'origine des abscisses correspond au jour de l'injection.

La comparaison des teneurs en monoamines (NA, DA, 5-HT) dans les différentes portions encéphaliques chez les rats Te ne révèle aucune différence significative entre rats WA et rats SD.

Dans les deux souches, la 6-OHDA a entraîné la chute du taux de NA encéphalique chez les rats lésés. Les teneurs en DA et 5-HT encéphaliques des rats 6-OHDA diffèrent peu de celles des rats témoins.

TABLEAU I

TENEUR EN NORADRENALINE, DOPAMINE ET SEROTONINE DES DIFFERENTES PORTIONS ENCEPHALIQUES
CHEZ LES RATS TEMOINS ET LESES DE LA SOUCHE WA

Portions Encéphaliques	Groupe expérimental	NA	DA	5-HT
Bulbo-pontique	Témoins (n = 7)	1 810 ± 100	1 100 ± 140	2 580 ± 310
	Rats 6-OHDA (n = 3)	620 ± 160 ***	1 040 ± 30	2 180 ± 300
Mésencéphalo- diencéphalique	Témoins (n = 7)	1 340 ± 130	2 060 ± 280	2 770 ± 380
	Rats 6-OHDA (n = 3)	410 ± 240 **	2 350 ± 420	3 250 ± 300
Hypothalamus	Témoins (n = 7)	4 560 ± 540	3 730 ± 320	5 200 ± 860
	Rats 6-OHDA (n = 3)	1 840 ± 820 *	3 480 ± 20	3 910 ± 800
Cortex	Témoins (n = 7)	290 ± 30	1 180 ± 180	890 ± 80
	Rats 6-OHDA (n = 3)	50 ± 30 ***	460 ± 220	1 120 ± 150

Les teneurs en amines sont exprimées en ng. g^{-1} de tissu frais.
Chaque moyenne est encadrée de \pm l'erreur standard de la moyenne.
* $p < .05$ ** $p < .01$ *** $p < .001$ entre rats témoins et rats 6-OHDA.



TABLEAU II

TENEUR EN NORADRENALINE, DOPAMINE et SEROTONINE DES DIFFERENTES PORTIONS ENCEPHALIQUES

CHEZ LES RATS TEMOINS ET LESES DE LA SOUCHE SD

Portions Encéphaliques	Groupe Expérimental	NA	DA	5-HT
Bulbo-pontique	Témoins (n = 8)	1 730 ± 180	1 680 ± 600	2 630 ± 210
	Rats 6-OHDA (n = 6)	990 ± 150 *	2 350 ± 820	3 070 ± 310
Mésencéphalo- diencéphalique	Témoins (n = 8)	1 730 ± 320	1 750 ± 430	3 200 ± 500
	Rats 6-OHDA (n = 6)	460 ± 170 **	2 060 ± 620	3 170 ± 410
Hypothalamus	Témoins (n = 8)	6 740 ± 2 120	5 200 ± 1 110	5 530 ± 1 270
	Rats 6-OHDA (n = 6)	680 ± 180 *	2 560 ± 590	5 310 ± 2 010
Cortex	Témoins (n = 8)	350 ± 30	1 410 ± 160	1 170 ± 250
	Rats 6-OHDA (n = 6)	160 ± 50 **	1 020 ± 190	880 ± 110

Les teneurs en amines sont exprimées en ng. g⁻¹ de tissu frais.
 Chaque moyenne est encadrée de ± l'erreur standard de la moyenne.
 * p < .05 et p < .01 entre les rats témoins et les rats 6-OHDA.



IV - DISCUSSION

EFFETS DE LA 6-OHDA SUR LE COMPORTEMENT DANS L'OPEN-FIELD

Le stimulus nouveau et aversif que représente la situation de l'Open-field (O.F.) (espace nu, ouvert et lumière intense) déclenche chez l'animal un ensemble de réponses neurovégétatives (défécation, miction), endocrines (augmentation du taux de corticostérone plasmatique), et somatomotrices (ambulation et dressements) (HALL, 1934 ; GENTSCH, 1980 ; BLIZARD, 1981). La comparaison des résultats obtenus dans l'O.F. à ceux de plusieurs autres tests, soit par des études de corrélation (ANDERSON et ANDERSON, 1938), soit par des analyses factorielles (WILCOOK et BROADHURST, 1967) et analysée en détail par BERNET (1977) a permis de valider le caractère essentiellement émotionnel de la défécation ainsi produite. Il est communément admis que les animaux présentant une forte réactivité à la nouveauté, montrent une inhibition du comportement ambulateur dans l'enceinte de l'O.F. et un taux de défécation élevé (WHIMBEY et DENENBERG, 1967).

Nos résultats indiquent que l'administration de 6-OHDA a entraîné une baisse de l'activité ambulateur et du nombre de dressements dans l'O.F. chez les animaux des deux souches. Par contre, la différence du taux de défécation entre animaux 6-OHDA et Te n'est pas significative. Nos résultats sont en accord avec ceux de nombreux auteurs, lesquels qualifient d'hyperréactifs ou d'hyperémotifs les animaux 6-OHDA (BURKHARD et al., 1969; LAVERTY et TAYLOR, 1970; NAKAMURA et THOENEN, 1972; SORENSON et ELLISON, 1973; COSCINA et al., 1975). La diminution de l'activité locomotrice des rats 6-OHDA dans l'O.F. peut correspondre à une inhibition de l'exploration due à l'hyperréactivité émotionnelle de ces animaux dans l'enceinte de l'O.F. L'inhibition comportementale, que représente le comportement figé ("freezing") des animaux 6-OHDA

dans l'O.F. pourrait ainsi traduire une forte réactivité à la nouveauté, si elle était corrélée positivement avec une augmentation du nombre de bols fécaux émis.

La tendance à la baisse de la défécation contredit cette hypothèse et semble plutôt traduire une baisse de l'activité générale des animaux 6-OHDA. Des mesures complémentaires auraient été nécessaires pour vérifier l'hypothèse de l'hyperréactivité des rats 6-OHDA (dosage de corticostérone plasmatique, mesure de l'activité spontanée dans la cage habituelle). Aussi, nous parlerons avec YOUNG et al. (1976) de comportement "anormal" des rats 6-OHDA dans l'O.F.

Corrélativement à cette diminution des activités horizontale et verticale dans l'O.F., on observe une chute de NA encéphalique. De nombreux auteurs ont suggéré l'existence du contrôle noradrénergique de l'activité psychomotrice (ONNLENG et WEBSTER, 1971). Récemment, ROBINSON et STITT (1981) ont mis en évidence l'importance de l'innervation noradrénergique du cortex cérébral dans la régulation de l'activité ambulatoire. Toutefois, la plupart des travaux révèlent la prédominance de l'innervation dopaminergique des régions corticale et limbique dans le contrôle de la locomotion (KELLY et IVERSEN, 1976; PIJENBURG et al., 1976; GALEY et al., 1977; LE MOAL et al., 1977).

Nos résultats indiquent que la baisse de l'activité psychomotrice est associée à une baisse du taux de NA, mais non de DA encéphalique dont la teneur n'a pas chuté suite à l'injection de quantité modérée de 6-OHDA. Le système noradrénergique central pourrait exercer un effet facilitateur sur l'activité psychomotrice.

La déplétion en NA, des neurones encéphaliques n'a pas modifié le taux de défécation des animaux 6-OHDA dans l'O.F. De même, la comparaison des taux de défécation des animaux 6-OHDA, laisse subsister une différence entre rats WA et SD; ceci suggère que la défécation dans la situation nouvelle de l'O.F n'est pas contrôlée par des mécanismes noradrénergiques centraux, mais pourrait dépendre du fonctionnement d'autres systèmes monoaminergiques centraux et en particulier des systèmes sérotoninergiques. En effet, des

expériences neuropharmacologiques utilisant le 5 hydroxytryptophane (5-HTP) et la PCPA ont conduit KAMEYAMA et al. (1980) à postuler que la défécation pourrait être sous le contrôle de mécanismes sérotoninergiques centraux.

DIFFERENCE DE SENSIBILITE A LA 6-OHDA ENTRE LES DEUX SOUCHES

L'injection d'une faible quantité (50 µg dans chaque ventricule latéral) de 6-OHDA provoque un taux de mortalité élevé chez les rats WA. Une étude antérieure avait déjà révélé la grande sensibilité de ces animaux à la 6-OHDA (VERLEYE, 1980). Les animaux 6-OHDA des deux souches deviennent aphasiques et adipsiques dès le lendemain de l'opération. Le tubage gastrique, réalisé par de nombreux auteurs (VETULANI et al., 1977; RANJE et UNGERSTEDT, 1977; ZIGMOND et STRICKER, 1980; KOOB et al., 1981) après administration ICV de 6-OHDA, permet la survie de quelques animaux. Il n'est pas pratiqué sur les rats 6-OHDA lors de cette étude, car un travail antérieur avait révélé son inefficacité (VERLEYE, 1980). L'aphagie et l'adipsie des animaux "irréversibles" induites par la 6-OHDA, résultent vraisemblablement des lésions des faisceaux dopaminergiques ascendants et en particulier du système nigro-striatal (UNGERSTEDT, 1971; UNGERSTEDT, 1974; MARSHALL et TEITELBAUM, 1977; STRICKER et ZIGMOND, 1976). D'après MARSHALL (1979); MARSHALL et GOTTHELF (1979), la déficience du comportement alimentaire chez les rats 6-OHDA, serait liée à la déplétion en DA des structures télencéphaliques, impliquées dans l'intégration des réflexes sensori-moteurs. Ainsi, l'absence de réactions caractérisant les rats 6-OHDA, contribue de façon importante à l'altération des processus motivationnels et expliquerait la perte du comportement de prise alimentaire chez ces animaux (MARSHALL et GOTTHELF, 1979). STRICKER et ZIGMOND (1976) montrent que l'injection intrapéritonéale d'apomorphine, substance agoniste des récepteurs dopaminergiques, permet le recouvrement des fonctions sensori-motrices et du comportement alimentaire et hydrique chez les animaux 6-OHDA.

Les rats "réversibles" de la souche SD et WA récupèrent des effets neurotoxiques de la 6-OHDA dès le cinquième jour postopératoire. Toutefois, la récupération des rats "réversibles" WA est plus lente. Le faible taux de DA chez les animaux lésés, dans la région corticale chez les rats WA et dans

la région hypothalamique chez les rats SD met en évidence le recouvrement fonctionnel incomplet des structures dopaminergiques centrales un mois après l'injection de 6-OHDA. Ces résultats semblent traduire une sensibilité plus grande de certaines régions encéphaliques à l'action neurotoxique de la 6-OHDA. Les mécanismes neurochimiques compensatoires (bourgeoisement des collatérales de neurones partiellement lésés), décrits par ZIGMOND et STRICKER (1975), doivent rétablir à plus long terme les fonctions des systèmes neuronaux lésés.

Le dosage de NA, DA, 5-HT n'a pas été réalisé chez les animaux 6-OHDA "irréversibles". Cependant, TAYLOR et LAVERTY (1972) ont mis en évidence la relation entre l'état cachexique de l'animal et la chute du taux de DA encéphalique suite à l'injection ICV de 6-OHDA.

On observe chez les animaux Te que la croissance pondérale des rats WA est plus importante que celle des rats SD. Ceci semble traduire ainsi une différence de comportement alimentaire entre ces deux souches de rats.

REACTIVITE COMPORTEMENTALE ET NEUROMEDIATEURS ENCEPHALIQUES

Nos résultats, en accord avec ceux de BERNET (1977) confirment la plus grande réactivité des rats WA dans la situation de l'O.F. Effectivement ceux-ci déféquent plus et se déplacent moins que les rats SD. Ainsi, les différences du taux de défécation considéré comme indice neurovégétatif reflètent une différence interspécifique du fonctionnement du système nerveux autonome. Par ailleurs, BERNET (1977) met en évidence une relation entre l'activité adrénosympathique, mesurée dans les conditions de repos, et la réactivité de l'animal dans l'enceinte de l'O.F. Les teneurs en monoamines encéphaliques des animaux Te de la souche WA diffèrent peu de ceux correspondants de la souche SD. Certes, la teneur en monoamines d'une région encéphalique ne reflète pas l'activité métabolique de ce neuroméiateur (SLATTER et al., 1977). COSCINA et al. (1975) insistent sur la nécessité d'évaluer les aspects dynamiques du métabolisme des monoamines centrales (niveau du turn-over, changement de la sensibilité postsynaptique ou de la phase de up-take présynaptique, taux de catabolites) si une relation

est recherchée entre le fonctionnement d'un système neuronal et l'expression d'un comportement. Des données récentes suggèrent que les différences comportementales interspécifiques sont sous-tendues par des différences fonctionnelles de systèmes neurochimiques centraux. SLATTER et al. (1977) montrent que les rats Maudsley "Non Reactive" (MNR) dont le taux de défécation dans l'O.F. est moins important que celui des rats Maudsley "Reactive" (MR) présentent un taux de NA hypothalamique plus élevé que celui des rats MR. FILE et VELLUCI (1979) révèlent, à partir de comparaisons multispécifiques la relation entre l'importance du taux de défécation et la faible concentration de NA hypothalamique. L'accroissement de la densité des α adrénorécepteurs hypothalamiques chez les animaux déféquant peu et présentant une excrétion de corticostérone plasmatique réduite lors d'un stress, a récemment été mis en évidence par KRAUCHI (1981). Il semble toutefois que des altérations des circuits noradrénergiques centraux ne sont pas seules responsables des différences de réactivité comportementale entre souches de rat. ROSECRANS (1970) montre que le turn-over de 5-HT cérébrale est réduit chez les animaux déféquant beaucoup dans l'enceinte de l'O.F. Les travaux de SUDAKOV et al. (1980) révèlent un taux élevé de DA encéphalique chez les animaux très réactifs lors d'un stress. L'unanimité est loin d'être faite concernant l'importance donnée au fonctionnement d'un système monoaminergique central dans l'expression d'un comportement. Les désaccords entre les différents auteurs s'expliquent par la difficulté de compréhension des mécanismes assurant aux systèmes noradrénergiques centraux et périphériques la médiation du comportement. Nos résultats ne révèlent pas de relation entre les différences de réactivité des rats WA et SD et leurs teneurs en neuromédiateurs centraux. Ces animaux n'ont pas été sélectionnés génétiquement à partir de leur comportement dans l'O.F., contrairement aux rats MR et MNR chez lesquels, de nombreux travaux ont mis en évidence la relation entre les altérations du système noradrénergique central et les différences de réactivité comportementale (BLIZARD, 1981).

L'évolution temporelle de l'activité ambulatoire dans l'O.F. révèle une différence du niveau d'activité entre les rats WA et SD. Cette différence comportementale s'observe également entre rats Te et rats 6-OHDA dans les deux souches et semble liée à une chute du taux de NA encéphalique chez les

rats 6-OHDA. Bien que le dosage des principales amines encéphaliques chez les animaux Te n'a pas révélé de différence entre les rats WA et SD, ces données suggèrent toutefois que les différences comportementales entre ces deux souches de rats observées dans l'O.F. sont sous-tendues par des différences fonctionnelles des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques centraux. La grande sensibilité des rats WA à la 6-OHDA argumente en faveur de cette hypothèse.

Récemment, TASSIN et al. (1980) ont montré que le blocage de l'activité locomotrice chez les souris très réactives dans l'O.F. résulte d'une activation plus importante des neurones inhibiteurs dopaminergiques mésocortico-frontaux. L'éventualité d'une interaction entre les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques centraux dans l'expression des comportements, en particulier sur l'activité ambulatoire, lors d'un stress est évoquée par ANTELMAN et CAGGIULA (1977).

Des facteurs génétiques inconnus, sous-tendant la régulation de l'activité des neurones CA centraux et périphériques peuvent expliquer les différences interspécifiques concernant les réponses neurovégétatives et comportementales des animaux lors d'un stress.

RESUME

L'épreuve de l'Open-field, a permis d'évaluer les réactions émotionnelles face à la nouveauté des rats Wistar (WA) et Sprague-Dawley (SD). Les rats WA, les plus réactifs dans l'enceinte de l'O.F. déféquent plus et se déplacent moins que les rats SD. Le dosage des principales amines encéphaliques ne révèle pas de différences entre rats WA et SD.

L'injection intracérébroventriculaire (ICV) de 6-OHDA provoque chez les rats WA et SD des modifications comportementales dans la situation de l'Open-field, qui semblent traduire une baisse de l'activité générale des rats 6-OHDA. Les animaux lésés présentent un comportement figé et un taux de défécation identique à celui des animaux témoins. La diminution des activités horizontale et verticale chez les rats 6-OHDA est liée à la chute du taux de NA encéphalique. Le taux de mortalité très élevé chez les rats WA traduit la plus grande sensibilité de ces animaux à la 6-OHDA. L'aphagie et l'adipsie responsables de la mort de la plupart des rats 6-OHDA sont liées aux lésions des systèmes dopaminergiques ascendants. La différence interspécifique concernant le niveau d'activité ambulatoire lors des 3 passages dans l'O.F. est identique à celle observée entre rats témoins et lésés dans les deux souches.

Ces données suggèrent une différence fonctionnelle du système noradrénergique facilitateur de l'activité ambulatoire entre les rats WA

et SD placés dans l'O.F. Par contre la défécation, dans cette situation serait sous le contrôle d'autres systèmes monoaminergiques. En effet, la différence du taux de défécation entre rats WA et SD subsiste après l'administration de 6-OHDA. Une différence fonctionnelle des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques centraux entre les rats WA et SD pourrait être en relation avec la différence de réactivité comportementale et neurovégétative entre ces deux souches d'animaux examinés dans l'O.F.

CHAPITRE II

EFFETS DES LESIONS ELECTROLYTIQUES DU LOCUS COERULEUS

CHAPITRE II

EFFETS DES LESIONS ELECTROLYTIQUES DU LOCUS COERULEUS

I - LE LOCUS COERULEUS	44
I) DESCRIPTION ANATOMIQUE	44
II) AFFERENCES DU LOCUS COERULEUS	44
III) EFFERENCES DU LOCUS COERULEUS	45
IV) LES EFFETS POSTSYNAPTQUES DE LA NORADRENALINE (NA)	46
II - TECHNIQUES ET PROTOCOLE	
I) ANIMAUX UTILISES	48
II) L'OPERATION	48
III) L'EPREUVE DE L'OPEN-FIELD	49
IV) EPREUVE DE HENDERSON	49
V) TEST DU SURSAUT	50
VI) ANALYSES BIOCHIMIQUES	53
VII) EXAMEN HISTOLOGIQUE	53
VIII) TRAITEMENT STATISTIQUE	53
III - RESULTATS	54
I) COMPORTEMENT DANS L'OPEN-FIELD	54
A) Rats WA	54
B) Rats SD	54
C) Comparaison rats WA - rats SD	54
D) Evolution temporelle de l'activité ambulatoire	56
II) EPREUVE DE HENDERSON	56
A) Rats WA	56
B) Rats SD	59
III) TEST DU SURSAUT	59
IV) MESURE DU POIDS CORPOREL	61
V) ANALYSES BIOCHIMIQUES	61
VI) LOCALISATION DES LESIONS	61

IV - DISCUSSION	65
. Chez les rats WA	65
. Chez les rats SD	66
RESUME	70

Après avoir étudié les effets des injections intracérébroventriculaires de 6-OHDA, nous nous sommes attachés à préciser le rôle des systèmes noradrénergiques centraux dans la genèse de la réactivité comportementale du rat placé dans une situation anxiogène. C'est pourquoi des lésions électrolytiques du principal noyau noradrénergique central : le locus coeruleus, ont été effectuées sur des rats Wistar et Sprague-Dawley.

Les travaux de KORF (1976) soulignent l'importance du locus coeruleus (LC) et de ses projections dans les commandes centrales mises en jeu lors du stress. Le locus coeruleus, constitué de corps cellulaires noradrénergiques localisés dans la région dorsolatérale du pont (UNGERSTEDT, 1971 ; PICKEL et al., 1974 ; NAKAMURA et IWAMA, 1975), est impliqué dans les processus d'apprentissage (CROW et WENDLAND, 1976), l'état de veille (SEGAL, 1978 ; SEGAL et BLOOM, 1976), les réactions émotionnelles (REDMOND, 1977), le sommeil (JOUVET, 1969 ; HOBSON et al., 1975) et les fonctions cardiovasculaires (SNYDER et REIS, 1975 ; WARD et GUNN, 1976). L'implication de ce noyau noradrénergique central dans l'expression et le contrôle de nombreux comportements est due à l'importance et à l'étendue de ses projections à tous les niveaux du système nerveux central (UNGERSTEDT, 1971 ; OLSON et FUXE, 1971 ; NYGREN et OLSON, 1977).

L'activation des neurones noradrénergiques du locus coeruleus, lors de l'exposition de l'animal à un stress a permis à de nombreux auteurs d'émettre l'hypothèse selon laquelle ce noyau noradrénergique jouerait le rôle de système d'alarme au niveau central (REDMOND, 1977 ; CEDERBAUM et AGHAJANIAN, 1978 ; ELAM et al., 1981). Selon SEGAL et BLOOM (1976), le niveau d'activation de ce système pourrait dépendre de l'intensité et de la nature du stimulus anxiogène.

Toutefois, les travaux concernant les effets des lésions électrolytiques du LC sur la réactivité du rat face à la nouveauté révèlent de nombreuses contradictions : HUANG et al. (1976), MASON et FIBIGER (1977) observent un accroissement de l'activité exploratoire chez les rats lésés, tandis que KOSTOWSKI et al. (1978) mettent en évidence une diminution de l'activité ambulatoire et exploratoire suite aux lésions du LC.

Le but de notre expérimentation a été d'examiner les effets de lésions du LC sur l'amplitude des réactions comportementales et neurovégétatives de l'animal lors d'un stress. Afin d'étudier ces dernières de façon

plus complète, trois situations expérimentales ont été cette fois utilisées, qui diffèrent par leur caractère anxiogène. Il s'agit de l'épreuve de l'open-field ou réactivité face à un stimulus nouveau, de l'épreuve de HENDERSON ou réactivité comportementale après un choc électrique inévitable et du test du sursaut ou réactivité comportementale en réponse à un stimulus extéroceptif, en l'occurrence à un son intense.

L'évolution de la croissance pondérale n'a pas été suivie de façon continue chez les animaux témoins et ceux privés de LC. Néanmoins, tous les animaux ont été pesés le 30ème jour postopératoire. Le dosage des principales amines (NA ; DA ; 5-HT) et un contrôle histologique du site lésé ont été réalisés au terme de l'expérimentation. Les lésions électrolytiques du LC ont été effectuées sur des rats WISTAR (WA) et SPRAGUE-DAWLEY (SD). Entre ces animaux, la différence de réactivité comportementale et neurovégétative dans l'O.F. (BERNET, 1977 ; BERNET et DENIMAL, 1978) pourrait être en relation avec l'existence d'une différence fonctionnelle des systèmes noradrénergiques centraux et en particulier du locus coeruleus. Une différence éventuelle des effets comportementaux après lésions du LC, entre les rats des deux souches, pourrait corroborer cette hypothèse.

Avant de présenter les techniques et le protocole expérimental suivi, il nous paraît nécessaire de rappeler brièvement les données actuelles concernant les caractéristiques anatomiques et métaboliques des neurones noradrénergiques du locus coeruleus.

I - LE LOCUS COERULEUS

I - DESCRIPTION ANATOMIQUE

Plus de 40 % des neurones noradrénergiques centraux chez le rat ont leur soma localisé dans un noyau de la région pontique : le locus coeruleus (LC) (SWANSON et HARTMAN, 1975). Ces proportions sont les plus importantes chez le singe, où le LC renferme 70 % des neurones noradrénergiques centraux (GARVER et SLADEK, 1975). Chez la plupart des espèces, le LC est constitué d'un groupe compact de cellules localisées bilatéralement dans la substance grise sous le plancher du quatrième ventricule (GRANT et REDMOND, 1981). Chaque noyau renferme approximativement 1 500 neurones chez le rat (SWANSON, 1976). Il est composé en grande partie de neurones noradrénergiques chez la plupart des espèces animales (HUBBARD et DICARLO, 1973 ; GERMAN et BOWDEN, 1975 ; SWANSON et HARTMAN, 1975 ; GRZANNA et MOLLEVIER, 1980). Néanmoins, VERSTEEG et al. (1976) montrent que la Dopamine représente 25 % des catécholamines dans ce noyau. Des travaux récents révèlent que le LC contient de nombreux interneurons intrinsèques, dont l'organisation synaptique est relativement simple (SCHIMIZU et IMAMOTO, 1970 ; SWANSON, 1976). PICKEL et al. (1978) révèlent qu'une fraction de ces interneurons contient de la substance P et de la mét-enképhaline. La présence d'acétylcholinestérase a récemment été mise en évidence dans les neurones noradrénergiques du LC chez le rat (ALBANESE et BUTCHER, 1980).

II - LES AFFERENCES DU LOCUS COERULEUS

Des travaux utilisant les techniques de dégénérescence rétrograde (RUSSELL, 1955), des méthodes histochimiques (SCHIMIZU et IMAMOTO, 1970 ; SNIDER, 1975 ; PASQUIER et al, 1977), l'injection de peroxydase du Raifort (HPR)

(CEDERBAUM et AGHAJANIAN, 1978) montrent que le LC reçoit de nombreuses projections issues de tous les étages du système nerveux central : de la formation réticulée (SCHIMIZU et IMAMOTO, 1970), des neurones sérotoninergiques du raphé (CONRAD et al., 1974 ; KOSTOWSKI et al., 1974), de régions encéphaliques (noyau rouge), de la strie terminale, de l'amygdale, de l'hypothalamus (noyaux préoptique et ventromédian) (CONRAD et PFAFF, 1976 ; SAPER et al., 1976 ; SWANSON, 1976 ; SAWCHENKO et SWANSON, 1981) et également de structures sensorielles tel le noyau du nerf trijumeau (RUSSELL, 1955). De multiples fibres dont le neuromédiateur n'est pas la NA, issues du noyau du tractus solitaire et de la substance grise centrale se projettent sur la moëlle épinière, via le locus coeruleus. De nombreux travaux ont mis en évidence la projection sur ce noyau de terminaisons nerveuses depuis l'étage médullaire C₁. De plus, ces terminaisons nerveuses contiennent la phényléthanolamine-N-méthyl-transférase (PNMT), enzyme qui assure la conversion de la noradrénaline en adrénaline (BOLME et al., 1974 ; HÖKFELT et al., 1974 ; REIS et DOBA, 1974 ; SARAN et al., 1978).

Le locus coeruleus est une des aires les plus vascularisées de l'encéphale (SCHIMIZU et IMAMOTO, 1970). Au niveau de ce noyau, les capillaires aboutissent directement sur le soma et les dendrites des neurones et non sur les cellules gliales périvasculaires (FELTEN et CRUTCHER, 1979). Des messages hormonaux, qui ne peuvent traverser la barrière hématoencéphalique, peuvent ainsi moduler directement l'activité de ces neurones (MEDINA et al., 1969). De même, des substances circulant dans le liquide cérébrospinal peuvent influencer l'activité des neurones noradrénergiques compte tenu de la proximité du LC et du quatrième ventricule cérébral (GRANT et REDMOND, 1981).

III - LES EFFERENCES DU LOCUS COERULEUS

Des travaux utilisant l'histofluorescence (LOIZOU, 1969 ; LINDVALL et BJÖRKLUND, 1974 ; LINDVALL et al., 1974 ; ADER et al., 1980), le marquage avec la peroxydase du Raifort (SEGAL et LANDIS, 1974 ; LALAMAS et al., 1975 ; CEDERBAUM et AGHAJANIAN, 1976 ; HEDREEN et McGRATH, 1977 ; MASON et FIBIGER, 1979), l'autoradiographie (PICKEL et al., 1974 ; JONES et MOORE, 1977 ; BOWDEN et al., 1978) et les techniques biochimiques (OLSON et FUXE, 1972 ; ARBUTNOTT

et al., 1973 ; KORF et al., 1973 ; KOBAYASHI et al., 1974 ; NYGREN et OLSON, 1977 ; ADER et al., 1979) indiquent que le LC projette sur le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moëlle épinière (*Voir figure I*). Les fibres issues de la région rostrale du LC se regroupent pour constituer un important faisceau noradrénergique ascendant : le faisceau noradrénergique dorsal (FND). Les fibres du FND innervent des régions étendues de l'encéphale (DAHLSTRÖM et FUXE, 1964 ; LOIZOU, 1969 ; FUXE et al., 1970 ; UNGERSTEDT, 1971 ; LINDVALL et BJÖRKLUND, 1974 ; LEVITT et MOORE, 1979).

Les structures cibles sont des régions hypothalamiques, le thalamus, l'hippocampe, les bulbes olfactifs et le cortex piriforme, le noyau septal et l'amygdale. Plusieurs de ces structures reçoivent de façon conjointe les projections de fibres noradrénergiques appartenant à un second faisceau noradrénergique ascendant, le faisceau ventral (FNV) dont les corps cellulaires sont disséminés dans la région bulbopontique (MOORE et BLOOM, 1979). L'organisation topographique des neurones du LC a récemment été mise en évidence par de nombreux auteurs (LOUGHLIN et al., 1979 ; MASON et FIBIGER, 1979 ; GUYENET, 1980). Ainsi, les neurones se projetant sur l'hippocampe seraient groupés dans la région dorsale du LC, tandis que ceux innervant les neurones de la moëlle épinière seraient localisés dans la portion caudale du LC (WESTLUND et al., 1981). Les travaux d'OLSON et FUXE (1971) et NYGREN et OLSON (1977) suggèrent qu'un même neurone noradrénergique du LC peut innerver simultanément le cortex cérébral, le cervelet et la moëlle épinière par le biais de ses nombreuses collatérales. Le contrôle noradrénergique commun de ces trois régions motrices du névraxe est important durant certains états, comme le sommeil (JOUVET, 1969 ; FUXE et LIDBRINK, 1973).

IV - LES EFFETS POSTSYNAPTiques DE LA NA

Il est couramment admis que les effets postsynaptiques de la NA libérée par les neurones noradrénergiques du LC sont inhibiteurs et la médiation est assurée par les adrénorécepteurs β . Selon de nombreux auteurs, la stimulation électrique du LC ou l'application iontophorétique de NA inhibe l'activité électrique spontanée des cellules de PURKINJE du cervelet (HOFFER et al., 1971), des cellules pyramidales de l'hippocampe (SEGAL et BLOOM,

1974a ; BLOOM, 1975 ; MOORE et BLOOM, 1979) et celle des neurones corticaux PHILLIS et KOSTOPOULOS, 1977). Ceci n'exclue pas la présence de récepteurs postsynaptiques de type α au niveau de la membrane postsynaptique du cortex cérébral et de l'hippocampe (GREENBERG et al., 1976 ; PHILLIS et KOSTOPOULOS, 1977 ; SKOLNICK et al., 1978 ; U'PRICHARD et al., 1980). Leur stimulation par la NA serait associée à des effets excitateurs (U'PRICHARD et al., 1977).

II - TECHNIQUES ET PROTOCOLE

Les modifications comportementales et neurovégétatives, liées aux lésions électrolytiques du locus coeruleus chez les rats WISTAR et SPRAGUE-DAWLEY ont été évaluées au cours du test de l'open-field, lors de l'épreuve de HENDERSON et du test du sursaut. Tous les animaux ont été pesés le 30^{ème} jour postopératoire. Enfin, un contrôle histologique du site lésé a été réalisé sur les rats WISTAR et SPRAGUE-DAWLEY. Le dosage des amines cérébrales (NA ; DA ; 5-HT) a été effectué uniquement sur les animaux SPRAGUE-DAWLEY.

I - ANIMAUX UTILISES

Trente rats albinos mâles adultes de la souche WISTAR (WA) (Centre d'Élevage ANIMALABO) et 36 rats mâles adultes IOPS de la souche SPRAGUE-DAWLEY (SD) (Centre d'Élevage IFFA-CREDO) pesant entre 220 et 250 g au début de l'expérimentation ont été utilisés. Les conditions d'élevage sont identiques à celles décrites dans le chapitre précédent.

Deux lots homogènes sont constitués dans chaque souche. L'un sera le lot témoin (Te), l'autre le lot lésé (Lc). La constitution de ces deux lots a été, cette fois, réalisée de façon aléatoire. En effet, des résultats concordants (BERNET, 1977 ; VERLEYE, 1980) ont mis en évidence la constance et l'homogénéité des comportements chez les rats WA et SD.

II - L'OPERATION

Les animaux subissent l'opération quatre jours après leur arrivée au laboratoire. Chaque rat est anesthésié à l'aide d'équithésine (0,4 ml/100 g IP) puis placé dans un appareil stéréotaxique (PRECISION CINEMATOGRAPHIQUE). Les lésions électrolytiques bilatérales sont réalisées sur 18 rats SD et 15 rats WA à l'aide d'une électrode bipolaire coaxiale de 0,25 mm de diamètre. L'intensité du courant continu est de 1,5 mA appliqué durant 10 sec. Le crâne est horizontal entre le lambda et le bregma. Le lambda sert de point de

référence pour les coordonnées latérales et antéropostérieures et la surface du crâne pour la coordonnée verticale. Les coordonnées stéréotaxiques ont été déterminées à la fois à partir d'essais préliminaires avec contrôles histologiques, d'après celles établies par CROW et al. (1972) et selon les indications fournies par les atlas courants (KÖNIG et KLIPPEL, 1963 ; DE GROOT, 1972).

Pour le locus coeruleus, les coordonnées suivantes ont été retenues :

- . antéropostérieure = - 2,6 mm
- . médiolatérale = ± 1,1 mm
- . dorsoventrale = 7,6 mm.

Les rats témoins (18 rats SD et 15 rats WA) subissent la même opération mais aucun courant n'est appliqué à l'extrémité de l'électrode. Après l'opération, les animaux retournent dans leur cage d'élevage jusqu'au premier passage dans l'open-field.

III - EPREUVE DE L'OPEN-FIELD

Au terme de dix jours de récupération, les animaux lésés (Lc) et témoins (Te) subissent l'épreuve de l'open-field. Le protocole expérimental est identique à celui décrit dans le *chapitre I*.

IV - EPREUVE DE HENDERSON

L'épreuve décrite par JAFFARD (1978) d'après HENDERSON (1968) est réalisée dans une cage rectangulaire de plexiglass (75x25x32cm) dont le plancher est formé d'une grille électrifiable. Deux faisceaux de lumière infrarouge détectés chacun par une cellule photoélectrique permettent de mesurer les déplacements de l'animal en les transcrivant sur papier sous forme de topages (*Fig. 9*).

Cette épreuve comprend quatre situations expérimentales décrites

sur la *figure 10* :

- 1) Chaque animal est déposé dans l'enceinte expérimentale où il est libre de se déplacer durant 30 secondes. Les animaux utilisés sont désignés comme non stimulés (NS).
- 2) Vingt-quatre heures après, l'animal est à nouveau placé dans l'enceinte où il demeure trois minutes. Au cours de ce passage, trois paramètres sont alors pris en considération. La latence de déplacement, exprimée en secondes ou temps mis par l'animal pour parcourir la distance séparant le lieu où il a été déposé du faisceau infrarouge le plus éloigné, le nombre de bols fécaux déposés durant trois minutes et l'activité ambulatoire exprimée par le nombre de passages devant les cellules photoélectriques.
- 3) Vingt-quatre heures après ce second test, l'animal est à nouveau placé dans l'enceinte durant 30 secondes mais reçoit cette fois un choc électrique (1,5 mA de 1 sec) au bout de ce laps de temps. L'émission des cris est relevée. Cette condition expérimentale concerne des animaux considérés désormais comme stimulés (S).
- 4) Puis vingt-quatre heures après, les animaux sont à nouveau testés durant trois minutes, au cours desquelles les trois indices déjà décrits (cf. 2) sont mesurés.

V - TEST DU SURSAUT

Ce test permet d'évaluer la réaction de l'animal à un stimulus extéroceptif (MARK et GEYER, 1981). L'appareillage permettant la mesure de la réponse de sursaut est constitué par une cage de polypropylène (36x16x16cm) posée sur un support horizontal dont l'une des extrémités est mobile autour d'un axe transversal et l'autre repose sur un capteur de force à jauge de contrainte. L'axe de mesure de ce capteur est vertical (*Fig. 11*). Il mesure donc la composante verticale des forces auxquelles sont soumis la cage et le support. L'écart à l'isométrie de ce capteur étant très faible, on mesure de

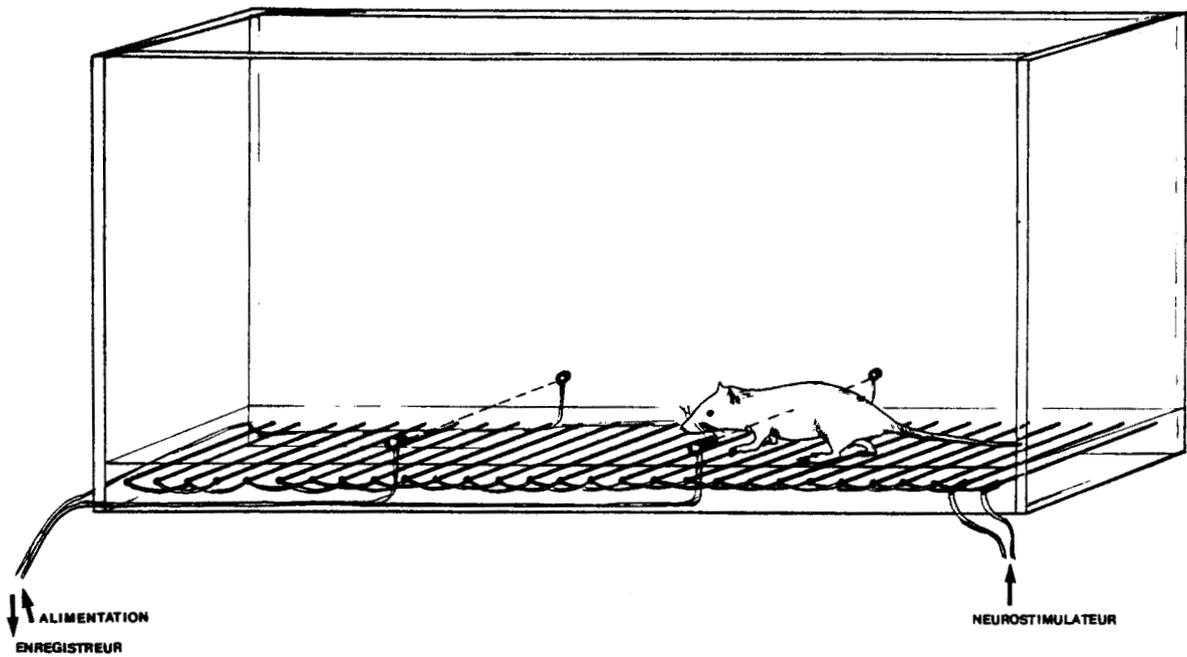


Figure 9 : Dispositif expérimental de l'épreuve de HENDERSON.

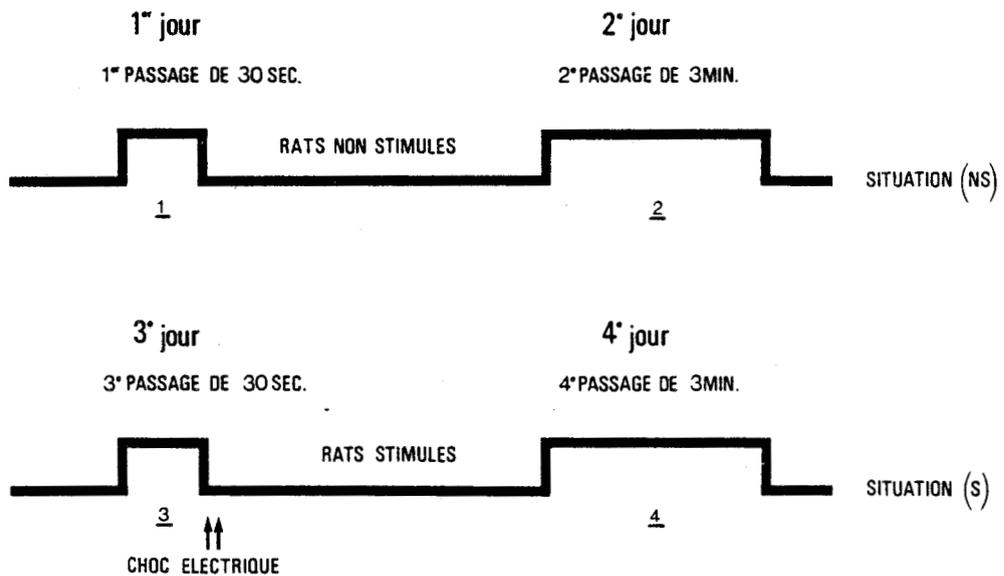


Figure 10 : Protocole expérimental utilisé lors l'épreuve de HENDERSON
(Voir détail dans le texte).

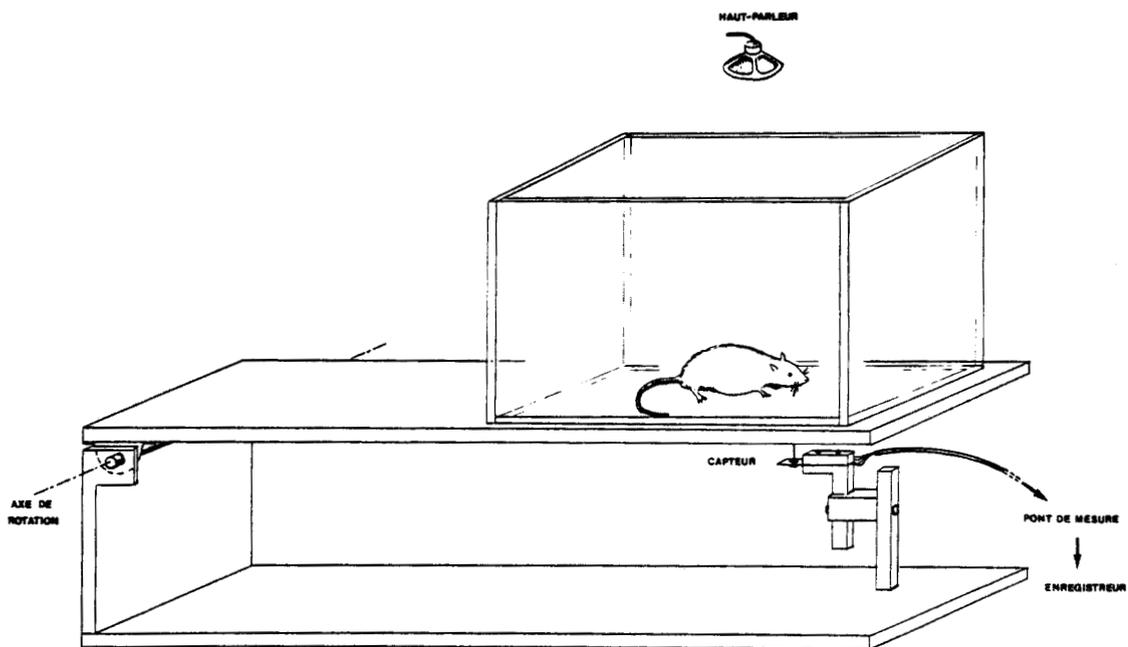


Figure 11 : Dispositif expérimental utilisé pour mesurer la réponse de sursaut de l'animal.



ce fait la composante verticale des accélérations auxquelles le dispositif est soumis. L'enregistrement graphique des réponses du capteur permet donc de visualiser les forces verticales développées par l'animal au cours de la réponse de sursaut. Après une période d'adaptation de cinq minutes dans la cage, dix sons purs de fréquence : 4 000 Hz ; de durée : 90 ms et d'intensité : 120 dB (A) sont délivrés de façon aléatoire par un haut-parleur situé 40 cm au-dessus du rat. La durée totale de l'épreuve est de trois minutes.

VI - ANALYSES BIOCHIMIQUES

Trente et un jours après l'opération, les rats SD sont tués par décapitation. L'encéphale est immédiatement prélevé et maintenu à basse température (5°C) puis rapidement disséqué selon une section précolliculaire-région caudale de l'hypothalamus. Deux portions sont ainsi obtenues : d'une part, le cerveau (cortex cérébral + hippocampe + hypothalamus) et, d'autre part, le tronc cérébral et le cervelet. Le cerveau est congelé dans un béccher contenant de l'isopentane (-160°C) et plongeant dans un récipient rempli d'azote liquide. A la suite de cette congélation rapide, cette portion est alors conservée dans un congélateur (-20°C) jusqu'à l'extraction des amines (NA ; DA ; 5-HT) et leur dosage par spectrofluorimétrie (JACOBOWITZ et RICHARDSON, 1978). Les techniques d'extraction et de dosage des amines biogènes sont exposées dans le *chapitre I*. La portion du tronc cérébral est utilisée pour l'examen histologique. Un problème technique nous a malheureusement empêchés d'effectuer le dosage postlésionnel des amines biogènes chez les rats WA.

VII - EXAMEN HISTOLOGIQUE

Un contrôle histologique est effectué chez les rats SD sur la portion du tronc cérébral qui est conservée dans une solution de formaline (10 %) durant dix jours. A la fin de l'expérience, les animaux WA, dont les encéphales n'ont pu être destinés à des analyses biochimiques, sont perfusés à la formaline (10 %), après anesthésie profonde au pentobarbital sodique (Nembutal). Les coupes histologiques sériées (50 µm d'épaisseur) du tronc cérébral de ces animaux sont réalisées après congélation au cryostat. Elles sont colorées au cré-syl violet en vue d'un examen microscopique.

VIII - TRAITEMENT STATISTIQUE

Le "t" de Student-Fisher, dans le cas d'échantillons indépendants ou appariés a été utilisé pour l'analyse statistique des différents résultats.

III - RESULTATS

L'anesthésie en cours d'opération et les effets postopératoires des lésions ont provoqué la mort de cinq rats WA, neuf rats SD parmi les animaux Te et deux rats WA, six rats SD parmi les animaux lésés.

I - COMPORTEMENT DANS L'OPEN-FIELD

A) Rats WA

Les résultats sont présentés sur la *figure 12*.

- . Les rats LC défèquent significativement moins que les rats témoins (Te) ($p < .05$) mais se déplacent plus que ceux-ci ($p < .05$).
- . Le nombre de dressements et le temps passé en toilettage des rats LC diffèrent peu de ceux correspondants des rats Te.

B) Rats SD

Les résultats sont présentés sur la *figure 12*.

- . Le taux de défécation des rats LC diffère peu de celui des rats Te, ainsi que la durée de la toilette.
- . L'activité ambulatoire et le nombre de dressements des animaux LC sont identiques à ceux des animaux Te.

C) Comparaison rats WA-rats SD

α) Animaux témoins

La comparaison des valeurs moyennes des différents paramètres relevés dans l'O.F. entre rats témoins met en évidence un taux de défécation significativement plus bas chez les rats SD comparé à celui des rats WA ($p < .001$). Par contre, l'activité ambulatoire des rats SD est plus élevée que celle des rats WA ($p < .05$). Le temps passé en mouvement de toilette et le nombre de dressements chez les rats Te ne révèlent aucune différence significative entre rats WA et SD.

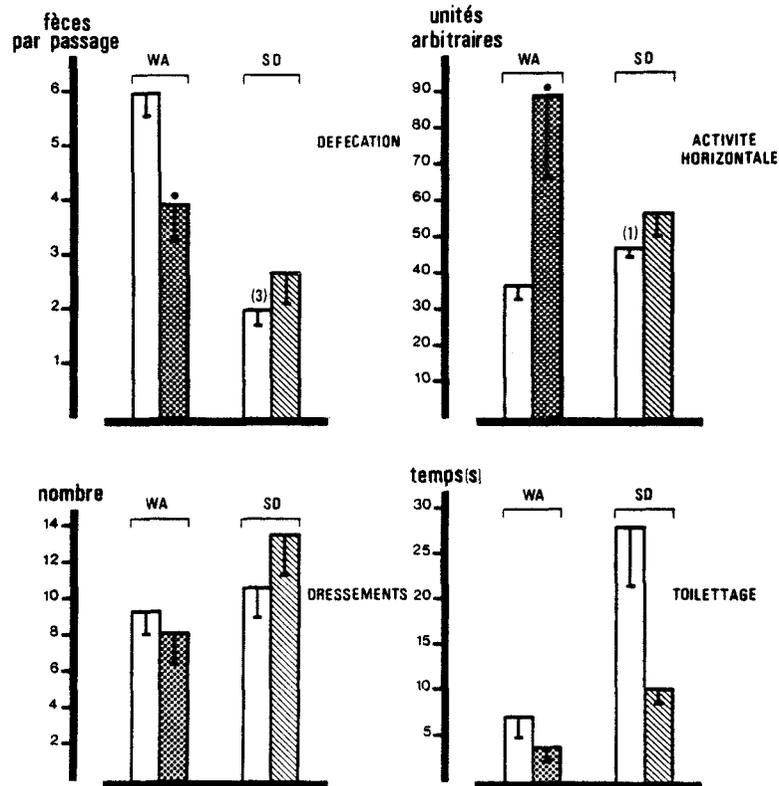


Figure 12 : Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'O.F. chez les animaux WA (Témoins en blanc et LC en damiers) et chez les animaux SD (Témoins en blanc et LC en hachures).

. Chaque valeur représente la moyenne obtenue lors des trois passages dans l'O.F., chez les animaux témoins (rats WA, n = 10 ; rats SD, n = 9) et lésés (rats WA, n = 9 ; rats SD, n = 7).

. Celle-ci est indiquée avec l'erreur standard de la moyenne.

* $p < .05$ entre les rats Te et LC de la même souche.

(1) $p < .05$; (3) $p < .001$ entre rats WA et SD.



β) Animaux LC

Les lésions électrolytiques du LC ont fait disparaître toute différence significative concernant le taux de défécation et l'activité ambulatoire entre rats WA et SD.

D) Evolution temporelle de l'activité ambulatoire

Les résultats sont présentés sur la *figure 13*.

La répétition du test de l'O.F. entraîne chez les animaux témoins non lésés des deux souches une baisse significative de l'activité ambulatoire relevée lors de chaque passage. Une baisse significative de la valeur moyenne des déplacements s'observe également au cours du second et du troisième passage chez les rats lésés SD. Par contre, chez les rats lésés WA, les activités locomotrices relevées lors des trois passages dans l'O.F. sont identiques.

II - EPREUVE DE HENDERSON

Les résultats des mesures effectuées au cours du deuxième et du quatrième passage sont présentés sur la *figure 14*.

A) Rats WA

1) Animaux NS

Le taux de défécation des rats LC est identique à celui des rats Te, de même que l'activité ambulatoire. La latence de déplacement des animaux lésés est significativement plus longue que celle des animaux témoins ($p < .05$).

2) Animaux S

Les valeurs moyennes des deux paramètres liés à l'activité des animaux, c'est-à-dire les déplacements et la latence de déplacement sont identiques pour les rats Te et lésés.

Le nombre de bols fécaux émis par les rats LC a tendance à être moins important que celui des rats Te, toutefois la différence n'est pas significative.

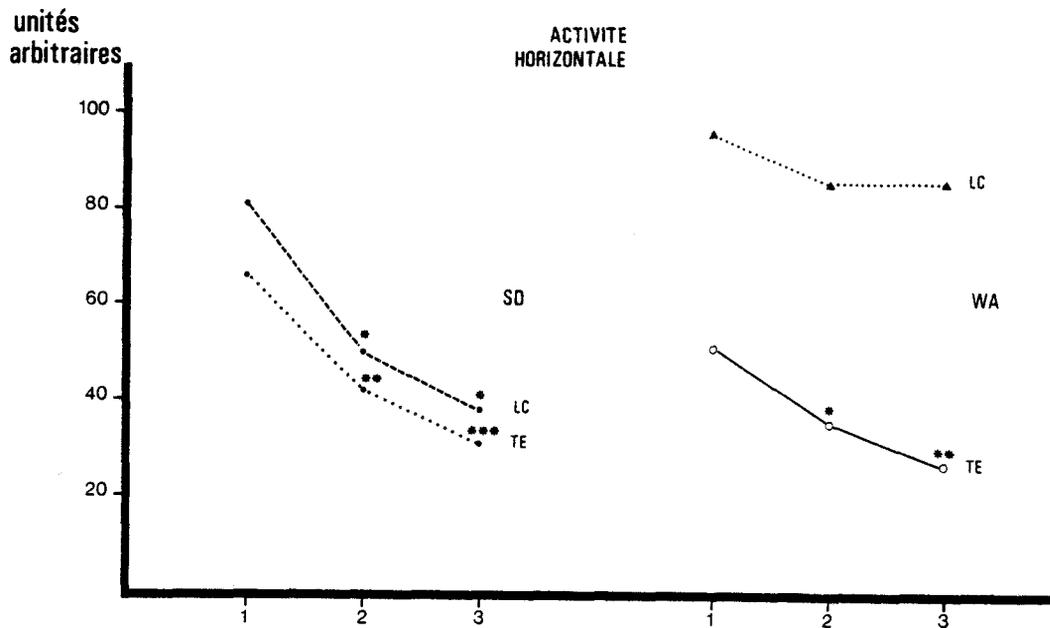


Figure 13 : . Evolution de l'activité horizontale lors des trois passages dans l'O.F. chez les rats WISTAR (WA ; Te, n = 10 ; LC, n = 9) et chez les rats SPRAGUE DAWLEY (SD ; Te, n = 9 ; LC, n = 7).

. Chaque point représente la valeur moyenne obtenue lors de chaque passage.

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$ comparé avec la valeur moyenne obtenue lors du premier passage.



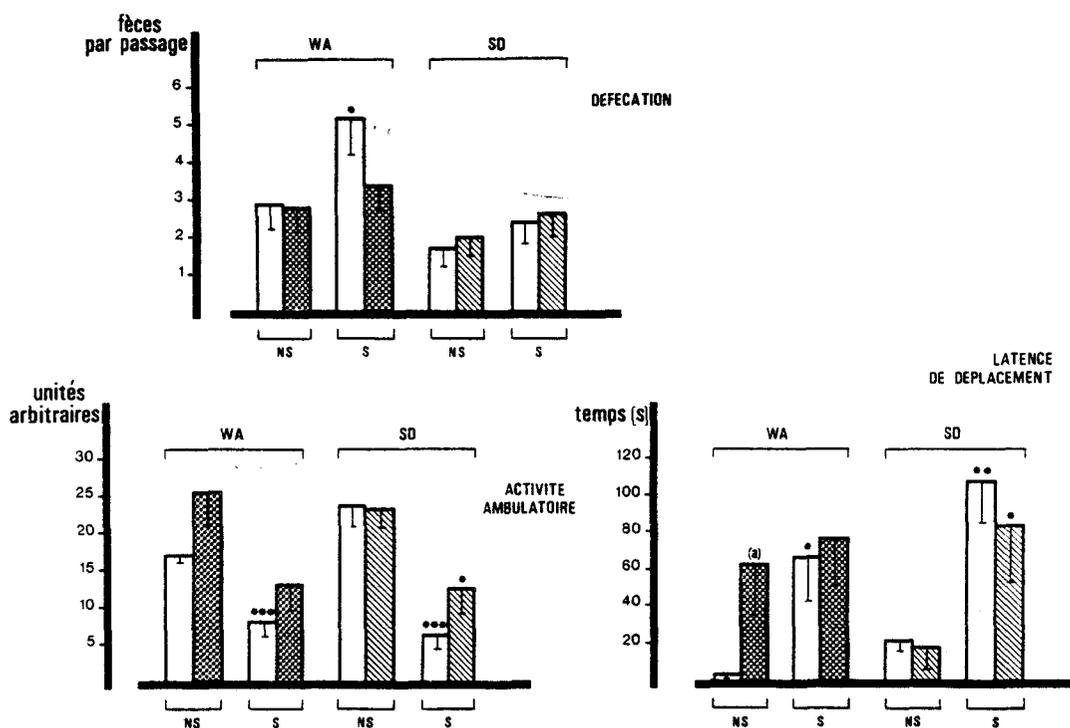


Figure 14 : . Valeurs moyennes des paramètres mesurés au cours de l'épreuve de HENDERSON chez les rats WISTAR (WA ; Te en blanc, n = 10 ; LC en damiers, n = 9) et chez les rats SPRAGUE DAWLEY (SD ; Te en blanc, n = 9 ; LC en hachures, n = 7) après passage sans choc électrique (situation NS) et après passage avec choc électrique (situation S).
Chaque valeur est indiquée avec l'erreur standard de la moyenne.
* p<.05 ; ** p<.01 ; *** p<.001 entre animaux NS et S de la même souche.

(a) p<.05 entre rats Te et LC.

3) Comparaison animaux NS/S

Les animaux témoins S comparés aux animaux témoins NS présentent un taux de défécation plus important ($p < .05$), une latence de déplacement plus longue ($p < .05$) et une activité ambulatoire réduite ($p < .001$).

Chez les rats lésés, la comparaison des valeurs moyennes des trois paramètres ne révèle aucune différence entre rats NS et S.

B) Rats SD

1) Animaux NS

Les valeurs moyennes des trois paramètres relevées dans cette situation expérimentale sont identiques pour les rats Te et lésés.

2) Animaux S

Le taux de défécation, la latence de déplacement et les déplacements des animaux Te diffèrent peu de ceux des rats lésés.

3) Comparaison animaux NS/S

Les animaux témoins S comparés aux animaux témoins NS présentent une latence de déplacement plus longue ($p < .01$) et une activité ambulatoire réduite ($p < .001$). L'accroissement du nombre de bols fécaux émis par les rats témoins S comparé à celui des rats témoins NS n'est toutefois pas statistiquement significatif.

→ Les animaux lésés S se déplacent moins ($p < .05$) et attendent plus longtemps pour se déplacer que les animaux lésés NS ($p < .05$). Le taux de défécation des animaux lésés S diffère peu de celui des animaux lésés NS.

III - TEST DU SURSAUT

Chez les animaux témoins WA et SD, la présentation répétitive du stimulus sonore entraîne une diminution progressive de la valeur moyenne de l'amplitude du sursaut : l'habituation au stimulus sonore apparaît également chez les animaux lésés WA et SD. La comparaison des valeurs moyennes de l'amplitude du sursaut chez les rats WA ou SD, lors de chaque essai, ne révèle aucune différence significative entre rats témoins et lésés (*Fig. 15*).

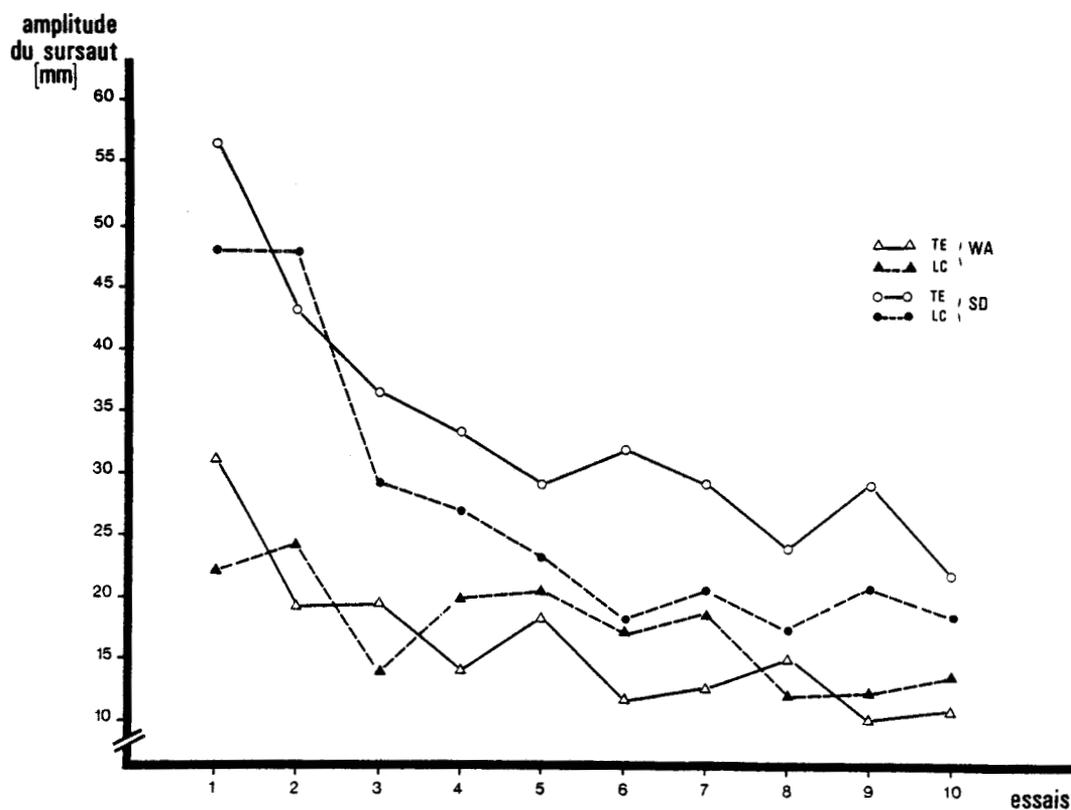


Figure 15 : Amplitudes moyennes du sursaut chez les animaux témoins (Te) (rats WA, n = 10 ; rats SD, n = 9) et lésés (LC) (rats WA, n = 9 ; rats SD, n = 7) en réponse à un stimulus sonore (4 000 hz ; 120 dbA ; 90 ms) présenté dix fois de façon aléatoire.



IV - MESURE DU POIDS CORPOREL

Un mois après l'opération, la comparaison du poids corporel des animaux WA révèle une différence significative entre rats Te et LC. Le poids des rats LC est inférieur à celui des rats Te ($p < .01$). Une telle différence est apparue le 21ème jour postopératoire ($p < .001$). Chez les rats SD, aucune différence de poids corporel entre animaux LC et Te n'est observée (*Tableau III*).

V - ANALYSES BIOCHIMIQUES

Les résultats des dosages des catécholamines (NA, DA) et de la sérotonine (5-HT) effectués sur le cerveau des rats SD figurent dans le *tableau IV*. Les lésions bilatérales du LC réduisent le taux de NA cérébrale ($p < .01$). La chute du taux de NA cérébrale est de l'ordre de 30 %. Les taux de DA et 5-HT cérébrales demeurent inchangés.

VI - LOCALISATION DES LESIONS

Le contrôle histologique a permis de préciser la localisation et l'étendue des lésions. Les conclusions fournies par le contrôle histologique sont confirmées par les résultats de l'analyse biochimique chez les rats SD. Chez quatre rats WA et cinq rats SD, les lésions n'ont pas concerné précisément l'aire contenant le LC. Ces animaux ont été exclus de l'analyse statistique des résultats : la *figure 16* représente la localisation des lésions du LC chez un rat WA.

TABLEAU III

POIDS CORPOREL DES RATS TEMOINS ET 6-OHDA DANS LES DEUX SOUCHES

		Poids corporel	
Groupe expérimental		21e jour	30e jour
Rats WA	Témoins (Te) (n = 10)	425,9 ± 20,2	453,8 ± 9,1
	Lésés (Lc) (n = 9)	342,2 ± 14,9 ^{***}	380,3 ± 22,7 ^{**}
Rats SD	Témoins (Te) (n = 9)		370,4 ± 19,3
	Lésés (Lc) (n = 7)		378,2 ± 13,1

Valeurs moyennes du poids corporel exprimées en gramme.

Celles-ci sont encadrées par ± l'écart-type.

** p<.01 ; *** p<.001 entre rats Te et Lc.



TABLEAU IV

TENEUR EN NORADRENALINE, DOPAMINE ET SEROTONINE CEREBRALES CHEZ LES RATS SD

amines	animaux	Témoins n = 9	Lésés n = 7	Baisse en % par rapport aux témoins
NA		436 ± 34	304 ± 14 **	- 30 %
DA		804 ± 81	717 ± 57	- 10 %
5-HT		702 ± 41	759 ± 53	+ 8 %

Les teneurs en amines sont exprimées en ng. g^{-1} de tissu frais et représentent la moyenne ± l'erreur standard de cette moyenne.

** $p < .01$ entre rats témoins et rats lésés.



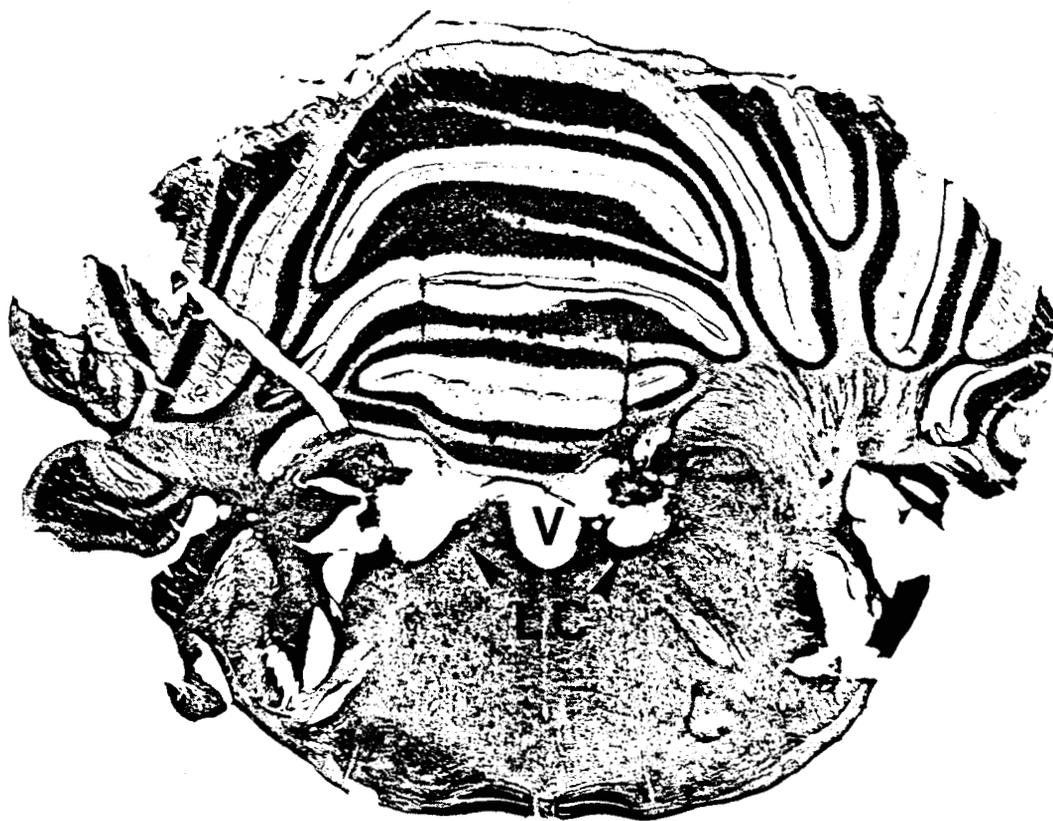


Figure 16 : Section frontale représentant les lésions bilatérales de l'aire contenant le LC chez un rat WA.

V = IVème ventricule cérébral.

IV - DISCUSSION

On examinera d'abord les effets observés chez les rats WA puis chez les rats SD. Ensuite, on émettra quelques hypothèses concernant les modifications comportementales et neurovégétatives observées chez les animaux LC.

CHEZ LES RATS WA

Les modifications comportementales présentées par les rats lésés dans l'O.F. traduisent une hyporéactivité face au stimulus nouveau. Effectivement, ils défèquent moins mais se déplacent plus que les rats témoins. Si selon DENENBERG (1969), l'activité ambulatoire dans l'O.F. reflète à la fois la réactivité émotionnelle et le comportement exploratoire, la levée rapide des processus d'inhibition engendrée par cette situation nouvelle expliquerait l'accroissement de la tendance exploratoire des rats lésés. Le fait que les lésions du LC affectent plus l'activité ambulatoire que les dressements dans l'O.F. semble souligner une différence quant à leur signification comportementale : les dressements reflèteraient davantage l'état de vigilance de l'animal (LÂT, 1965 ; SOUBRIE et BOISSIER (1972).

Contrairement aux rats Te, les activités locomotrices des rats lésés, identiques à chaque passage dans l'O.F., traduisent l'absence d'habituation de ces animaux à cette situation.

Les patterns comportementaux des rats témoins après l'administration d'un choc électrique inévitable et intense, lors de l'épreuve de HENDERSON, sont caractérisés par une diminution de l'activité ambulatoire, un accroissement de la latence de déplacement et du taux de défécation. L'inhibition comportementale, que représente la réaction d'immobilité ou "freezing", conditionnée par le choc électrique intense (HUNT et BRADY, 1951), est une composante prédominante dans le répertoire du comportement défensif du rat (RATNER, 1975 ; ARCHER, 1976).

Les réponses motrices et neurovégétatives des rats lésés S diffèrent peu de celles des rats témoins S. Néanmoins, la comparaison du taux de défécation, de la latence de déplacement et de l'activité ambulatoire chez les animaux lésés ne fait pas apparaître de différence entre rats NS et S, alors que celles-ci apparaissent chez les rats témoins. L'absence de modifications comportementales, suite à l'administration d'un stimulus aversif, semble traduire une baisse de réactivité comportementale des rats lésés. Le faible taux de défécation des rats lésés S appuie cette hypothèse. Depuis les travaux de HALL (1934), il est admis que cet indice neurovégétatif permet de quantifier l'état de "peur" chez le rat placé dans une situation anxiogène.

CHEZ LES RATS SD

Les lésions électrolytiques du LC n'ont pas modifié le niveau de réactivité des animaux face à la nouveauté. Les rats lésés défèquent autant que les rats témoins ; de plus, leurs activités horizontale et verticale diffèrent peu de celles des rats témoins. La répétition de l'épreuve de l'O.F. entraîne une diminution du nombre des déplacements chez les rats témoins et lésés, traduisant ainsi l'habituation de ces animaux à cette situation.

Lors de l'épreuve de HENDERSON, dans les situations NS et S, les réponses neurovégétatives et motrices des animaux lésés diffèrent peu de celles des animaux témoins. Les lésions du LC ne perturbent pas la réactivité de ces animaux suite à l'administration d'un choc électrique aversif. Les animaux témoins et lésés S s'immobilisent et se déplacent peu mais l'accroissement du nombre de bols fécaux émis n'est toutefois pas significatif.

°
° °

Les lésions du LC ne modifient pas le poids corporel des animaux SD mais entraînent par contre une réduction de celui des animaux WA. Les données de la littérature révèlent de nombreux résultats contradictoires. Les lésions du LC entraînent : aphagie et adipsie chez les animaux lésés (LEIBOWITZ et al., 1980), aucune modification du poids corporel (ANLEZARK et al. (1973) ou un comportement de prise de nourriture non différent de celui des animaux témoins, associé à un comportement hyperdipsique (OSUMI et al., 1975). Compte tenu de l'importance des projections noradrénergiques du LC sur certains noyaux hypothalamiques comme le noyau supraoptique dans la régulation du comportement

de prise de nourriture et de boisson (PALKOVITS et al., 1980), nos résultats semblent indiquer que la part fonctionnelle du LC dans la régulation de ce comportement n'est pas identique dans les deux souches d'animaux.

Chez les rats WA et SD, les lésions du LC n'ont pas modifié l'amplitude de la réponse de sursaut lors de la présentation répétitive du stimulus sonore intense. Or, de nombreux travaux ont révélé le rôle modulateur exercé par le LC sur la réponse de sursaut. DAVIS et al. (1977), GEYER (1978) mettent en évidence une diminution de l'amplitude du sursaut chez les rats après destruction du LC. Selon ROBERTS et al. (1979), l'influence possible des projections spinales du LC expliquerait les effets modulateurs exercés par ce noyau sur la réactivité sensori-motrice de l'animal à un stimulus extéroceptif.

Les différences liées à la souche d'animaux utilisée et au protocole expérimental suivi sont autant de variables expliquant les résultats contradictoires relevés dans la littérature.

En réponse à un stimulus nouveau ou après l'administration d'un choc électrique intense, l'hyporéactivité des rats WA observée, suite aux lésions du LC, confirme l'hypothèse émise par GRAY (1977), REDMOND (1979), selon lesquels le principal noyau noradrénergique, le LC, serait impliqué dans la médiation de "l'anxiété" et "l'état de peur" chez l'animal.

Toutefois, la participation du LC dans les processus de mémorisation ne peut être exclue. Récemment, VELLEY et al (1981) observent que la stimulation du LC améliore les performances du rat lors d'un apprentissage skinérien avec renforcement alimentaire. Chez les rats WA, l'absence d'habituation des animaux lésés à la situation de l'O.F. et le comportement inchangé des rats lésés après l'administration d'un choc électrique aversif peuvent traduire une détérioration des processus de mémorisation. La perte de l'habituation chez les animaux lésés serait liée, selon de nombreux auteurs, aux déficits des processus attentionnels (MASON et FIBIGER, 1977 ; MASON et al., 1978 ; MASON et IVERSEN, 1979).

Au cours de l'épreuve de HENDERSON, chez les rats WA, une modification du seuil nociceptif, suite aux lésions du LC, peut rendre compte de la baisse de la réactivité comportementale des rats lésés. S'appuyant sur des

études autoradiographiques concernant l'importante densité de récepteurs opiacés sur les somas des neurones noradrénergiques du LC (PERT et al., 1975, 1976 ; ATWEH et KUCHAR, 1977), de nombreux auteurs ont modifié les seuils de sensibilité à la douleur consécutivement à des manipulations du LC chez le rat (SEGAL et SANDBERG, 1977 ; BODNAR et al., 1978 ; SLATER et BLUNDELL, 1978). Etant donné les projections du LC sur des régions encéphaliques connues pour être impliquées dans la médiation de l'analgésie induite par la morphine, telle la substance grise périaqueducatale (LOIZOU, 1969 ; ROSS et REIS, 1974), ainsi que sur les neurones superficiels de la corne dorsale de la moëlle épinière (NYGREN et OLSON, 1977 ; SATOH et al., 1977), la participation du LC dans la médiation de l'analgésie est suggérée dans de nombreuses études mais elle soulève de nombreuses contradictions (GUYENET, 1980). Ainsi, les lésions électrolytiques du LC ont permis d'accroître le seuil de sensibilité à la douleur et d'atténuer l'analgésie due à la morphine chez le rat (SASA et al., 1977 ; BODNAR et al., 1978 ; KOSTOWSKI et al., 1978). Par contre, les travaux de HAMMOND et PROUDFIT (1980) mettent en évidence la potentialisation de l'analgésie induite par la morphine suite aux lésions biochimiques du LC. Ces données contradictoires peuvent être dues aux différences de souches, de nature des tests analgésiométriques, de doses et prétraitements utilisés. L'émission de cris et le sursaut chez les animaux lésés lors de l'administration du choc électrique semblent écarter l'hypothèse d'une modification du seuil nociceptif consécutivement aux lésions du LC. Les résultats obtenus, lors de cette expérience, révèlent l'existence de différences interspécifiques de réactivité comportementale suite aux lésions électrolytiques du principal noyau noradrénergique central : le locus coeruleus.

Les lésions électrolytiques bilatérales du LC ont entraîné une chute du taux de NA cérébrale mais n'ont pas modifié les taux de DA et 5-HT cérébrales chez les rats SD.

Ces résultats sont en accord avec ceux de nombreux auteurs (OSUMI et al., 1975 ; SESSIONS et al., 1976 ; KOSTOWSKI et al., 1978 ; KOOB et al., 1978).

La chute de 30 % du taux de NA cérébrale chez les animaux SD lésés constitue une valeur faible comparée à celle obtenue par KOSTOWSKI et al. (1978) sur la même portion cérébrale. Les lésions bilatérales du LC pratiquées par ces auteurs ont entraîné une diminution de 48 % du taux de NA cérébrale. Aussi, la question posée est de savoir si l'absence de modifications comportementales et

neurovégétatives observées chez les rats SD lésés ne serait pas la conséquence de la relative faible chute du taux de NA cérébrale. Or, cinq rats parmi les sept animaux lésés ne présentent pas un comportement différent de celui des rats témoins, dans les trois situations expérimentales, malgré une chute de 40 % de leur taux de NA cérébrale.

La déplétion en NA des neurones cérébraux chez les rats SD ne semble pas avoir de graves conséquences sur la réactivité de ces animaux placés dans une situation anxiogène. Chez les rats WA, l'examen histologique révèle que les lésions ont détruit entièrement l'aire contenant le LC.

Les modifications comportementales et neurovégétatives liées aux lésions globales et non spécifiques du système noradrénergique central à l'aide de 6-OHDA ont suggéré une différence fonctionnelle des systèmes noradrénergiques centraux en relation avec la différence de réactivité, face à la nouveauté entre rats WA et SD.

Après lésions du LC, les rats WA ont un comportement peu différent de celui des rats SD dans l'enceinte de l'O.F., tandis que leur poids corporel diminue. Ces données permettent d'émettre l'hypothèse selon laquelle, chez les rats WA, le principal noyau noradrénergique central pourrait jouer un rôle prédominant dans l'apparition et la maintenance de la réactivité de l'animal placé dans une situation anxiogène (Open-field ou épreuve de HENDERSON avec stimulation). Par contre, chez les rats SD, le rôle du LC, secondaire, serait associé à ceux d'autres systèmes noradrénergiques centraux, nécessaires ou suffisants dans la médiation du comportement de l'animal lors d'un stress (CROW et al., 1978).

RESUME

Les lésions électrolytiques bilatérales du principal noyau noradrénergique central, le locus coeruleus (LC) n'ont pas modifié la réactivité des rats SD face à la nouveauté et après l'administration d'un choc électrique aversif. Par contre, dans des situations expérimentales identiques, les modifications comportementales chez les rats WA, suite aux lésions bilatérales du LC, traduisent une baisse de la réactivité comportementale des animaux lésés.

Dans les deux souches, l'amplitude moyenne du sursaut à l'émission d'un son intense des rats lésés diffère peu de celle des rats témoins. Chez les rats WA, les lésions du LC entraînent une diminution du poids corporel des animaux lésés comparés aux animaux témoins. Chez les rats SD, aucune différence de poids corporel n'apparaît entre rats témoins et lésés.

Le dosage de NA cérébrale indique une chute de 30 % du taux de cette amine chez les animaux lésés de la souche SD. Ces résultats montrent que les effets des lésions du LC diffèrent selon la souche d'animaux utilisée. Les données du chapitre précédent ont mis en évidence la différence fonctionnelle des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques centraux entre les rats WA et SD, qui pourrait être en relation avec la différence de réactivité comportementale et neurovégétative entre ces animaux placés dans l'O.F. et la grande sensibilité des rats WA aux effets neurotoxiques de la 6-OHDA. Il semble que chez les rats WA, le locus coeruleus joue un rôle important dans la régulation et l'expression de la réactivité comportementale de l'animal placé dans une situation anxiogène, tandis que chez les rats SD, d'autres systèmes noradrénergiques centraux sont vraisemblablement impliqués dans la médiation de ces comportements.

CHAPITRE III

EFFETS DES LESIONS DES FAISCEAUX NORADRENERGIQUES CENTRAUX

CHAPITRE III
EFFETS DES LESIONS DES FAISCEAUX NORADRENERGIQUES
CENTRAUX

I - LES DEUX PRINCIPAUX FAISCEAUX NORADRENERGIQUES CENTRAUX	74
I) Le F.N.D.	74
II) Le F.N.V.	74
II - TECHNIQUES ET PROTOCOLE	76
I) ANIMAUX ET OPERATIONS	76
II) EPREUVE DE L'OPEN-FIELD	77
III) EPREUVE DE HENDERSON	77
IV) TEST DU SURSAUT	77
V) EVOLUTION DE LA CROISSANCE PONDERALE	78
VI) ANALYSES BIOCHIMIQUES ET HISTOLOGIQUES	78
VII) STATISTIQUES	78
III - RESULTATS	79
I) EPREUVE DE L'OPEN-FIELD	79
II) EPREUVE DE HENDERSON	79
A) Animaux NS	79
B) Animaux S	83
C) Comparaison animaux NS/S	83
III) REFLEXE DU SURSAUT	83
IV) EVOLUTION DE LA CROISSANCE PONDERALE	85
V) EXAMENS BIOCHIMIQUES	85
VI) LOCALISATION DES LESIONS	85
IV - DISCUSSION	90
RESUME	96

La comparaison des modifications comportementales dues aux lésions neurochimiques globales des systèmes noradrénergiques centraux avec celles provoquées par les lésions électrolytiques du LC fait apparaître des différences. Elles peuvent être imputables au fait que le LC n'est pas la seule origine des neurones noradrénergiques centraux. Aussi, est-il nécessaire d'évaluer le rôle des deux principaux faisceaux noradrénergiques centraux chez le rat : le faisceau noradrénergique dorsal (FND) et le faisceau noradrénergique ventral (FNV) en pratiquant des lésions sélectives.

Le système noradrénergique central ne constitue pas une structure anatomique unique. Il est formé essentiellement chez le rat de deux faisceaux ascendants : le faisceau noradrénergique dorsal (FND) qui a son origine au niveau du locus coeruleus (Aire A6) (LINDVALL et BJÖRKLUND, 1978) et le faisceau noradrénergique ventral (FNV) provenant de différents noyaux disséminés dans la région bulbo-pontique (Aires A1, A2, A5, A7) (DAHLSTRÖM et FUXE, 1964). Quelques auteurs ont mis en évidence des effets opposés provoqués par les lésions du FND et du FNV sur les capacités d'apprentissage (KOSTOWSKI et PLAZNIK, 1978 ; KOSTOWSKI et al., 1978) et le comportement de prise alimentaire chez le rat (PARKER et FELDMANN, 1967 ; AHLSSKOG, 1974). Ainsi, l'acquisition de la réponse d'évitement actif chez le rat est facilitée par les lésions du FNV mais perturbée par les lésions du LC ou du FND. JERLICZ et al. (1978) montrent que les lésions bilatérales du FNV augmentent l'activité ambulatoire et le comportement exploratoire des animaux tandis que les lésions bilatérales du LC réduisent l'activité locomotrice chez les rats (KOSTOWSKI et al., 1978). Contrastant avec l'hyperphagie et l'obésité des rats dont le FNV a été détruit, l'aphagie et l'adipsie apparaissent chez les rats suite aux lésions du FND (LEIBOWITZ et al., 1980). La dualité fonctionnelle entre ces deux faisceaux noradrénergiques n'apparaît pas nettement dans les travaux de McNAUGHTON et al. (1980) sur le déclenchement du rythme thêta hippocampique induit par la stimulation septale, ni ceux de MILLAN et al. (1982) concernant la sécrétion de β -endorphine par l'antéhypophyse. Néanmoins, KOSTOWSKI (1979, 1982) émet l'hypothèse selon laquelle le FND et le FNV joueraient des rôles opposés dans le comportement et présenteraient des interactions différentes avec d'autres systèmes aminergiques.

°
° °

On a tenté d'évaluer ici le rôle de chacun des deux faisceaux noradrénergiques centraux dans l'expression des différents comportements induits par des situations anxiogènes : le test de l'O.F., l'épreuve de HENDERSON et le réflexe de sursaut.

La recherche d'un éventuel antagonisme fonctionnel entre les systèmes noradrénergiques centraux a été réalisée en détruisant sélectivement l'un ou l'autre de ces systèmes.

L'évolution de la croissance pondérale chez les rats témoins et lésés (FND et FNV) a été examinée. Consécutivement à la destruction des fibres du FND ou du FNV, le dosage de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine dans différentes portions encéphaliques, a été réalisée dans le but d'une part, de contrôler indirectement l'efficacité des lésions et, d'autre part, de mettre en évidence d'éventuelles relations entre la teneur en amines encéphaliques et les perturbations comportementales observées.

Avant de décrire les techniques et le protocole expérimental utilisés, on présentera un bref rappel concernant les caractéristiques anatomiques des faisceaux noradrénergiques centraux.

I - LES DEUX PRINCIPAUX FAISCEAUX NORADRENERGIQUES CENTRAUX

Les techniques d'histochimie de fluorescence et d'autoradiographie en microscopie électronique ont permis de visualiser deux importants groupes de neurones noradrénergiques centraux (DAHLSTRÖM et FUXE, 1964, 1965 ; LOIZOU, 1969 ; FUXE et al., 1970 ; MAEDA et SCHIMIZU, 1972 ; LINDVALL et BJÖRKLUND, 1974) : ce sont le faisceau noradrénergique dorsal (FND) et le faisceau noradrénergique ventral (FNV) (*Fig. 17*).

I - LE FAISCEAU NORADRENERGIQUE DORSAL (FND)

Cette voie dorsale essentiellement formée par les axones issus du locus coeruleus (LC) (Aire A6 de DAHLSTRÖM et FUXE, 1965) emprunte le faisceau médian du télencéphale. Elle envoie de nombreuses projections ascendantes dans le néocortex, l'hippocampe, l'amygdale, le septum, le thalamus et le cortex cérébelleux.

II - LE FAISCEAU NORADRENERGIQUE VENTRAL (FNV)

Des groupements de corps cellulaires disséminés dans la région bulbo-pontique (Aires A1, A2, A5, A7 de DAHLSTRÖM et FUXE, 1965) sont à l'origine de ce faisceau ventral. Les axones de ces neurones sont localisés dans la portion ventrolatérale du faisceau médian du télencéphale. Les fibres ascendantes du FNV projettent sur l'hypothalamus, l'amygdale, le septum, les aires préoptiques, le cortex piriforme et le noyau interstitiel de la strie terminale.

Il faut toutefois noter la présence du faisceau noradrénergique intermédiaire (MAEDA et SCHIMIZU, 1972) dont les fibres ont leur origine dans la région antérieure du LC, le noyau subcoeruleus et les groupes cellulaires A5 et A7. Cette voie longe ventralement les fibres du FND et innerve principalement les noyaux périventriculaires de l'hypothalamus en passant par la zona incerta.

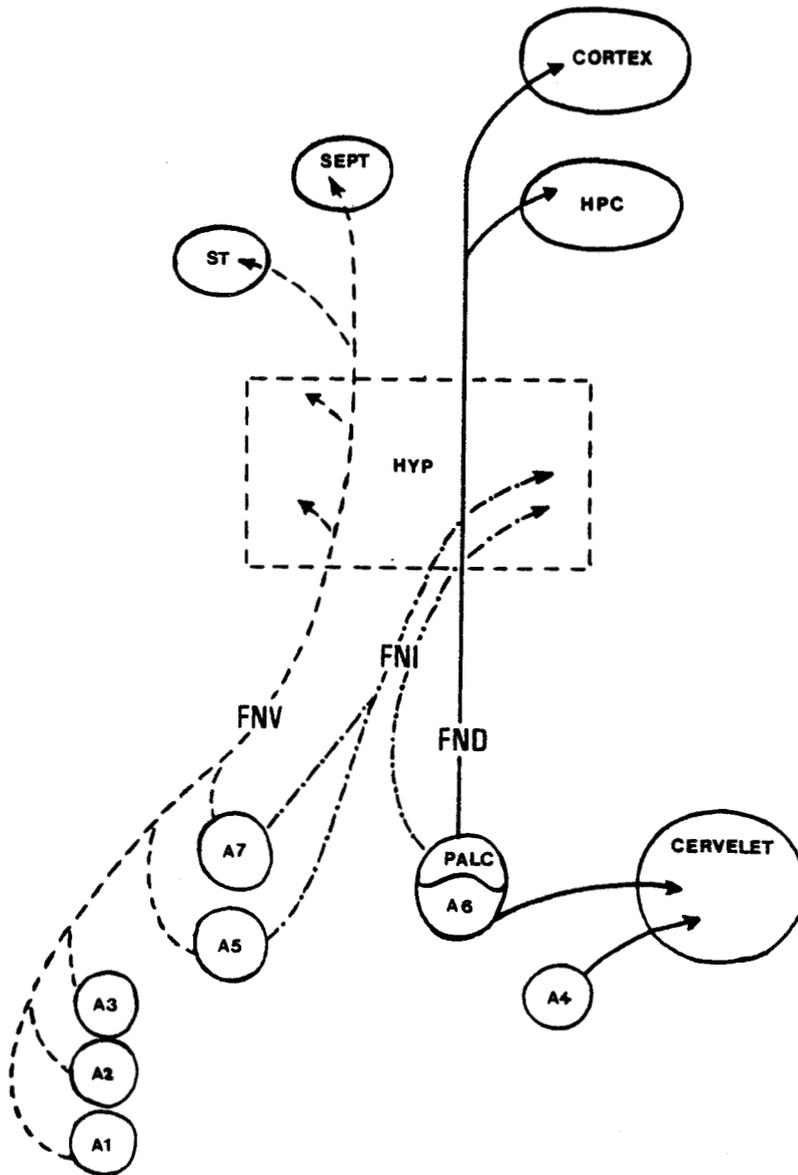


Figure 17 : Représentation schématique des neurones noradrénergiques ascendants.

- FND : faisceau noradrénergique dorsal
 FNV : faisceau noradrénergique ventral
 FNI : faisceau noradrénergique intermédiaire
 HPC : hippocampe
 PALC : portion antérieure du locus coeruleus
 SEPT : septum
 ST : strie terminale

(D'après UNGERSTEDT, 1971 et STINUS, 1976).



II - TECHNIQUES ET PROTOCOLE

Les lésions électrolytiques des deux principaux faisceaux noradrénergiques centraux ont été réalisées sur des rats de la souche SPRAGUE-DAWLEY, laquelle supporte davantage les effets opératoires (anesthésie et lésions). Les effets des destructions de ces faisceaux ont été examinés chez l'animal placé dans l'enceinte de l'O.F., au cours de l'épreuve de HENDERSON et lors du test du sursaut. Les animaux témoins et lésés (FND et FNV) sont pesés journallement. Trente jours après l'opération, tous les animaux sont sacrifiés par décapitation et le dosage des principales amines (NA ; DA ; 5-HT) encéphaliques est réalisé.

I - ANIMAUX ET OPERATIONS

Quarante-cinq rats mâles IOPS de souche SPRAGUE-DAWLEY (Centre d'élevage IFFA-CREDO), pesant entre 250 et 300 g au début de l'expérience ont été utilisés. Ils sont répartis par groupe de cinq dans des cages de polypropylène (43x43x20 cm). Le rythme éclaircissement-obscurité est de douze heures (lumière de 7 heures à 19 heures). Ils reçoivent de la boisson et de la nourriture à volonté.

Trois à quatre jours après leur arrivée au laboratoire, les animaux subissent l'opération. Ils sont anesthésiés à l'équithésine (0,4 ml/100 g de poids corporel, IP) et placés dans un appareil stéréotaxique (PRECISION CINEMATOGRAPHIQUE). Les lésions électrolytiques bilatérales du FND ou du FNV sont réalisées à l'aide d'une électrode bipolaire de 0,25 mm de diamètre. L'intensité du courant continu délivré est de 1,5 mA durant 10 secondes. Les coordonnées stéréotaxiques ont été établies à partir de celles de RITTER et STEIN (1974), en nous appuyant sur les données de l'atlas de KÖNIG et KLIPPEL (1963). Le crâne est placé horizontalement et le lambda sert de point de référence. Les coordonnées dorso-ventrales sont mesurées par rapport à la surface du crâne.

Les animaux témoins (n = 15) subissent la même opération mais aucun courant n'est appliqué à l'extrémité de l'électrode. Après l'opération, les animaux retournent dans leur cage d'élevage jusqu'au premier passage dans l'open-field.

plans animaux	antéro- postérieur	médio- latéral	dorso- ventral
Rats FNV (n = 15)	+ 0,1 mm	1,8 mm	7,5 mm
Rats FND (n = 15)	+ 0,5 mm	1,4 mm	6,5 mm

II - EPREUVE DE L'OPEN-FIELD

Après dix jours de récupération, les animaux témoins (Te) et lésés (FNV et FND) subissent l'épreuve de l'open-field (O.F.). Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit au *chapitre I* avec toutefois une modification concernant la mesure de l'activité horizontale de l'animal : celle-ci est ainsi subdivisée en activités horizontales périphérique et centrale. Douze secteurs périphériques et sept secteurs centraux constituant le plancher de l'enceinte permettent la différenciation et la mesure de ces deux types d'activités horizontales. L'évaluation de ces deux paramètres précise ainsi le niveau de réactivité des animaux face à la nouveauté.

III - EPREUVE DE HENDERSON

Au terme des trois passages consécutifs dans l'enceinte de l'open-field, les animaux subissent l'épreuve de HENDERSON dont le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit au *chapitre II*.

IV - TEST DU SURSAUT

L'appareillage permettant la mesure de la réponse de sursaut de l'animal à un stimulus sonore intense est décrit au *chapitre II*.

V - EVOLUTION DE LA CROISSANCE PONDERALE

Dès le lendemain de l'opération, les rats témoins et lésés (FNV et FND) sont pesés journallement jusqu'au 15^{ème} jour postopératoire. Les gains et pertes de poids précisent ainsi l'évolution de la croissance pondérale des animaux.

VI - ANALYSES BIOCHIMIQUES ET HISTOLOGIQUES

Au terme de l'expérimentation, trente jours après les lésions, les rats sont sacrifiés par décapitation. Le prélèvement et la dissection de l'encéphale sont décrits dans le *chapitre I*, de même que les techniques d'extraction et de dosage des monoamines cérébrales (NA ; DA ; 5-HT).

Un contrôle histologique a été effectué sur des rats FND et FNV, en vue de préciser l'emplacement et l'étendue des lésions. Après fixation à l'aide de formaline (10 %) et congélation de l'encéphale, les coupes sériées transversales de 50 μ m d'épaisseur sont colorées au crésyl violet en vue d'un examen microscopique.

VII - STATISTIQUES

Le test de STUDENT-FISHER, dans le cas d'échantillons indépendants et appariés et le calcul du r de BRAVAIS-PEARSON ont été utilisés pour l'analyse statistique des différents résultats.

III - RESULTATS

I - EPREUVE DE L'OPEN-FIELD

Les résultats sont présentés sur la *figure 18*.

Les rats FND défèquent significativement moins que les rats témoins ($p < .01$) et se déplacent plus, en particulier dans la zone centrale de l'O.F. ($p < .05$).

Les rats FNV défèquent significativement moins que les animaux témoins ($p < .01$) mais se déplacent de façon identique.

Les rats FND se déplacent significativement plus que les rats FNV à la périphérie ($p < .05$) comme au centre de l'O.F. ($p < .05$).

Le nombre de dressements est semblable pour les trois lots, de même que le temps passé en toilettage.

La répétition de l'épreuve de l'O.F., durant trois jours consécutifs, entraîne une diminution significative de l'activité ambulatoire lors du deuxième et du troisième passage chez les animaux Te et FNV ($p < .01$ et $p < .001$) ; par contre, la diminution de l'activité ambulatoire observée à chaque passage n'est pas significative chez les animaux FND (*Fig. 19*).

II - EPREUVE DE HENDERSON

Les résultats des mesures effectuées au cours du deuxième et du quatrième passage sont présentés sur la *figure 20*.

A) Animaux_NS

Le nombre de bols fécaux émis par les animaux lésés des deux lots est identique à celui des animaux témoins. Les rats FND présentent une activité ambulatoire plus élevée que les rats témoins ($p < .001$) et que les rats FNV

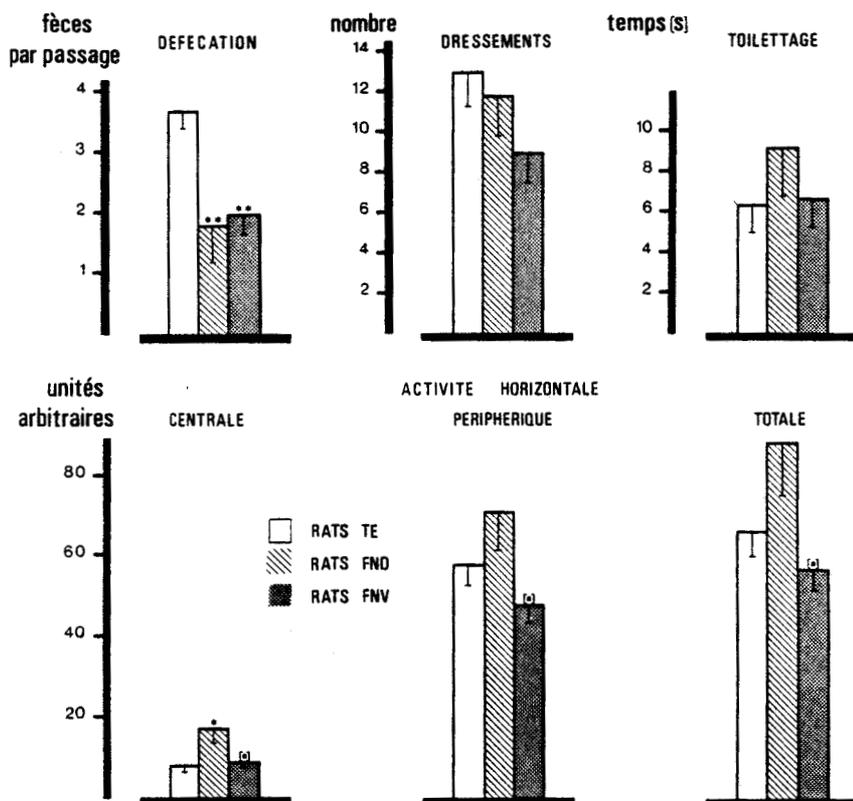


Figure 18 : Valeurs moyennes des principaux paramètres mesurés dans l'O.F. chez les animaux témoins (Te, n = 14) et les animaux lésés (FND, n = 10 et FNV, n = 9).

Chaque valeur représente la moyenne obtenue à partir des trois passages dans l'O.F. Chaque valeur est indiquée avec l'erreur standard de la moyenne.

* $p < .05$; ** $p < .01$ entre les animaux témoins et lésés.

(a) $p < .05$ entre rats FND et FNV.

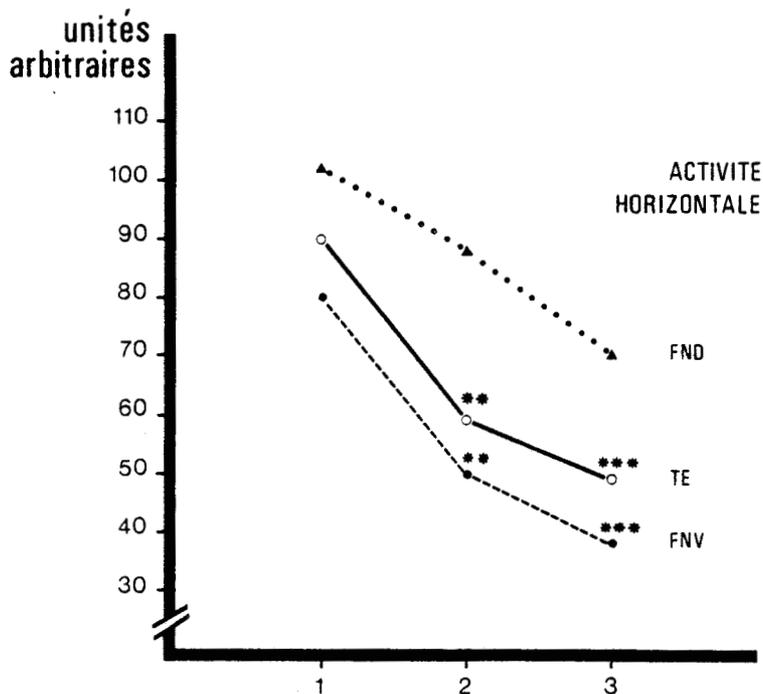


Figure 19 : . Evolution de l'activité horizontale au cours des trois passages dans l'O.F. chez les animaux témoins (Te, n = 14) et les animaux lésés (FND, n = 10 et FNV, n = 9).
 . Chaque point représente la valeur moyenne obtenue lors de chaque passage.
 ** p<.01 ; *** p<.001 comparée avec la valeur moyenne obtenue, lors du premier passage.



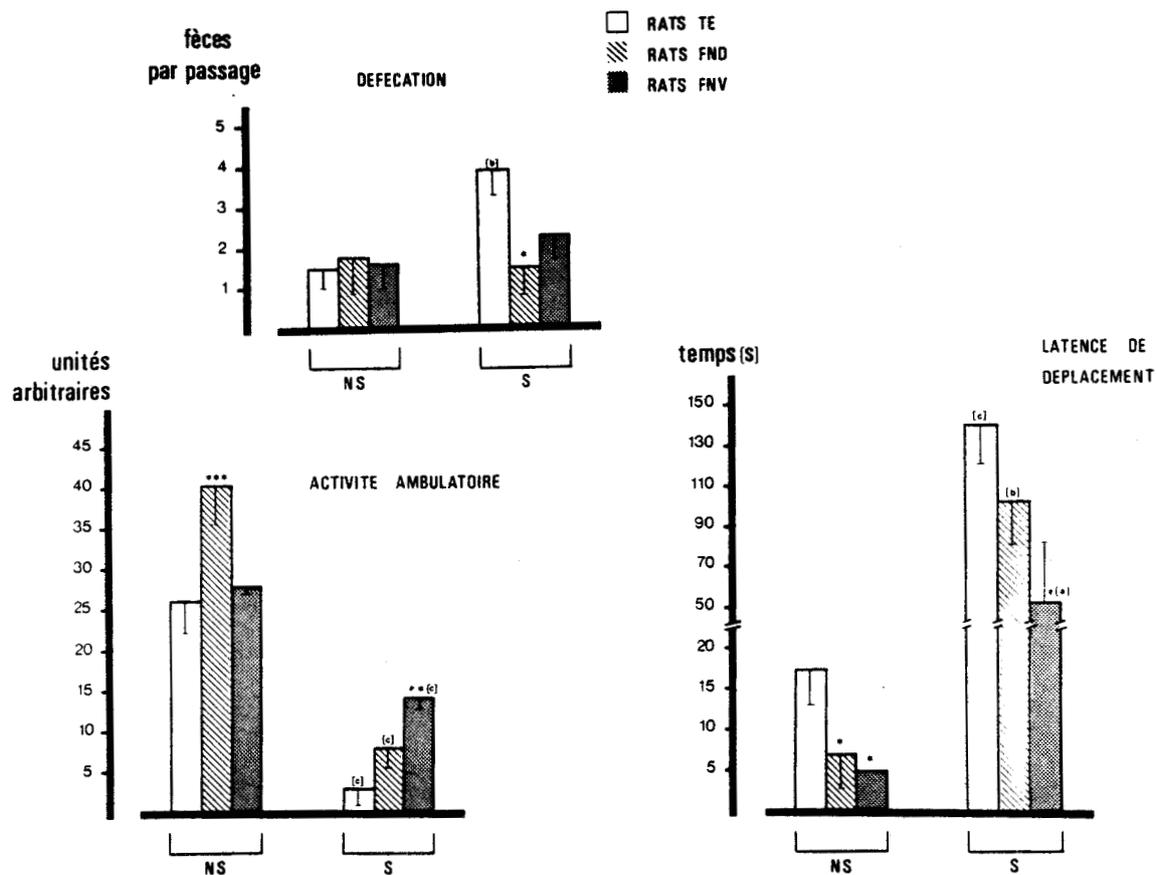


Figure 20 : Valeurs moyennes des paramètres mesurés au cours de l'épreuve de HENDERSON (rats Te, n = 14 ; rats FND, n = 10 et rats FNV, n = 9), après passage sans choc électrique (situation NS) et après passage avec choc électrique (situation S). Chaque valeur est indiquée avec l'erreur standard de la moyenne.
 * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$ entre rats témoins et lésés.
 (a) $p < .05$; (b) $p < .01$; (c) $p < .001$ entre animaux NS et S du même lot.



($p < .01$). La latence de déplacement des animaux lésés des deux lots est plus courte que celle des animaux témoins ($p < .05$).

B) Animaux_S

Les rats lésés stimulés défèquent moins que les rats témoins stimulés ; toutefois, seule la différence entre rats témoins et rats FND est statistiquement significative ($p < .05$). Les rats lésés stimulés se déplacent plus que les rats témoins correspondants mais seuls les rats FNV ont une activité ambulatoire significativement plus élevée que celle des rats témoins. Corrélativement, la latence de déplacement des animaux lésés stimulés est plus courte que celle des rats témoins stimulés mais seule la différence entre témoins et rats FNV est statistiquement significative ($p < .05$).

C) Comparaison animaux_NS/S

Les animaux témoins S comparés aux animaux témoins NS présentent une défécation plus importante ($p < .01$), une latence de déplacement beaucoup plus longue ($p < .001$) et une activité ambulatoire considérablement réduite ($p < .001$).

Parallèlement, les animaux lésés S se déplacent significativement moins que les animaux lésés NS ($p < .001$) et attendent plus longtemps pour se déplacer.

Par contre, la comparaison du taux de défécation chez les animaux lésés ne fait pas apparaître de différence significative entre rats NS et S.

III - REFLEXE DE SURSAUT

L'amplitude moyenne du sursaut des rats FND et FNV, au cours de chaque essai, n'est pas significativement différente de celle des rats témoins (*Fig. 21*). On remarque que la présentation répétitive du stimulus sonore fait apparaître de façon nette le phénomène d'habituation chez les rats témoins ; par contre, celui-ci est peu apparent chez les rats lésés.

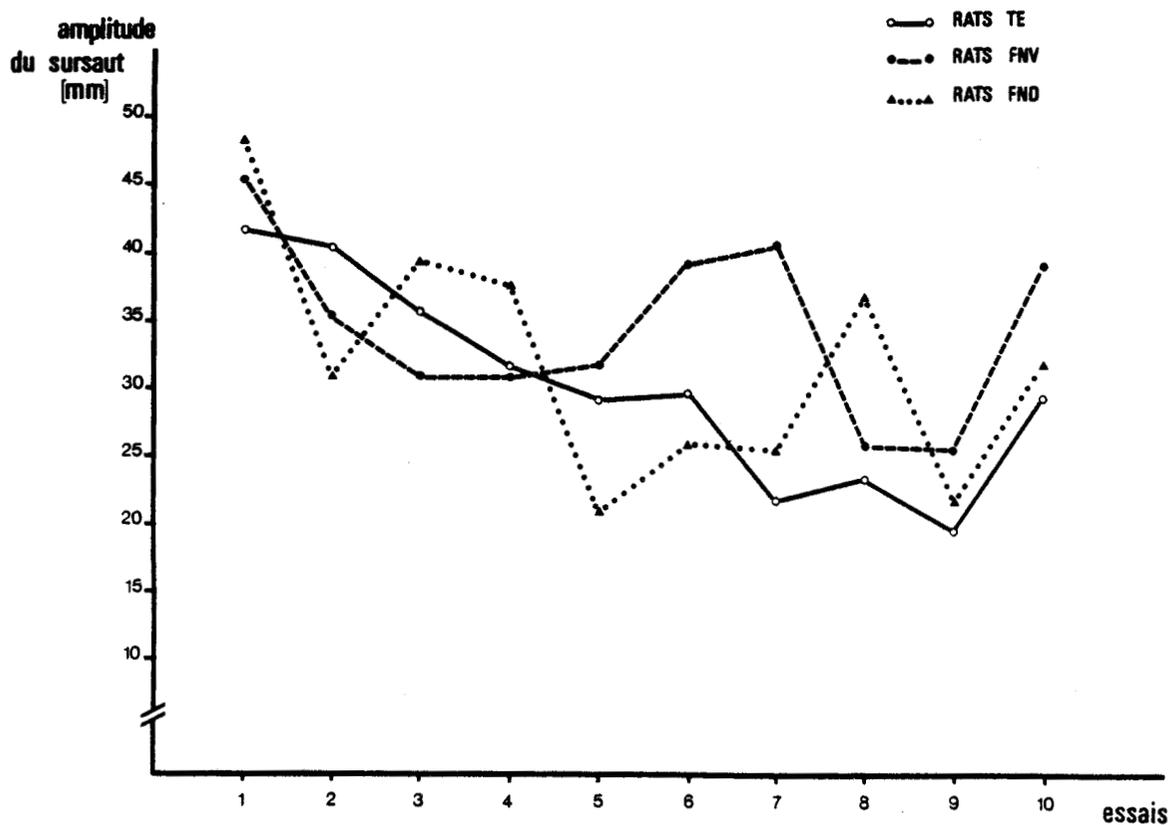


Figure 21 : Amplitudes moyennes du sursaut chez les animaux témoins ($n = 14$) et lésés (FND, $n = 10$ et FNV, $n = 9$) en réponse à un stimulus sonore (4 000 hz, 120 dbA, 90 ms) présenté dix fois de façon aléatoire.



IV - EVOLUTION DE LA CROISSANCE PONDERALE

Un rat de chaque lot est mort des suites opératoires (aphagie, infection).

Le poids corporel des animaux Te et FNV augmente dès le lendemain de l'opération ; par contre, celui des rats FND, encore sous le choc opératoire, diminue. La croissance pondérale des animaux Te est identique à celle des animaux lésés (*Fig. 22*). Au trentième jour postopératoire (jour du sacrifice), le poids corporel des animaux Te n'est pas significativement différent de celui des animaux lésés (FNV et FND): ($\bar{x} \pm \sigma$; rats Te : $407,8 \pm 19,7$ g ; rats FND : $419,6 \pm 34,1$ g ; rats FNV : $417,6 \pm 22,8$ g).

V - EXAMENS BIOCHIMIQUES

A la suite des lésions, la teneur en catécholamines a baissé dans certaines régions encéphaliques (*Tableau V*).

Les lésions bilatérales du FNV réduisent le taux de NA dans la région hypothalamique ($p < .05$), alors que les lésions bilatérales du FND réduisent à la fois le taux de NA corticale et hypothalamique ($p < .01$ et $p < .05$).

Les lésions du FND et du FNV ont pour conséquence une baisse significative du taux de DA dans la région hypothalamique ($p < .05$ et $p < .01$).

Les lésions des deux faisceaux noradrénergiques n'ont pas modifié le taux de sérotonine cérébrale.

VI - LOCALISATION DES LESIONS

Etant donné l'impossibilité d'effectuer à la fois un dosage biochimique et un contrôle histologique chez le même rat, la localisation des lésions mésencéphaliques a été vérifiée d'une part, chez un rat dont le comportement dans l'O.F. est représentatif de chaque lot et, d'autre part, chez les animaux dont le comportement après lésions est comparable à celui des animaux témoins (5 rats FNV et 4 rats FND).

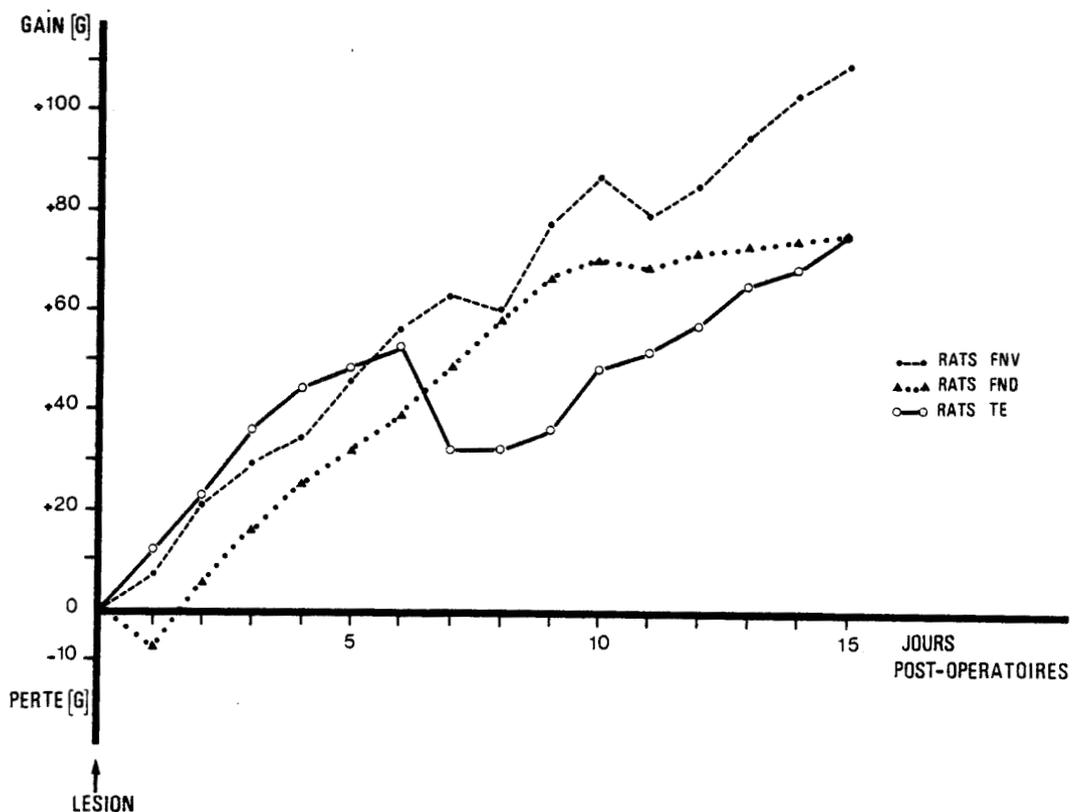


Figure 22 : Evolution temporelle des gains et pertes de poids cumulés chez les animaux témoins (Te, n = 14) et lésés (FND, n = 10 ; FNV, n = 9).
L'origine des abscisses correspond au jour de la lésion.



TABLEAU V

TENEUR EN NORADRENALINE, DOPAMINE ET SEROTONINE DES DIFFERENTES PORTIONS ENCEPHALIQUES
CHEZ LES RATS TEMOINS ET LESES (FND et FNV)

Portions Encéphaliques	Groupe expérimental	NA	DA	5-HT
Bulbo-pontique	Témoins (n = 9)	540 ± 37	45 ± 15	864 ± 34
	Rats FND (n = 9)	480 ± 45	22 ± 10	898 ± 132
	Rats FNV (n = 9)	537 ± 64	45 ± 36	870 ± 81
Mésencéphalo- diencéphalique	Témoins (n = 8)	460 ± 47	285 ± 55	999 ± 85
	Rats FND (n = 9)	374 ± 35	252 ± 103	802 ± 50
	Rats FNV (n = 9)	403 ± 57	337 ± 128	950 ± 92
Hypothalamus	Témoins (n = 9)	2 165 ± 326	535 ± 152	1 526 ± 320
	Rats FND (n = 8)	1 283 ± 132 *	123 ± 67 *	969 ± 96
	Rats FNV (n = 9)	1 100 ± 174 **	28 ± 19 **	1 166 ± 179
Cortex	Témoins (n = 9)	252 ± 14	633 ± 87	565 ± 42
	Rats FND (n = 9)	164 ± 26 **	606 ± 69	525 ± 67
	Rats FNV (n = 9)	221 ± 42	513 ± 96	540 ± 43

Les teneurs en amines sont exprimées en ng. g⁻¹ de tissu frais.
Chaque moyenne est encadrée de ± son écart-type.

* p<.05 et ** p<.01 par rapport aux rats témoins.



La *figure 23* visualise les sites lésés qui correspondent aux aires décrites par UNGERSTEDT (1971) contenant les fibres du FND et du FNV.

Chez cinq rats FNV, d'autres structures, telles la substance noire ou le lemrisque médian ont été atteintes par les lésions. Chez quatre rats FND, la région ventrolatérale de la substance grise périaqueductale est détruite. Ces neuf animaux ont été exclus de l'analyse statistique des résultats.

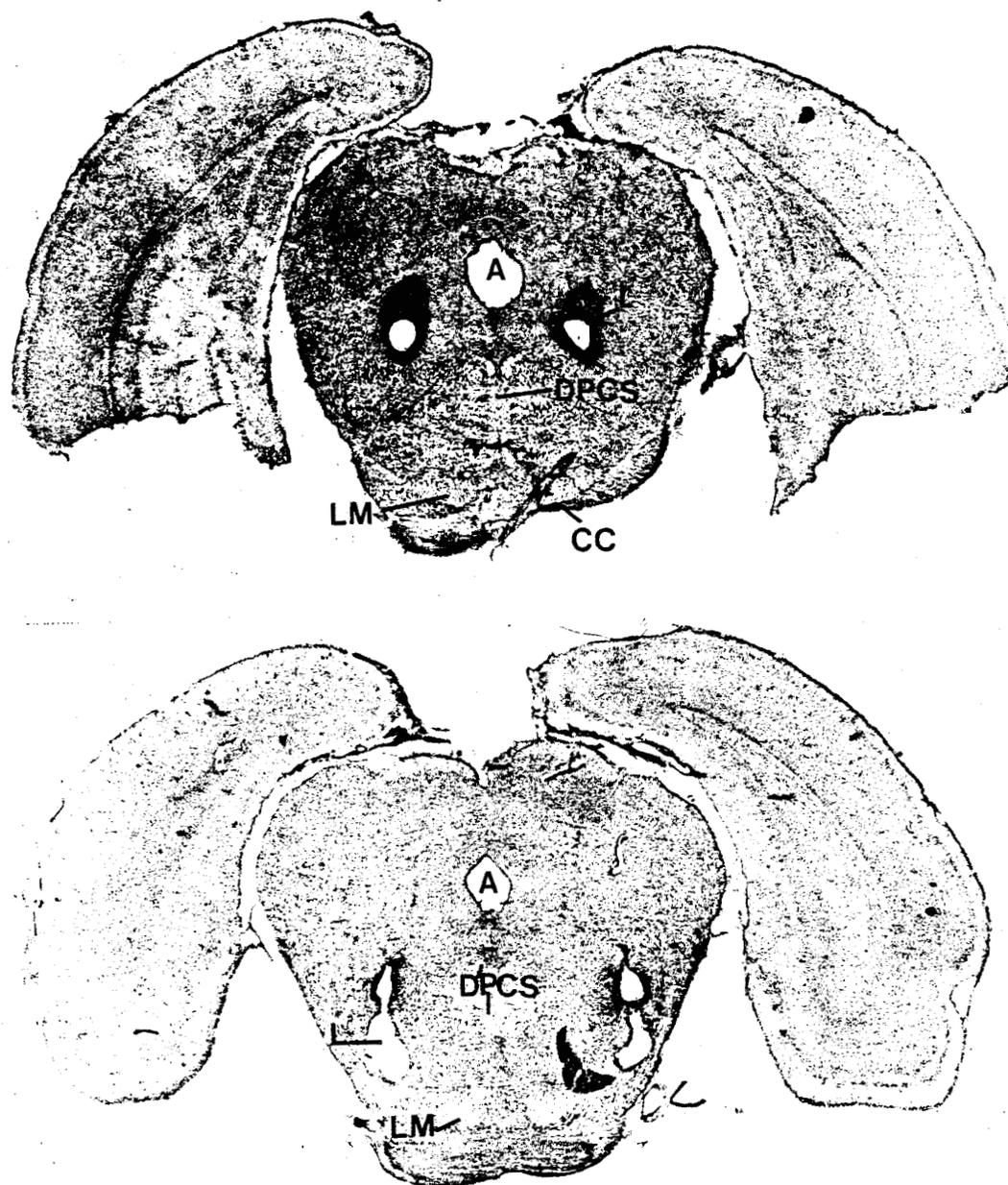


Figure 23 : Sections frontales mésencéphaliques montrant les lésions bilatérales du faisceau noradrénergique dorsal (en haut) et ventral (en bas).

A : Aqueduc de Sylvius

DPCS : Décussation du pédoncule cérébelleux supérieur

L : Lésion

LM : Lemnisque médian

CC : Pédoncule cérébral.



IV - DISCUSSION

La baisse du taux de NA corticale, à la suite des lésions bilatérales du FND confirment les résultats de travaux antérieurs selon lesquels toutes les aires du cortex cérébral reçoivent d'importantes projections des fibres du FND issues du locus coeruleus (UNGERSTEDT, 1971 ; MAEDA et SCHIMIZU, 1972 ; NAKAMURA, 1977 ; LINDVALL et BJÖRKLUND, 1978). La réduction du taux de NA hypothalamique déjà observée par CUELLO et al. (1974), ROIZEN et al. (1976), MASON et FIBIGER (1977) peut être vraisemblablement imputée aux lésions des fibres ascendantes du faisceau noradrénergique intermédiaire situé ventralement par rapport aux fibres du FND (MAEDA et SCHIMIZU, 1972). OLSON et FUXE (1971), MAEDA et SCHIMIZU (1972), OLSON et FUXE (1972) montrent que les neurones localisés dans le noyau subcoeruleus et la région antérieure du locus coeruleus étant à l'origine du faisceau noradrénergique intermédiaire, projettent de façon importante sur la région périventriculaire et l'aire préoptique de l'hypothalamus.

Néanmoins, quelques auteurs utilisant les techniques d'histochimie de fluorescence et autoradiographique mentionnent la projection de fibres du FND, issues du LC, sur le noyau supra-optique de l'hypothalamus (LOIZOU, 1969 ; JONES et MOORE, 1977).

La déplétion en NA des neurones hypothalamiques, consécutive aux lésions bilatérales du FNV, déjà observée par KOSTOWSKI (1978), BELLINGER et al. (1980), argumente en faveur de la projection de ce faisceau sur l'hypothalamus.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la chute du taux de DA hypothalamique, suite aux lésions du FND ou du FNV :

- Une médiation possible des circuits dopaminergiques intrahypothalamiques, mise en évidence par BJÖRKLUND et al. (1970, 1973), avec les collatérales des fibres noradrénergiques ascendantes, expliquerait les effets secondaires ou indirects des lésions des faisceaux noradrénergiques sur l'activité de ces neurones dopaminergiques (BROWSTEIN et al., 1976).
- De la même façon, la destruction des fibres dopaminergiques, issues des aires A8 et A9 (substance noire), empruntant le trajet des

faisceaux noradrénergiques ascendants peut expliquer la déplétion en DA de la région hypothalamique : aire de projection de ces faisceaux. Cette hypothèse est appuyée par les travaux de VERSTEEG et al. (1976) qui ont montré effectivement que 25 % des neurones CA constituant le LC sont dopaminergiques.

- L'hypothèse de lésions conjointes des fibres issues des aires A8 et A9 (substance noire) au niveau mésencéphalique semble exclue compte tenu du choix du système de coordonnées stéréotaxiques utilisées pour atteindre les fibres des faisceaux noradrénergiques dorsal ou ventral (RITTER et STEIN, 1974).

L'absence de variations du taux de 5-HT encéphalique à la suite des lésions des faisceaux noradrénergiques ne permet pas de mettre en évidence les éventuelles interactions proposées par KOSTOWSKI (1979) entre ces faisceaux et les neurones sérotoninergiques. Ainsi, cet auteur montre que les neurones noradrénergiques du FND exercent une inhibition tonique sur les neurones sérotoninergiques, alors que ceux du FNV activent ces neurones sérotoninergiques.

L'évolution de la croissance pondérale ne révèle aucune différence entre animaux témoins et lésés. L'unanimité concernant les effets des lésions des faisceaux noradrénergiques ascendants sur le comportement de prise alimentaire est loin d'être réalisée. Ainsi, de nombreux travaux rapportent aphagie et adipsie à la suite des lésions du FND, hyperphagie et obésité après lésions du FNV (GOLD, 1967 ; LYON et al., 1967 ; PARKER et FELDMAN, 1967 ; AHLSSKOG, 1976). Par contre, les travaux d'OSUMI et al. (1975) révèlent l'absence de modifications du comportement de prise de nourriture chez les rats avec lésions du FNV ou du FND. BELLINGER et al. (1976, 1979, 1980) mettent en évidence une réduction du poids corporel et le comportement normophagique chez les rats après lésions du FNV.

Malgré la chute du taux de CA hypothalamiques chez les animaux lésés, reconnues pour être impliquées dans la régulation du comportement de prise alimentaire (GROSSMAN, 1975), l'absence de modifications du poids corporel chez ces animaux peut être imputable à l'emplacement des lésions qui est un facteur déterminant dans l'apparition de perturbations du comportement alimentaire

(OLTMANS et LORDEN, 1975 ; ROBERTS et al., 1975 ; LORDEN et al., 1976).

On peut penser que les rats lésés sont devenus moins réactifs, comme l'atteste la diminution du nombre de bols fécaux émis dans l'O.F. La comparaison des deux lots de rats lésés montre que les rats FND se déplacent significativement plus que les rats FNV alors que ces derniers ont tendance à se déplacer moins que les rats témoins. Le calcul du r de BRAVAIS-PEARSON fait apparaître une corrélation négative significative entre la défécation et l'activité ambulatoire ($r = - 0,67$; $p < .05$) chez les rats FND. Une telle corrélation n'apparaît pas chez les rats témoins. Pour comprendre ces différences, il faut rappeler avec DENENBERG (1969) que l'activité dans l'O.F. mesure à la fois la réactivité émotionnelle et le comportement exploratoire. La levée rapide des processus d'inhibition engendrés par cette situation nouvelle expliquerait l'accroissement de la tendance exploratoire des animaux FND. Chez les rats FNV, les déplacements et les dressements relativement peu nombreux pourraient traduire une forte réactivité dans cette situation s'ils n'étaient corrélés avec une baisse de la défécation. L'hypoactivité des rats FNV peut donc être attribuée à une modification de l'état émotionnel de l'animal, dans le sens d'une hyporéactivité sans augmentation de l'activité exploratoire comme chez les rats FND. Dans l'open-field, le fait que les lésions affectent plus l'activité ambulatoire que les dressements souligne une certaine différence quant à leur signification comportementale. LÂT (1965) suggère que les dressements seraient le reflet du niveau de vigilance de l'animal.

Lors de l'épreuve de HENDERSON, les rats témoins NS défèquent significativement moins ($p < .01$) que dans l'O.F., pour une durée identique. Cette observation souligne le caractère moins anxiogène de cette situation. Par ailleurs, la comparaison des animaux NS ne révèle pas de différence entre la défécation des rats témoins et celle des rats lésés et, d'autre part, la défécation chez les rats lésés NS est identique à celle des rats lésés dans l'O.F. Ces données apportent un argument supplémentaire en faveur de l'hyporéactivité émotionnelle dans l'O.F. des rats lésés.

Les patterns comportementaux des rats témoins après l'administration d'un choc électrique intense sont caractérisés par une baisse de l'activité ambulatoire, un accroissement de la latence de déplacement et de la défécation. L'hyporéactivité des rats FND dans l'O.F. se traduit au cours de l'épreuve de HENDERSON, chez les animaux S, par un taux de défécation significativement plus bas que celui des témoins ($p < .05$) et identique à celui des animaux non stimulés.

Par contre, les valeurs des activités motrices (locomotion, latence de déplacement) des rats FND S diffèrent peu de celles de rats témoins S. L'inhibition somato-motrice de ces animaux en réponse à un stimulus intense n'apparaît pas modifiée par les lésions du FND, en revanche, les rats FNV semblent moins inhibés que les animaux témoins par le choc électrique reçu la veille puisqu'ils se déplacent plus et dans un délai plus court. Leur tendance à déféquer peu, associée à cette inhibition réduite de l'activité motrice, correspond probablement à une réponse émotionnelle conditionnée moins importante que celle des témoins.

Lors du test du sursaut, les lésions bilatérales du FNV et du FND n'ont pas d'effets sur l'amplitude de la réponse, malgré la déplétion en NA de certaines régions cérébrales. L'élaboration du sursaut s'effectuerait à un niveau sous-jacent à celui des lésions, en particulier dans la formation réticulée bulbo-pontique (LEITNER et al., 1980). ROBERTS et al. (1979) ont souligné l'influence spinale du LC en montrant que la déplétion en NA de la moëlle épinière accroît l'intensité seuil du choc électrique responsable de la réponse de sursaut. Par ailleurs, suite à des injections de substances agonistes de la NA dans la moëlle épinière, ASTRACHAN et DAVIS (1981) mettent en évidence le rôle modulateur exercé par cette structure sur l'amplitude du sursaut.

Comme on l'avait déjà observé à propos du LC, le blocage de la fonction noradrénergique apporte des résultats confirmant les hypothèses de REDMOND (1977).

L'hyporéactivité des rats lésés, en particulier des FND, peut être liée à des perturbations des processus attentionnels (MASON et IVERSEN, 1979).

L'inattention sensorielle des animaux lésés expliquerait le retard de l'habitation à la situation de l'O.F. observé chez les rats FND. La déafférentation noradrénergique de différentes régions cérébrales, telles les bulbes olfactifs, peut être à l'origine des modifications comportementales observées chez les rats lésés. Chez les animaux macrosomatiques, comme les rongeurs, l'importance des stimulations olfactives dans le contrôle de nombreux comportements, en particulier lors des réponses de l'animal à un nouvel environnement, a été mis en évidence par de nombreux auteurs (ALBERTS et FRIEDMAN, 1972 ; KENSHALO et ISAAC, 1977 ; TIFFANY et al., 1979 ; MISSLIN et ROPARTZ, 1981). Récemment, à partir d'études électrophysiologiques, SOLANO-FLORES et al. (1980, 1981) ont révélé l'existence d'interactions entre le système noradrénergique central, plus précisément le LC et les tubercules olfactifs. La comparaison des effets des lésions des faisceaux noradrénergiques dorsal et ventral ne confirme pas l'hypothèse émise par KOSTOWSKI (1979) selon laquelle les deux faisceaux noradrénergiques centraux présenteraient un antagonisme fonctionnel dans l'expression des comportements. En effet, qu'il s'agisse de l'O.F. ou de l'épreuve de HENDERSON, les rats lésés présentent des modifications comportementales qu'on peut interpréter comme une baisse de leur réactivité émotionnelle qui pourrait être imputable à la chute du taux de catécholamines hypothalamiques. Il est à noter néanmoins que les effets des lésions électrolytiques des fibres du FND ne sont pas identiques à ceux provoqués par les lésions du locus coeruleus : noyau à l'origine du FND. La destruction de la région anatomique du locus coeruleus a atteint des éléments de cette région, dont le neurotransmetteur n'est pas la NA, ou des voies efférentes noradrénergiques issues du cervelet et de la moëlle épinière (ANLEZARK et al., 1973 ; CRAWLEY et al., 1980), lesquels exercent des interactions avec les neurones coeruleus. Toutefois, il faut souligner certaines différences entre les deux lots d'animaux lésés. Les rats FND qui possèdent moins de NA corticale présentent également un comportement exploratoire plus marqué lors de situations nouvelles peu anxiogènes : Open-field, Epreuve de HENDERSON sans stimulation, alors que les rats FNV ont une activité ambulatoire qui paraît davantage en relation avec l'expression d'un comportement émotionnel : corrélation positive avec la défécation dans l'O.F. (elle est négative chez les FND), augmentation de l'activité horizontale au cours de l'épreuve de HENDERSON uniquement chez les animaux stimulés. On ne peut exclure, par ailleurs, une participation sélective de chaque faisceau en

fonction des situations nouvelles à caractère plus ou moins anxiogène dans les processus de contrôle et d'expression des comportements. Le test de l'O.F., l'épreuve de HENDERSON et le test de sursaut correspondent à des situations différentes par leur caractère anxiogène. De nombreux auteurs (MAYNERT et LEVI, 1964 ; ANISMAN et al., 1980 ; TORRELLA et al., 1980) ont montré que la qualité, l'intensité et la durée du stimulus "stressant" sont autant de variables influant sur les réponses comportementales et neurovégétatives.

RESUME

Les lésions électrolytiques des faisceaux noradrénergiques centraux provoquent une chute du taux de catécholamines hypothalamiques, laquelle ne perturbe pas la croissance pondérale des animaux lésés (FND + FNV). Il faut noter que la teneur en NA corticale a baissé à la suite des lésions bilatérales du FND. Les modifications comportementales observées chez les animaux lésés traduisent une baisse de la réactivité émotionnelle dans la situation de l'O.F. et lors de l'épreuve de HENDERSON. En réponse à un stimulus sonore intense, la réactivité sensorimotrice des animaux lésés diffère peu de celle des animaux témoins.

Les résultats obtenus n'ont pas révélé une dualité fonctionnelle entre les deux systèmes noradrénergiques mais la participation sélective de ceux-ci en fonction de la nature de l'agent "stressant" dans les processus de contrôle et d'expression des comportements.

CHAPITRE IV

INNERVATION NORADRENERGIQUE DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE

CHAPITRE IV

INNERVATION NORADRENERGIQUE DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE

I - INNERVATION NORADRENERGIQUE DE L'HIPPOCAMPE	100
I) STRUCTURES ANATOMIQUES DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE (FH)	100
II) INNERVATION NORADRENERGIQUE DE LA F.H.	100
III) STRUCTURES FONCTIONNELLES DE LA F.H.	103
IV) EFFETS POSTSYNAPTIQUES DE LA NA dans la F.H.	103
II - TECHNIQUES ET PROTOCOLE	104
I) ANIMAUX ET OPERATIONS	104
II) INJECTIONS INTRAHIPPOCAMPIQUES	106
III) EPREUVE DE L'O.F.	106
IV) EPREUVE DE HENDERSON	107
V) CONTROLE HISTOLOGIQUE	107
III - RESULTATS	108
I) EPREUVE DE L'O.F.	108
A) Série A	108
B) Série B	108
C) Série C	108
II) EPREUVE DE HENDERSON	112
A) Animaux NS	112
B) Animaux S	112
C) Comparaison NS/S	112
III) CONTROLE HISTOLOGIQUE	114
IV - DISCUSSION	116
RESUME	120

Compte tenu de l'importance des projections noradrénergiques issues du locus coeruleus sur la région antérodorsale de l'hippocampe, nous avons abordé d'une manière non exhaustive l'étude du rôle joué par cette structure, dans la genèse de la réactivité comportementale du rat face à la nouveauté : deux approches, l'une neurochimique, l'autre pharmacologique ont été entreprises.

La formation hippocampique, structure centrale appartenant au système limbique, est impliquée dans de nombreuses fonctions : consolidation mnésique à court terme (PENFIELD, 1958 ; MILNER, 1970), mémoire à long terme (OLTON et al., 1979 ; WOODS et al., 1982), localisation dans l'espace de stimuli (O'KEEFE et NADEL, 1978). Des données neuroanatomiques, électrophysiologiques et comportementales mettent en évidence l'organisation fonctionnelle de la formation hippocampique selon un axe dorso-ventral (EDINGER et al., 1973 ; JOHNSON et al., 1977 ; MEIBACH et SIEGAL, 1977). Ainsi, les travaux de HENKE et al. (1981) montrent que les lésions bilatérales de la région ventrale de l'hippocampe augmentent de façon plus importante la fréquence d'apparition des ulcères de contrainte chez le rat comparée à celle observée suite aux lésions de la région dorsale de l'hippocampe. Selon de nombreuses données anatomiques, la région antérodorsale de l'hippocampe chez le rat pourrait constituer une subdivision du système dorso-frontal reconnue équivalente au cortex orbital préfrontal des primates (LEONARD, 1969). Ces structures sont impliquées dans la régulation des états émotionnels comme l'ont montré les travaux de BUTTERS et SNYDER (1972) sur le singe rhésus et ceux de NONNEMAN et al. (1974) sur le rat. Chez l'animal soumis à un stress sévère, KIM et KIM (1961) révèlent le rôle inhibiteur exercé par l'hippocampe sur la libération antéhypophysaire d'ACTH. D'après CAMPBELL et al. (1980), les propriétés anxiolytiques du Diazépam auraient pour site d'action la formation hippocampique. L'existence de systèmes neuronaux hippocampiques dont l'activité unitaire est évoquée par la présentation d'un stimulus nouveau, a été mise en évidence par SOKOLOV (1966) et VINOGRADOVA (1966). Ces systèmes ont été qualifiés de "détecteurs de nouveauté" par KARLI (1968). MISSLIN et al. (1981) suggèrent que l'hippocampe jouerait un rôle crucial dans les processus motivationnels et cognitifs contrôlant les réponses à la nouveauté. Compte tenu des nombreuses interactions avec certains noyaux hypothalamiques (SWANSON et COWAN, 1977 ; SWANSON, 1978), la formation hippocampique semble impliquée dans l'intégration, le contrôle et l'expression des réponses autonomes et neuroendocriniennes de l'animal placé dans une situation à caractère anxiogène. La formation hippocampique et plus précisément sa portion antérodorsale, reçoit un important contingent de fibres noradrénergiques issues exclusivement du locus coeruleus, via le faisceau noradrénergique dorsal (SEGAL et al., 1973 ; LINDVALL et BJÖRKLUND, 1974 ; PASQUIER et REINOSO-SUAREZ, 1977).

De récents travaux ont établi la coexistence des adrénorécepteurs de type α et β sur le soma des neurones pyramidaux de la formation hippocampique (GREENBERG et al., 1976 ; CRUTCHER et DAVIS, 1980 ; U'PRICHARD et al., 1980). Toutefois, BLOOM (1975) révèle les effets postsynaptiques inhibiteurs de la NA sur l'activité spontanée des cellules pyramidales, dont la médiation est assurée par les adrénorécepteurs β . Par ailleurs, SEGAL et BLOOM (1974a ; 1974b) montrent l'identité des effets d'une application iontophorétique de NA et ceux dûs à la stimulation du locus coeruleus sur l'activité spontanée des cellules pyramidales. La stimulation électrique du LC inhibe la décharge spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe (BLOOM, 1975) mais déclenche également, chez le singe, des réactions physiologiques : dilatation pupillaire, piloérection, éveil, accroissement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, identiques à celles qui accompagnent le comportement de l'animal placé dans une situation anxiogène (REDMOND et HUANG, 1979).

Nous avons d'abord entrepris la déafférentation de la région anté-rodorsale de l'hippocampe en détruisant à l'aide de 6-OHDA les terminaisons nerveuses noradrénergiques issues du LC qui s'y projettent. Ensuite, nous avons examiné les effets de l'injection d'une substance agoniste des adrénorécepteurs β : le salbutamol et d'une substance α agoniste : la clonidine dans cette région de la formation hippocampique.

Suite à l'injection de ces substances, la réactivité de l'animal face à la nouveauté a été évaluée dans l'enceinte de l'open-field, ainsi que le comportement du rat après l'administration d'un choc électrique inévitable et intense lors de l'épreuve de Henderson. Au terme de l'expérience, un contrôle histologique a été effectué en vue de vérifier le site d'implantation des canules chroniques.



Avant de décrire les modalités d'intervention utilisées dans le cadre de cette expérimentation, il est nécessaire de rappeler brièvement les données anatomiques et métaboliques concernant l'innervation noradrénergique de l'hippocampe.

I - INNERVATION NORADRENERGIQUE DE L'HIPPOCAMPE

L'innervation noradrénergique de la formation hippocampique (FH) a pour origine exclusive un noyau du tronc cérébral : le locus coeruleus (LINDVALL et BJÖRKLUND, 1974 ; SEGAL et BLOOM, 1974b ; MOORE, 1975).

I - STRUCTURES ANATOMIQUES DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE (F.H.)

La formation hippocampique a la forme d'une corne et se trouve en bordure de la partie postéro-médiane des hémisphères cérébraux. Dans sa partie antéro-médiane, elle vient en contact avec l'aire septale à laquelle elle est connectée par le fornix/fimbria dans sa partie ventrolatérale (temporale), elle s'étend jusqu'à l'aire amygdalienne. Elle se compose de trois parties :

- 1) l'hippocampe proprement dit ou corne d'Ammon ;
- 2) le gyrus dentatus qui lui est accolé
- 3) entre la corne d'Ammon et les aires corticales se trouve le subiculum qui représente une région transitoire entre le cortex entorhinal et l'hippocampe (*Fig. 24*).

II - INNERVATION NORADRENERGIQUE DE LA F.H.

Des données pharmacologiques et électrophysiologiques ont démontré ainsi l'existence d'un faisceau monosynaptique noradrénergique depuis le LC vers la formation hippocampique (SEGAL et BLOOM, 1974a) (*Fig. 25*).

Les fibres noradrénergiques provenant du locus coeruleus empruntent le faisceau noradrénergique dorsal. Elles pénètrent dans l'hippocampe par le fasciculus cinguli, le fornix/fimbria et un faisceau ventral : celui reliant

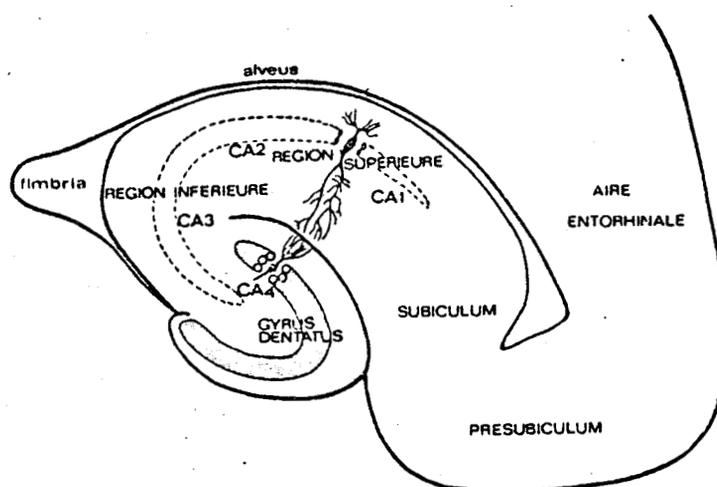


Figure 24 : Diagramme schématique (coupe frontale) de la formation hippocampique montrant l'hippocampe proprement dit ou cornue d'Ammon (région supérieure : CA1 - CA2 et inférieure : CA3 - CA4), le gyrus dentatus et le subiculum.

(D'après JAFFARD, 1978).

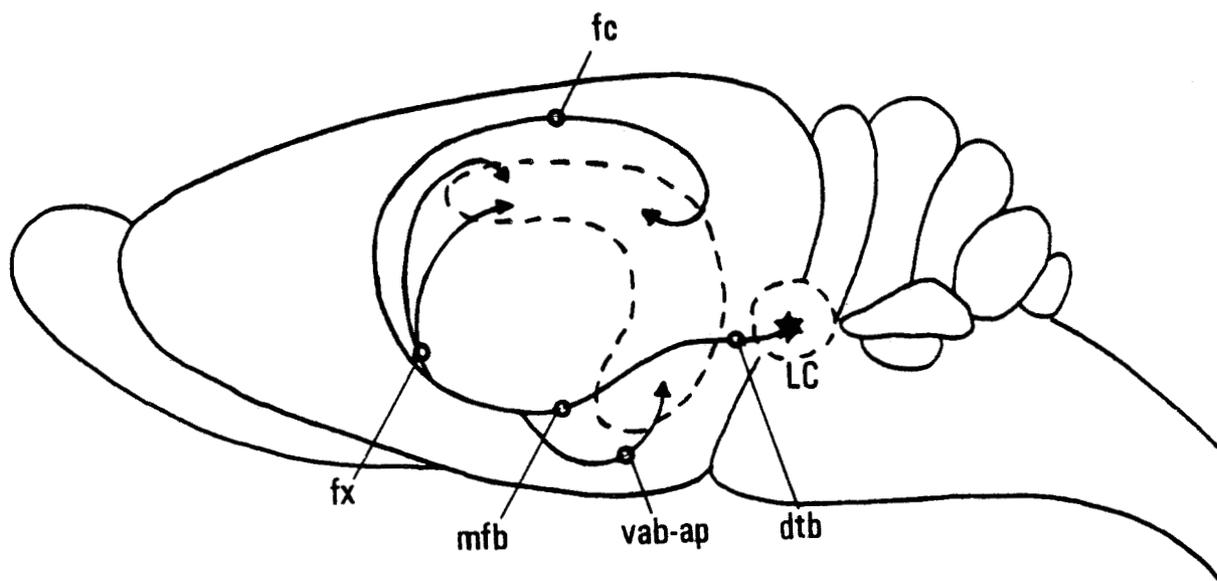


Figure 25 : Diagramme schématisique du principal faisceau noradrénergique issu du locus coeruleus et de ces projections sur la formation hippocampique.

- dtb : faisceau dorsal
 fc : fasciculus cingulaire
 fx : fornix
 LC : locus coeruleus
 nfb : faisceau median du télencéphale
 Vab-ap : faisceau reliant l'amygdale ventrale et l'anse pédonculaire.

(D'après LOY et al. (1980)).



l'amygdale ventrale à l'anse pédonculaire (SEGAL, 1980). Leurs projections sont essentiellement localisées dans la corne d'Ammon, l'aire subiculaire et le gyrus dentatus.

III - STRUCTURES FONCTIONNELLES DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE

La formation hippocampique n'est pas une structure homogène. En dépit des limites anatomiques décrites ci-dessus, des données récentes montrent que la formation hippocampique est organisée d'un point de vue fonctionnel selon un axe dorso-ventral (SIEGAL et FLYNN, 1968 ; SIEGAL et TASSONI, 1971 ; MEIBACH et SIEGAL, 1977 ; GAGE et THOMPSON, 1980). L'existence des aires hippocampiques dorsale et ventrale fonctionnellement différentes est appuyée par de nombreuses données neuroanatomiques (MEIBACH et SIEGAL, 1977), électrophysiologiques (EDINGER et al., 1973) et comportementales (GRANT et JARRARD, 1968 ; SIEGAL et FLYNN, 1968 ; JARRARD, 1973 ; JOHNSON et al., 1977 ; HENKE et al., 1981). Ainsi, les fibres noradrénergiques issues du LC entrent dans la région antérodorsale de l'hippocampe via un "faisceau dorsal" lequel comprend la fimbria, le fornix supérieur, le faisceau cingulaire et la strie supracallosale. Elles pénètrent dans la région postéroventrale de l'hippocampe via un "faisceau ventral" constitué de fibres issues de l'aire entorhinale (LINDVALL et BJÖRKLUND, 1974 ; STORM-MATHISEN et GULDBERG, 1974 ; MOORE, 1975).

IV - EFFETS POSTSYNAPTIQUES DE LA NORADRENALINE DANS LA F.H.

L'utilisation récente des techniques de liaison récepteurs-radio-ligands spécifiques a permis de mettre en évidence l'existence de nombreux types de récepteurs sur la membrane du soma ou des dendrites proximales des neurones pyramidaux de la formation hippocampique. Ce sont des adrénorécepteurs de type α_1 (GREENGRASS et BREMNER, 1979), de type α_2 (ROUOT et SNYDER, 1979), de type β (ALEXANDER et al., 1975 ; BYLUND et SNYDER, 1976), des récepteurs cholinergiques de type muscarinique (YAMAMURA et SNYDER, 1974), des récepteurs aux benzodiazepines (BOSMAN et al., 1978 ; VALDES et al., 1981 ; VOLICER et BIAGIONI, 1982) et aux opiacés (PERT et SNYDER, 1973). Toutefois, les travaux de ATLAS et SEGAL (1977) et ceux de U'PRICHARD et al. (1980) rapportent la prédominance des adrénorécepteurs β sur le soma des neurones pyramidaux ; ces derniers sont associés à une inhibition de l'activité spontanée des cellules hippocampiques (BLOOM, 1975 ; MOORE et BLOOM, 1979) qui apparaît aussi lors de la stimulation électrique du locus coeruleus (SEGAL, 1980).

II - TECHNIQUES ET PROTOCOLE

Des canules bilatérales sont implantées stéréotaxiquement dans la région antérodorsale de l'hippocampe chez des rats mâles adultes de la souche SPRAGUE DAWLEY. Après une semaine de récupération, un premier lot de rats subit une microinjection de 6-hydroxydopamine (8 μ g) ou de solvant (2 μ l). Les effets de l'injection de cette substance neurotoxique sont étudiés cinq jours plus tard lors d'un passage dans l'enceinte de l'open-field et au cours de l'épreuve de HENDERSON. Deux autres lots d'animaux subissent respectivement l'un, une microinjection de clonidine (50 μ g), l'autre de salbutamol (50 μ g) et les rats témoins, 2 μ l de liquide physiologique. Quinze minutes après l'injection de ces solutions, la réactivité des animaux face à la nouveauté est évaluée au cours d'un passage dans l'open-field.

I - ANIMAUX ET OPERATIONS

Quarante-cinq rats mâles albinos de souche SPRAGUE DAWLEY, d'un poids compris entre 300 et 350 g ont été utilisés.

Les animaux sont isolés individuellement dans des cages de polypropylène (36x16x16 cm). L'éclairage est naturel. Ils reçoivent de la nourriture et de la boisson à volonté.

Les animaux, à jeun depuis douze heures, subissent l'opération trois à quatre jours après leur arrivée au laboratoire. Ils sont anesthésiés à l'équithésine (0,4 ml/100 g de poids corporel, I.P.) puis placés dans un appareil stéréotaxique (PRECISION CINEMATOGRAPHIQUE). Des implantations de canules chroniques, dans la région antérodorsale de l'hippocampe, ont été réalisées sur tous les animaux. Les coordonnées stéréotaxiques ont été établies à partir des données de l'atlas de KÖNIG et KLIPPEL (1963) et d'essais préliminaires avec contrôles histologiques. Le crâne de l'animal est placé horizontalement et le lambda sert de point de référence. Les coordonnées dorso-ventrales sont mesurées par rapport à la surface du crâne :

- . antéropostérieur : + 3,2 mm
- . médiolatéral : \pm 2,2 mm
- . dorso-ventral : 4 mm

TABLEAU VI

TABLEAU RECAPITULATIF DES TROIS SERIES EXPERIMENTALES SUR DES RATS TRAITES
ET TEMOINS

N = nombre d'animaux utilisés

	Série A	Série B	Série C
injections intrahip- pocampiques bilatérales			
animaux			
	N	4	4
Animaux traités	21		
dose injectée	8 µg de 6-OHDA dans 2 µl de solvant (0,2 mg/ml d'acide ascor- bique et NaCl 0,9 %) soit 50 nanomoles par injection	50 µg de clonidine dans 2 µl de liquide physiologique (NaCl 0,9 %) soit 90 nanomoles par injection	50 µg de salbutamol dans 2 µl de liquide physiologique soit 220 nanomoles par injection
	N	4	4
Animaux témoins	8		
dose injectée	2 µl de solvant	2 µl de liquide physiologique	



Les deux canules (ou tubes guides), mises à demeure, sont constituées d'un tube en acier inoxydable (HAMILTON : Calibre 26 ; 0,46 mm de diamètre externe ; 0,25 mm de diamètre interne x 10 mm de longueur). Elles sont placées 1 mm au-dessus de la région dorsale de l'hippocampe. Deux vis miniatures fixées dans chaque os pariétal servent d'ancrage au ciment dentaire (HESADON) qui est alors déposé. Un mandrin (acier inox : 0,2 mm de diamètre x 10 mm de longueur) obstrue chaque canule et évite l'occlusion.

Après une semaine de récupération dans leur cage individuelle, les animaux subissent des injections bilatérales intrahippocampiques.

II - INJECTIONS INTRAHIPPOCAMPIQUES

Lors de l'injection, le mandrin est remplacé par une aiguille d'injection 1 mm plus longue que le tube guide (aiguille d'injection HAMILTON, calibre 32, 0,20 mm de diamètre externe, 0,10 mm de diamètre interne x 11 mm de longueur). Celle-ci est reliée à une seringue HAMILTON de 5 μ l par l'intermédiaire d'un cathéter de polyéthylène PE 60. La substance active dissoute dans un volume de 2 μ l de liquide physiologique est alors injecté progressivement pendant une durée de 180 s chez l'animal non anesthésié, de façon simultanée de chaque côté. Les substances injectées et les doses utilisées au cours des trois expériences apparaissent dans le *tableau VI*. Les précautions concernant l'utilisation de la 6-OHDA (Série A) sont identiques à celles décrites au *chapitre I*.

III - EPREUVE DE L'OPEN-FIELD

Avant la mise à demeure des tubes guides, tous les rats ont subi un passage de trois minutes dans l'enceinte de l'O.F., ceci afin de vérifier l'homogénéité comportementale des lots de rats : le lot d'animaux témoins (Te) et le lot d'animaux traités.

A la suite des injections, les animaux sont alors testés dans l'O.F. après un laps de temps variant suivant la nature de la substance injectée.

Le cinquième jour postopératoire (délai minimum permettant à la 6-OHDA de détruire entièrement les structures nerveuses : BOSCHI, 1974), les animaux de la série A subissent un passage dans l'O.F.

Les rats des séries B et C sont examinés dans l'O.F. quinze minutes après l'injection de la substance. L'enceinte et le protocole expérimental sont identiques à ceux utilisés dans le *chapitre III*. Toutefois, tous les animaux ne subissent qu'un seul examen de trois minutes dans l'enceinte de l'O.F.

IV - EPREUVE DE HENDERSON

Après le test de l'O.F., seuls les rats de la série A subissent l'épreuve de HENDERSON dont le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit au *chapitre II*. En effet, l'introduction de nouvelles variables, telle la manipulation excessive des animaux lors de l'injection de clonidine ou de salbutamol avant chaque passage dans l'enceinte, risque de compliquer l'interprétation des résultats obtenus.

V - CONTROLE HISTOLOGIQUE

A la fin de l'expérimentation, tous les animaux sont sacrifiés à l'aide d'une surdose de nembutal (pentobarbital sodique) et subissent une perfusion intracardiaque d'une solution de formaline à 10 % (WOLF, 1971). Ils sont alors décapités. L'encéphale est extrait de la boîte crânienne puis conservé pendant quelques jours dans la solution de formaline. Des coupes sériées et frontales de 50 μm d'épaisseur sont alors réalisées sur l'encéphale congelé puis colorées au violet de crésyl en vue d'un contrôle microscopique du site d'implantation.

III - RESULTATS

L'analyse statistique des résultats a été réalisée à l'aide du "t" de STUDENT FISHER dans le cas d'échantillons indépendants et appariés.

I - EPREUVE DE L'OPEN-FIELD

A) Série_A

La répétition du test de l'O.F. entraîne chez les animaux témoins et ceux traités à la 6-OHDA (rats 6-OHDA) une baisse des valeurs moyennes des différents indices mesurés (*Fig. 26*). Chez les animaux 6-OHDA, la diminution du nombre de bols fécaux émis n'est toutefois pas statistiquement significative.

La comparaison des valeurs des différents indices mesurés ne fait apparaître aucune différence significative entre rats témoins et rats 6-OHDA.

B) Série_B

Les rats traités avec la clonidine ne défèquent pas dans l'enceinte de l'O.F. Toutefois, la différence avec les rats témoins n'est pas statistiquement significative. Les valeurs moyennes des paramètres liés à l'activité des animaux, c'est-à-dire les déplacements et les dressements, diffèrent entre rats témoins et ceux traités avec la clonidine.

En effet, les animaux traités se déplacent moins à la périphérie de l'enceinte ($p < .05$) et effectuent moins de dressements que les animaux témoins ($p < .05$) (*Fig. 27*).

C) Série_C

La comparaison des différentes valeurs des paramètres ne fait pas apparaître de différence entre rats témoins et ceux traités avec le salbutamol (*Fig. 28*).

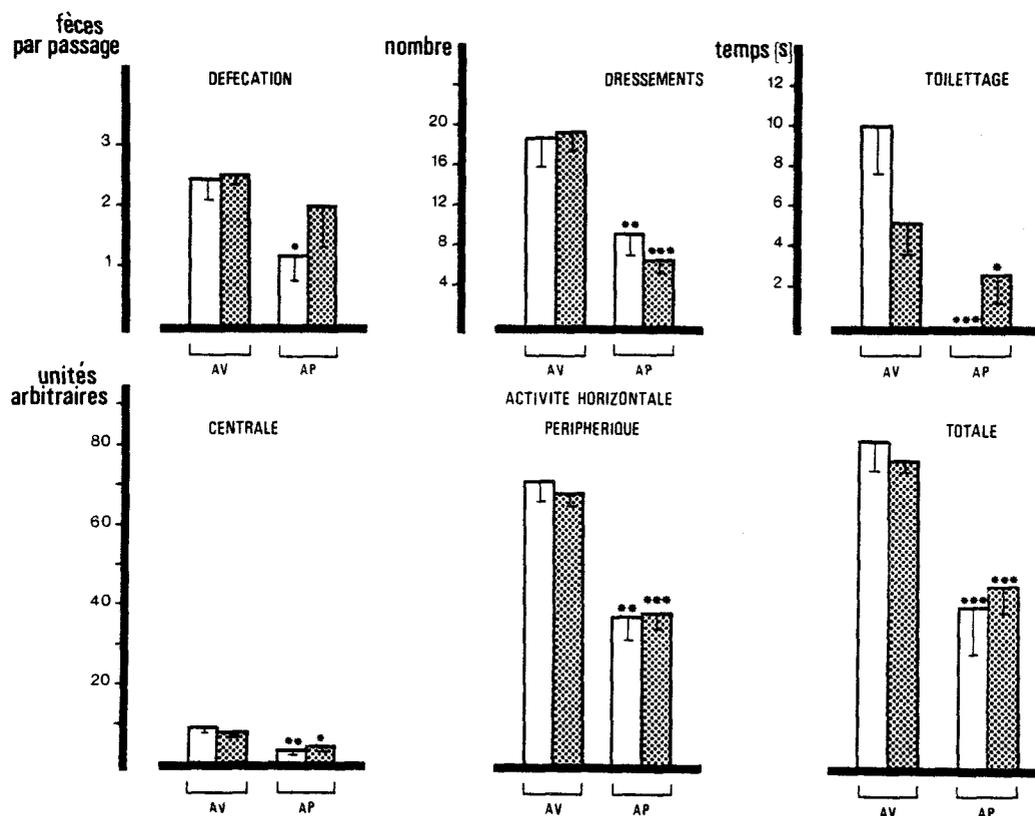


Figure 26 : Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'O.F. chez les animaux témoins (en blanc, n = 9) et les animaux traités à la 6-OHDA (en damiers, n = 21) de la série A.

Chaque valeur représente la moyenne obtenue lors d'un passage dans l'O.F. effectué avant (AV) et après (AP) l'injection de 6-OHDA.

Chaque valeur est indiquée avec l'erreur standard de la moyenne.

* p < .05 ; ** p < .01 ; *** p < .001 entre les animaux du même lot avant et après l'injection.



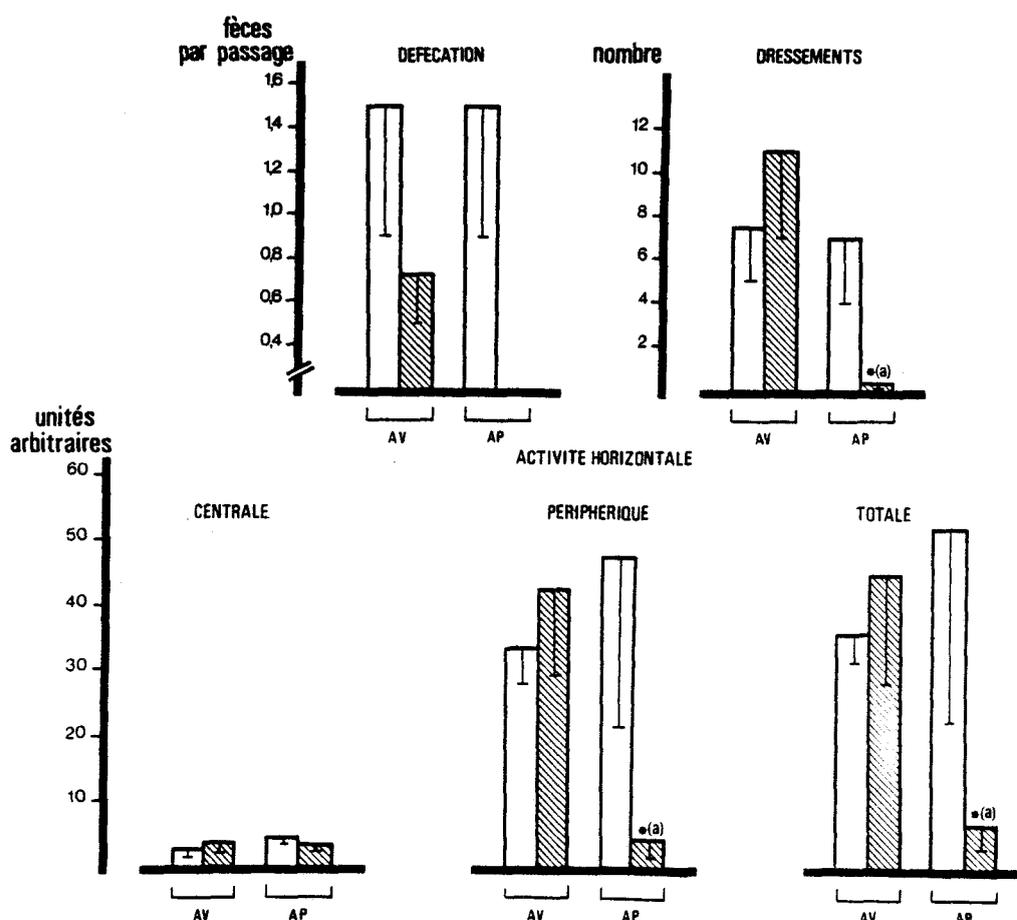


Figure 27 : Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'O.F. chez les animaux témoins (en blanc, $n = 4$) et les animaux traités avec la clonidine (en hachures, $n = 4$) de la série B.

Chaque valeur représente la moyenne obtenue lors d'un passage dans l'O.F. effectué avant (AV) et après (AP) l'injection de clonidine.

Chaque valeur est indiquée avec l'erreur standard de la moyenne.

* $p < .05$ entre les animaux du même lot, avant et après l'injection.

(a) $p < .05$ entre les animaux témoins et ceux traités à la clonidine.

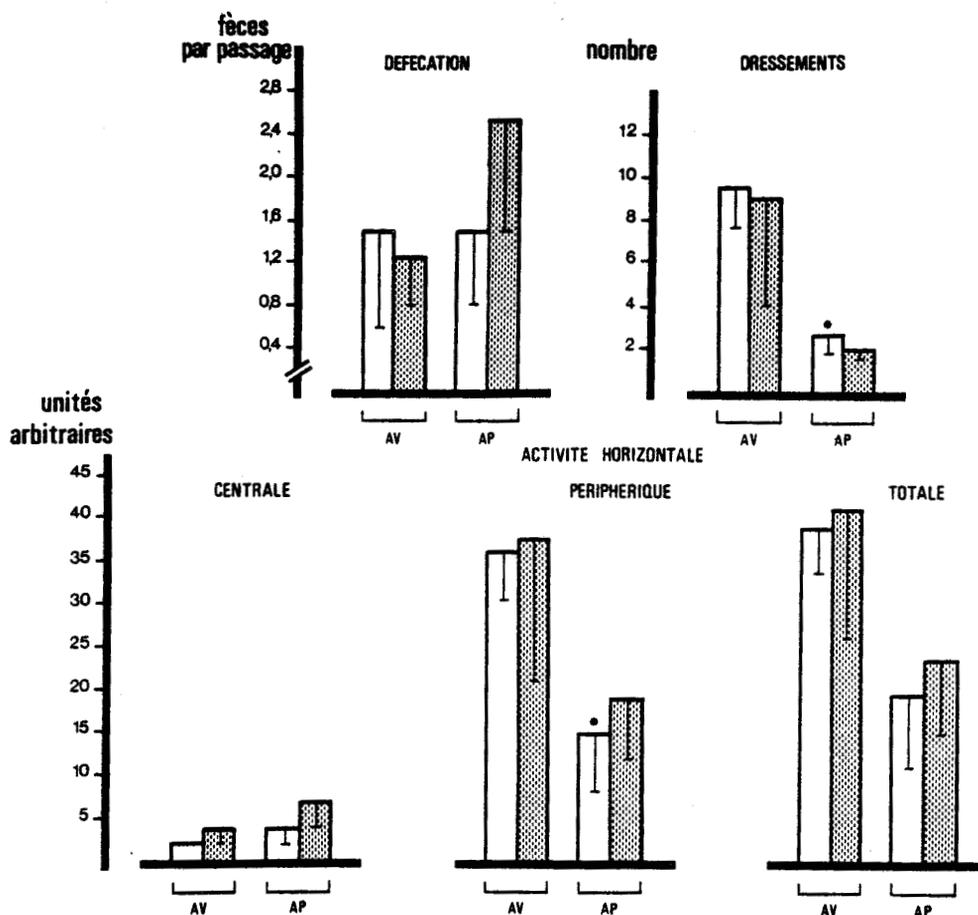


Figure 28 : Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'O.F. chez les animaux témoins (en blanc, $n = 4$) et les animaux traités avec le salbutamol (en tirets, $n = 4$) de la série C. Chaque valeur représente la moyenne obtenue lors d'un passage dans l'O.F. effectué avant (AV) et après (AP) l'injection. Chaque valeur est indiquée avec l'erreur standard de la moyenne. * $p < .05$ entre les animaux du même lot avant et après l'injection.

Le nombre de bols fécaux émis par les rats traités avec le salbutamol a tendance à être plus élevé que celui des rats témoins ; toutefois, la différence n'est pas statistiquement significative.

II - EPREUVE DE HENDERSON

Les résultats de la série A apparaissent sur la *figure 29*.

A) Animaux NS

La comparaison des trois indices mesurés ne fait apparaître aucune différence significative entre rats témoins et rats traités à la 6-OHDA.

Les animaux 6-OHDA ont tendance à déféquer davantage et à se déplacer plus rapidement que les animaux témoins ; toutefois, les différences ne sont pas statistiquement significatives.

B) Animaux S

La latence de déplacement, le nombre de bols fécaux émis et l'activité ambulatoire des animaux témoins diffèrent peu de ceux des animaux ayant subi une injection de 6-OHDA.

C) Comparaison NS/S

Les animaux témoins S comparés aux animaux témoins NS ont une activité ambulatoire moins importante ($p < .001$) et mettent plus de temps à se déplacer ($p < .001$).

Parallèlement, chez les rats 6-OHDA, l'activité ambulatoire des rats S est plus faible que celle des rats NS ($p < .001$) ; de plus, les rats S se déplacent moins rapidement ($p < .001$).

Chez les rats témoins et 6-OHDA, l'accroissement du taux de défécation chez les animaux S n'est pas statistiquement significatif.

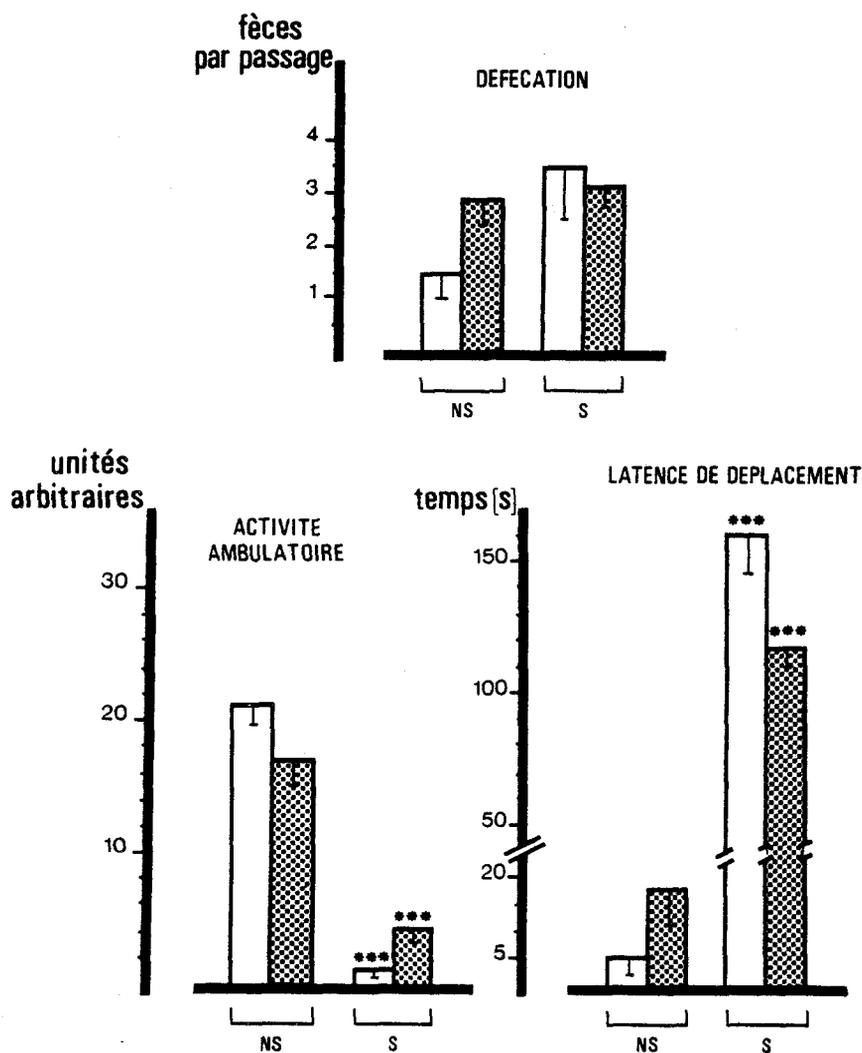


Figure 29 : Valeurs moyennes des paramètres mesurés au cours de l'épreuve de HENDERSON (Série A ; rats Te en blanc, $n = 9$) ; rats traités à la 6-OHDA en damiers, $n = 21$) après passage sans choc électrique (situation NS) et après passage avec choc électrique (situation S).

Chaque valeur est indiquée avec l'erreur standard de la moyenne. *** $p < .001$ entre animaux N et S du même lot (Te ou traités).



III - CONTROLE HISTOLOGIQUE

L'examen microscopique du site d'implantation révèle que les extrémités des aiguilles ont atteint la formation hippocampique chez tous les animaux. La localisation des extrémités des aiguilles d'injection chez un rat est représentée sur la *figure 30*.

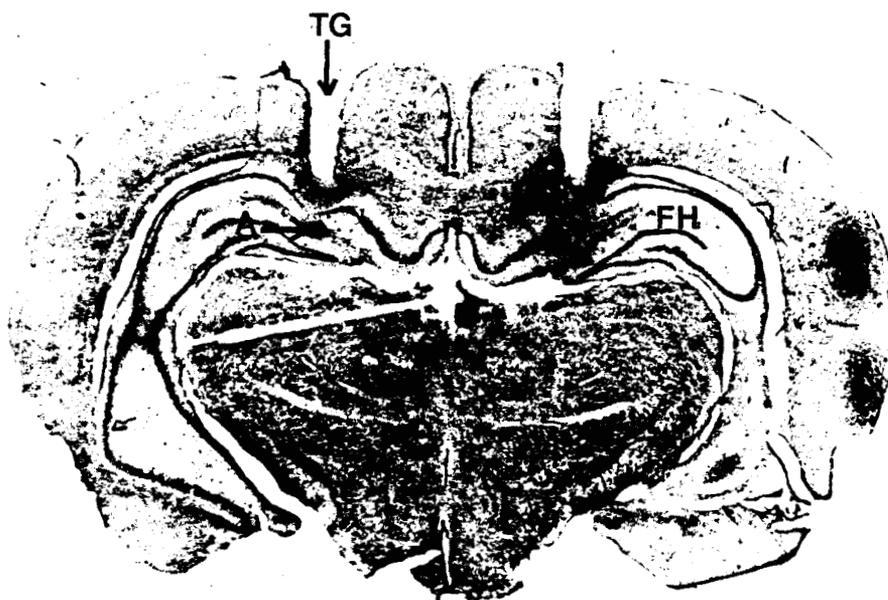


Figure 30 : Section frontale montrant l'emplacement des tubes guides (TG) et les extrémités des aiguilles d'injection (A) dans la formation hippocampique (FH).

(La section a été effectuée 3 mm antérieurement au lambda).

IV - DISCUSSION

Les effets des lésions de la formation hippocampique sur le comportement du rat sont relatés dans de nombreux travaux. Dans la situation de l'open-field, les travaux d'ISAACSON (1974) rapportent une activité ambulatoire plus importante chez les rats avec lésions bilatérales de la région dorsale de l'hippocampe. Toutefois, JARRARD et BUNNELL (1968) soulignent l'importance des processus motivationnels contrôlant le comportement des animaux lésés dans l'enceinte de l'O.F. MISSLIN et al. (1981) montrent que les lésions bilatérales de l'hippocampe dorsal perturbent les réponses de la souris à l'égard d'un stimulus nouveau. Suite aux lésions de la même région de l'hippocampe chez le rat, MARKOWSKA et LUKASZEWSKA (1980) mettent en évidence une augmentation de la réactivité émotionnelle évaluée par un test de cotations chez les animaux lésés.

°
° °

Les lésions neurochimiques à l'aide de 6-OHDA des fibres noradrénergiques projetant sur la région antéro-dorsale de l'hippocampe ne perturbent pas les réponses neurovégétatives et somato-motrices de l'animal placé dans l'enceinte de l'O.F. De même, l'application d'un stimulus aversif et inévitable, en l'occurrence un choc électrique intense lors de l'épreuve de HENDERSON, déclenche l'apparition de réactions de sidération (immobilité quasi-totale de l'animal) chez les rats témoins et 6-OHDA. Les processus d'inhibition (latence de déplacement longue, activité ambulatoire réduite, défécation) engendrés par cette situation aversive constituent les principales manifestations "de peur" chez le rat (DENENBERG, 1967 ; BLANCHARD et BLANCHARD, 1971). La réactivité des rats 6-OHDA est identique à celle des rats témoins. Le dosage du taux de neuromédiateurs, en particulier de NA dans cette portion de l'hippocampe, suite aux lésions neurochimiques par la 6-OHDA, n'a pas été effectué ; toutefois, plusieurs hypothèses peuvent expliquer les résultats obtenus :

- L'hétérogénéité anatomique et fonctionnelle de la formation hippocampique, décrite par JARRARD (1973), peut expliquer l'absence de modifications comportementales chez les animaux 6-OHDA. Les neurones "détecteurs de nouveauté",

activés lors de la présentation d'un stimulus nouveau (VINOGRADOVA, 1970, 1975), dont la localisation dans l'hippocampe est inconnue, ont pu être épargnés par les effets neurotoxiques de la 6-OHDA. Il est à noter que la déafférentation partielle de cette région de la formation hippocampique par la 6-OHDA peut faire apparaître les phénomènes d'hypersensibilité pré- et postsynaptique, deux à quatre jours après l'intervention (TRENDELENBURG, 1966 ; PEREC et al., 1973 ; ZIGMOND et STRICKER, 1975 ; FUKUDA et al., 1977 ; MISHRA et al., 1980 ; DAUSE et al., 1982). Ainsi, les neurones postsynaptiques deviennent sensibles à des doses infimes d'amines tandis que les neurones spécifiques restants (une lésion par la 6-OHDA est toujours incomplète) peuvent suffire pour rétablir ou maintenir une fonction par une intensification de la bio-synthèse. De ce fait, l'absence de perturbations est d'autant plus nette que les lésions neurochimiques sont très localisées.

- Plusieurs injections de 6-OHDA localisées le long de la région antérodorsale de l'hippocampe auraient permis la lésion d'un plus grand nombre de fibres noradrénergiques afférentes et par voie de conséquence, vraisemblablement l'apparition de modifications comportementales.

°
° °

L'injection d'un α agoniste, la clonidine, dans cette région de la formation hippocampique entraîne une dépression des activités ambulatoire et exploratoire chez l'animal intact placé dans l'enceinte de l'O.F. Sédation, catalepsie, ataxie sont les multiples effets neuropharmacologiques de la clonidine, décrits par ailleurs par HOEFKE et KOBINGER (1966). Récemment, des auteurs ont montré que la clonidine à faible dose stimulait les neurones α noradrénergiques préférentiellement au niveau des récepteurs présynaptiques de type α_2 tandis qu'à forte dose, cette substance activait les récepteurs postsynaptiques de type α_1 (ANDEN et al., 1970 ; LANGER, 1973 ; STARKE et ALTMANN, 1973). La concentration de clonidine : 50 μg dans 2 μl de liquide physiologique injectée bilatéralement est élevée comparée à celles relevées dans la littérature (DAVIS et ASTRACHAN, 1981 ; AUGUSTINE et al., 1982). Ainsi,

les perturbations comportementales constatées chez les rats traités avec la clonidine peuvent être liées à l'activation, par cette substance, des α récepteurs localisés sur la membrane des neurones postsynaptiques hippocampiques. Il est à noter que les effets dus à l'injection de clonidine dans cette région de la formation hippocampique n'apparaissent pas uniquement lorsque l'animal est placé dans l'enceinte de l'O.F. Les animaux traités à la clonidine présentent les mêmes manifestations comportementales dans leur cage d'élevage.

Les travaux de BRITT et WISE (1981), concernant les effets secondaires et indirects de l'acide kainique injecté par voie intracérébrale locale, incitent à émettre l'hypothèse selon laquelle la diffusion de la clonidine dans les structures sous-corticales avoisinantes, riches en récepteurs α noradrénergiques peut expliquer les perturbations comportementales observées. Les résultats obtenus révèlent ainsi la médiation possible de cette région de la formation hippocampique dans l'apparition de troubles comportementaux.

L'injection d'un β agoniste, le salbutamol, dans cette région de l'hippocampe ne modifie pas la réactivité de l'animal dans l'enceinte de l'O.F. Certes, l'implication des adrénorécepteurs β centraux dans la symptomatologie de nombreux troubles neuropsychiatriques chez l'homme et en particulier dans les symptômes dépressifs est suggérée par de nombreux auteurs (GREENBLATT et SHADER, 1972 ; JEFFERSON, 1974 ; CONWAY et al., 1978 ; TURNER, 1979).

Récemment, la distribution des deux types de β adrénorécepteurs : β_1 et β_2 a été révélée dans de nombreuses régions encéphaliques par MINNEMAN et al. (1979) qui rapportent une large prédominance des adrénorécepteurs β_1 , excepté dans le cervelet où la densité des adrénorécepteurs de type β_2 est plus importante. La sélectivité du salbutamol pour les récepteurs de type β_2 peut expliquer l'absence de perturbations comportementales relevées dans l'O.F. Il est à noter que NOMURA et al. (1981) n'observent pas de modifications de la densité des adrénorécepteurs β dans l'hippocampe du rat soumis à un stress sévère et ce malgré les changements d'activité des systèmes noradrénergiques centraux (BLISS et al., 1968 ; WEISS et al., 1980).

Il est à noter que la coexistence des adrénorécepteurs α et β

dans l'hippocampe a été mis en évidence par les techniques de liaison radioligands-récepteurs (ALEXANDER et al., 1975 ; U'PRICHARD et al., 1980).

En conclusion, une étude ultérieure est nécessaire pour élucider l'importance de l'innervation noradrénergique de la région antéro-dorsale de l'hippocampe dans la médiation de patterns comportementaux induits par une situation anxiogène. L'utilisation d'outils pharmacologiques et neurochimiques est indispensable pour la mise en évidence du rôle joué par cette structure du système limbique dans le contrôle et l'expression des comportements.

RESUME

La déafférentation noradrénergique de la région antérodorsale de l'hippocampe, à l'aide de 6-OHDA, ne modifie pas la réactivité du rat face à la nouveauté et après l'administration d'un choc électrique aversif et inévitable. L'injection d'une substance β agoniste, le salbutamol, dans cette région de l'hippocampe ne modifie pas le comportement du rat dans l'open-field. Par contre, l'injection de clonidine, substance α agoniste, provoque une suppression du comportement ambulateur et exploratoire du rat dans cette situation. Compte tenu de l'importance des projections noradrénergiques issues du locus coeruleus sur la formation hippocampique, la faible étendue des lésions neurochimiques à l'aide de 6-OHDA au niveau de cette région peut expliquer l'absence de modifications comportementales. Toutefois, les résultats obtenus avec l'injection de clonidine, révèlent l'implication de la région dorsale de l'hippocampe dans la médiation de certains déficits comportementaux.

CONCLUSION

Le but de ce travail a été de mettre en évidence l'intervention des systèmes noradrénergiques centraux dans l'expression des réactions émotionnelles chez le rat. Un certain nombre d'arguments plaident en faveur de la mobilisation des systèmes catécholaminergiques centraux et plus précisément noradrénergiques dans les états affectifs. Les réactions émotionnelles sont le plus souvent appréciées, chez l'animal, en mesurant l'ampleur des réactions neurovégétatives et somatomotrices face à une situation nouvelle ou aversive.

L'atteinte des structures noradrénergiques centrales a été réalisée au moyen de lésions neurochimiques et électrolytiques. Une approche neurochimique et pharmacologique d'une des principales aires de projection des systèmes noradrénergiques centraux a été entreprise dans le but de préciser son importance dans la régulation et le contrôle de la réactivité du rat face à la nouveauté.

Les résultats essentiels concernant les rôles joués par les neurones noradrénergiques dans les mécanismes centraux de régulation et d'expression des réactions émotionnelles chez le rat sont les suivants :

1) La mesure des principaux indices relevés dans la situation de l'open-field a permis de différencier les rats WISTAR de forte réactivité des rats SPRAGUE DAWLEY de faible réactivité. Ces résultats confirment ceux de BERNET (1977). Le dosage des principales amines encéphaliques n'a pas mis en évidence d'éventuels concomitants neurochimiques centraux de la réactivité comportementale du rat.

2) Les lésions neurochimiques globales du système noradrénergique central à l'aide de 6-OHDA ont entraîné une baisse de l'activité générale des animaux lésés des deux souches. De plus, ces lésions neurochimiques ont mis en évidence une sensibilité plus élevée des rats WA à la 6-OHDA, ceci se traduisant par un taux de mortalité plus important chez ces animaux. La différence du niveau d'activité ambulatoire lors des trois passages dans l'O.F. entre rats WA et SD est identique à celle correspondant entre rats

Te et 6-OHDA dans les deux souches. Par ailleurs, l'injection de 6-OHDA a entraîné une chute du taux de NA encéphalique chez les rats lésés. Ces données suggèrent que la différence fonctionnelle des systèmes CA centraux entre rats WA et SD pourrait être en relation avec l'apparition et la maintenance de certains comportements : tel celui présenté par l'animal dans un milieu nouveau ou le comportement alimentaire.

3) Les modifications comportementales et neurovégétatives liées aux lésions électrolytiques du principal noyau noradrénergique central, le locus coeruleus (LC), diffèrent selon la souche d'animaux utilisée. La destruction du LC ne perturbe pas la réactivité des animaux SD placés dans une situation anxiogène, malgré la chute de 30 % du taux de NA cérébrale. Par contre, les rats WA lésés deviennent moins réactifs à la nouveauté et après l'administration d'un choc électrique inévitable. La différence de réactivité comportementale entre rats WA et SD, observée précédemment, pourrait être liée, chez les animaux WA à la prépondérance du rôle joué par le LC dans la genèse des réactions émotionnelles. Par contre, chez les rats SD, d'autres systèmes noradrénergiques, dont le LC, assureraient la médiation de ce comportement.

4) Les modifications comportementales observées à la suite des lésions des deux principaux faisceaux noradrénergiques centraux chez les rats SD ne vérifient pas l'hypothèse émise par KOSTOWSKI (1979) concernant la dualité fonctionnelle exercée par ces faisceaux dans le contrôle et l'expression des comportements. Par ailleurs, nos résultats indiquent une participation sélective de ceux-ci en fonction de la nature de l'agent "stressant". Effectivement, l'hyporéactivité émotionnelle des rats FND apparaît nettement lorsque ces animaux sont placés dans un environnement nouveau et à un niveau moindre après l'administration d'un choc électrique inévitable. Le phénomène inverse s'observe chez les rats FNV. Il faut souligner l'absence de similitudes entre les effets provoqués par les lésions des fibres du FND, issues du LC et ceux liés à la destruction du noyau coeruleus chez les rats SD. Celle-ci peut s'expliquer par la présence fonctionnelle de fibres de passage noradrénergiques ou non noradrénergiques au niveau du LC et n'empruntant pas le trajet du FND. Les contributions fonctionnelles apportées par ces éléments se confondent ainsi avec la fonction du locus coeruleus.

Bien que l'injection I.C.V. de 6-OHDA produit rarement la destruction totale des neurones noradrénergiques centraux (KOSTRZEWA et JACOBOWITZ, 1974), CRAWLEY et al. (1980) suggèrent que ce mode d'injection de 6-OHDA entraîne la destruction des projections rostrales et des corps cellulaires du LC. Chez les rats SD, la comparaison des effets consécutifs aux lésions neurochimiques globales du système noradrénergique central et ceux dûs aux lésions du LC révèle d'une part, que ce principal noyau noradrénergique ne joue pas un rôle prédominant dans l'expression de la réactivité du rat placé dans une situation anxiogène, d'autre part que d'autres systèmes noradrénergiques sont nécessaires ou suffisants dans la régulation et l'expression de ce comportement. L'absence de similitudes entre ces résultats rend nécessaire l'utilisation de techniques neuropharmacologiques complémentaires, de façon à pouvoir mieux préciser l'intervention des neurones noradrénergiques du locus coeruleus dans la régulation des comportements.

L'importance du rôle joué par les systèmes noradrénergiques centraux dans la régulation et le contrôle de nombreux mécanismes physiologiques et comportementaux rend difficiles toutes explications concernant l'hyporéactivité comportementale des rats suite aux lésions des circuits noradrénergiques.

5) La région antérodorsale de la formation hippocampique principalement innervée par les fibres noradrénergiques du LC ne semble pas être impliquée dans l'expression de la réactivité du rat face à la nouveauté.

L'utilisation d'une substance agoniste : la clonidine, met en évidence la médiation de cette région de la formation hippocampique dans l'apparition de certains déficits comportementaux.

Pour mieux cerner la fonction des différents groupes de neurones noradrénergiques centraux dans le comportement du rat placé dans une situation anxiogène, il serait souhaitable d'affiner les techniques d'investigation neuropharmacologique et neurochimique. Ainsi, la stimulation électrique de structures noradrénergiques, comme le LC ou l'application microiontophorétique de substances noradrénergiques agonistes ou antagonistes, doivent permettre de préciser le poids respectif des systèmes concernés dans l'élaboration de ce comportement particulièrement complexe.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS, L.M. and GEYER, M.A. (1981)
Effects of 6-hydroxydopamine lesions of locus coeruleus in startle in rats.
Psychopharmacology, 73, 394-398.
- ADÈR, J.P., POSTEMA, F. and KORF, J. (1979)
Contribution of the locus coeruleus to the adrenergic innervation of the rat spinal cord : a biochemical study.
J. Neural. Transm., 44, 159-173.
- ADÈR, J.P., ROOM, P., POSTEMA, F. and KORF, J. (1980)
Bilaterally diverging axon collaterals and contralateral projections from locus coeruleus, demonstrated by fluorescent retrograde double labeling and norepinephrine metabolism.
J. Neural. Transm., 49, 207-218.
- AHLSKOG, J.E. (1974)
Food intake and amphetamine anorexia after selective forebrain norepinephrine loss.
Brain Res., 82, 211-240.
- AHLSKOG, J.E. (1976)
Feeding response to regulatory challenges after 6-hydroxydopamine injection into the brain noradrenergic pathways.
Physiol. Behav., 17, 407-411.
- ALBANESE, A. and BUTCHER, L. (1980)
Acetylcholinesterase and catecholamine distribution in the locus coeruleus of the rat.
Brain Res. Bull., 5, 127-134.
- ALBERTS, J.R. and FRIEDMAN, M.I. (1972)
Olfactory bulb removal but not anosmia increases emotionality and mouse killing.
Nature, 238, 454-455.
- ALEXANDER, R.W., DAVIS, J.N. and LEFKOWITZ, R.J. (1975)
Direct identification and characterization of β -adrenergic receptors in rat brain.
Nature, 258, 437-440.
- ANDEN, N.E., CORRODI, H., FUXE, K., KOKFELT, B., HOKFELT, T., RYDIN, C. and SVENSSON, T. (1970)
Evidence for a central noradrenaline receptor stimulation by clonidine.
Life Sci., 9, 513-523.
- ANDERSON, E.E. and ANDERSON, S.F. (1938)
The relation between the weight of the endocrine glands and measures of sexual, emotional and exploratory behavior in the male albino rat.
J. Comp. Psychol., 26, 459-474.
- ANISMAN, H. (1978)
Neurochemical changes elicited by stress.
In H. ANISMAN and G. BIGNAMI (Eds.) ; *Psychopharmacology of Aversively Motivated behavior*, Plenum Press, New-York, 119-162.
- ANISMAN, H., PIZZINO, A. and SKLAR, L.S. (1980)
Coping with stress, norepinephrine depletion and escape performance.
Brain Res., 191, 583-588.
- ANLEZARK, G.M., CROW, T.J. and GREENWAY, A.P. (1973)
Impaired learning and decreased cortical norepinephrine after bilateral locus coeruleus lesions.
Science, 181, 682-684.
- ANTELMAN, S.M. and CAGGIULA, A.R. (1977)
Norepinephrine - Dopamine interactions and behavior.
Science, 195, 646-653.
- ARBUTNOTT, G.W., CHRISTIE, J.E., CROW, T.J., ECCLESTON, D. and WALTER, D.S. (1973)
Lesions of the locus coeruleus and noradrenaline metabolism in cerebral cortex.
Exp. Neurol., 41, 411-417.

- ARCHER, J. (1973)
Tests for emotionality in rats and mice : A review.
Anim. Behav., 21, 205-235.
- ARCHER, J. (1976)
The organization of aggression and fear in Vertebrates.
In *Perspectives in Ethology*, vol. 2 edited by PPG Bateson PHK
Klopfer, New-York, Plenum, 231-298.
- ASTRACHAN, D.I. and DAVIS, M. (1981)
Spinal modulation of the acoustic startle response : the role of norepinephrine, serotonin
and dopamine.
Brain Res., 206, 223-228.
- ATLAS, D. and SEGAL, M. (1977)
Simultaneous visualization of noradrenergic fibers and beta adrenoreceptors in pre- and post-
synaptic regions in rat brain.
Brain Res., 135, 347-350.
- ATWEH, S.F. and KUCHAR, M.J. (1977)
Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. II. The brain stem.
Brain Res., 129, 1-12.
- AUGUSTINE, S.J., BUCKLEY, J.P., TACHIKAWA, S. and LOKHANDWALA, M. (1982)
Involvement of central noradrenergic mechanisms in the rebound hypertension following clonidine
withdrawal.
J. Cardiovasc. Pharmacol., 4, 449-455.
- BELLINGER, L.L. and BERNARDIS, L.L. (1976)
Mesencephalic lesions followed by normophagia but decreased body weight.
J. Neurosci. Res., 2, 47-56.
- BELLINGER, L.L., BERNARDIS, L.L. and BROOKS, S. (1979)
Mesencephalic lesions in female rats resulting in normophagia and reduced body weight.
J. Neurosci. Res., 4, 205-214.
- BELLINGER, L.L., BERNARDIS, L.L. and DILL, R.E. (1980)
Ventral noradrenergic bundle "Area" lesions producing reduced body weight and activity.
Physiol. Behav., 25, 783-789.
- BERNET, F. (1977)
Bases neurovegetatives de la réactivité émotionnelle chez le rat.
Thèse Doct. ès Sciences, Université Lille I, 1 vol., 264 p.
- BERNET, F. et DENIMAL, J. (1978)
Réactivité émotionnelle et activité adrénosympathique chez le rat.
Physiol. Behav., 20, 135-141.
- BJÖRKLUND, A., FALCK, B., HRONEK, F., ÖWMAN, C. and WEST, K.A. (1970)
Identification and terminal distribution of the tubero-hypophyseal monoamine fibre systems in
the rat by means of stereotaxic and microspectrofluorimetric techniques.
Brain Res., 17, 1-23.
- BJÖRKLUND, A., MOORE, R.Y., NOBIN, A. and STENEVI, U. (1973)
The organization of tubero-hypophyseal and reticulo-infundibular catecholamine neuron systems
in the rat brain.
Brain Res., 51, 171-191.
- BLANCHARD, R.J. and BLANCHARD, D.C. (1971)
Defensive reactions in the albino rat.
Learn. Motiv., 2, 351-362.
- BLANK, C.L., KISSINGER, P.T. and ADAMS, R.W. (1972)
5-6-dihydroxy indole formation from oxidized 6-hydroxydopamine.
Eur. J. Pharmacol., 19, 391-394.

- BLISS, E.L., AILION, J. and ZWANZIGER, J. (1968)
Metabolism of norepinephrine, serotonin and dopamine in rat brain with stress.
J. Pharmacol. exp. Ther., 164, 122-134.
- BLIZARD, D.A. (1981)
The maudsley reactive and nonreactive strains : A north American perspective.
Behav. Genet., 11, 499-489.
- BLOOM, F.E. (1975)
Amine receptors in the CNS. I. Norepinephrine.
In IVERSEN, L.L., IVERSEN, S.D., SNYDER, S.H. (eds) : "Handbook of Psychopharmacology", New York.
Plenum Press, 1-22.
- BLOOM, F.E., ALGERI, S., GROPETTI, A., REVUELTA, A. and COSTA, E. (1969)
Lesions of central norepinephrine terminals with 6-OHDA : biochemistry and fine structure.
Science, 166, 1 284- 1 286.
- BODNAR, R.J., ACKERMANN, R.F., KELLY, D.D. and GLUSMAN, M. (1978)
Elevations in nociceptive thresholds following locus coeruleus lesions.
Brain Res. bull., 3, 125-130.
- BOLME, P., CORRODI, H., FUXE, K., HÖKFELT, T., LIDBRINK, P. and GOLDSTEIN, M. (1974)
Possible involvement of central adrenaline neurons in vasomotor and respiratory control.
Studies with clonidine and its interactions with piperoxane and yohimbine.
Europ. J. Pharmacol., 28, 89-94.
- BOSCHI, G. (1974)
Sympathectomie chimique par l'hydroxy-6-dopamine (6-OHDA). Conséquences et applications pharmacologiques.
Thèse de médecine, PARIS VI.
- BOSMAN, H.B., PENNEY, D.P., CASE, K.R., DI STEFANO, P. and AVERILL, R. (1978)
Diazepam receptor : Specific binding of [³H] diazepam and [³H] flunitrazepam to rat brain subfractions.
FEBS lett., 87, 199-202.
- BOWDEN, D.M., GERMAN, D.C. and POYNTER, W.D. (1978)
An autoradiographic, semistereotaxic mapping of major projections from locus coeruleus and adjacent nuclei in Macaca mulatta.
Brain Res., 145, 257-276.
- BREESE, G.R., SMITH, D.R. and BARRETT, R.C. (1973)
Biochemical and behavioral alterations following 6-hydroxydopamine administration into brain.
Front. Catechol. Res., 701-706.
- BREESE, G.R. and TRAYLOR, T.D. (1970)
Effect of hydroxydopamine on brain norepinephrine and dopamine : Evidence for selective degeneration of catecholamine neurons.
J. Pharmacol. exp. Ther., 174, 413-420.
- BRIMBLECOMBE, R.W. (1963)
Effects of psychotropic drugs on open-field behavior in rats.
Psychopharmacologia, 4, 139-147.
- BRITT, M.D. and WISE, R.A. (1981)
Kainic acid spares fibers of the dorsal noradrenergic bundle.
Brain Res. Bull., 7, 437-440.
- BROADHURST, P.L. (1957)
Determinants of emotionality in the rat.
I. Situational factors.
Br. J. Psychol., 48, 1-12.
- BROWNSTEIN, J.M., PALKOVITS, M.L., TAPPAZ, J.M., SAAVEDRA, J.M. and KIZER, J.S. (1976)
Effect of surgical isolation of the hypothalamus on its neurotransmitter content.
Brain Res., 117, 287-295.

- BUNNEY, W.E., Jr. and DAVIS, J.M. (1965)
Norepinephrine in depressive reactions.
Arch. gen. Psychiat., 13, 483-494.
- BURKHARD, W.P., JALFRE, P.M. and BLUM, J. (1969)
Effect of 6-hydroxydopamine on behaviour and cerebral amine content in rats.
Experientia, 25, 1 295-1 296.
- BUTTERS, C. M. and SNYDERS, D.R. (1972)
Alternations in aversive and aggressive behaviors following orbital lesions in rhesus monkeys.
Acta Neurobiol. exp., 32, 525-566.
- BYLUND, D.B. and SNYDER, S.H. (1976)
Beta adrenergic receptor binding in membrane preparations from mammalian brain.
Mol. Pharmacol., 12, 568-580.
- CAMPBELL, J.L., SHERMAN, A.D. and PETTY, F. (1980)
Diazepam anxiolytic activity in hippocampus.
In *communications in Psychopharmacology*, vol. 4, pp. 387-392.
- CARLSSON, A., FUXE, K. and HOKFELT, T. (1967)
Failure of dopamine to accumulate in central noradrenaline neurons after depletion with diethyldithiocarbamate.
J. Pharm. Pharmacol., 19, 481-483.
- CEDERBAUM, J.M. and AGHAJANIAN, G.K. (1976)
Noradrenergic neurons of the locus coeruleus neurons : pharmacological characterization.
Eur. J. Pharmacol., 44, 375-385.
- CEDERBAUM, K.M. and AGHAJANIAN, G.K. (1978)
Activation of locus coeruleus neurons by peripheral stimuli : modulation by a collateral inhibitory mechanism.
Life Sci., 23, 1 383-1 392.
- CONRAD, L.C.A., LEONARD, C.M. and PFAFF, D.W. (1974)
Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat : an autoradiographic and degeneration study.
J. Comp. Neurol., 156, 179-206.
- CONRAD, L.C.A. and PFAFF, D.W. (1976)
Efferents from medial basal forebrain and hypothalamus in the rat. I. An autoradiographic study of the medial pré-optic area.
J. Comp. Neurol., 167, 185-220.
- CONWAY, J., GREENWOOD, D.T. and MIDDLEMISS, D.N. (1978)
Central nervous actions of β -adrenoceptor antagonists.
Clin. Sci. Mol. Med., 54, 119-124.
- CORRODI, H., FUXE, F., LJUNGAHL, A. and OGREN, S.D. (1970)
Studies on the action of some psychoactive drugs on central noradrenaline neurons after inhibition of dopamine- β -hydroxylase.
Brain Res., 24, 443-450.
- COSCINA, D., GOODMAN, J., GODSE, D. and STANCER, H.C. (1975)
Effects of handling before central 6-hydroxydopamine treatment on subsequent emotionality and neurochemical changes in rats.
Physiol. Psychol., 3, 225-228.
- CRAWLEY, J.N., MAAS, J.W. and ROTH, R.H. (1980)
Evidence against specificity of electrical stimulation of the nucleus coeruleus in activating the sympathetic nervous system in the rat.
Brain Res., 183, 301-311.

- CROW, T.J., DEAKIN, J.F.W., FILE, S.E., LONGDEN, A. and WENDLANDT, S. (1978)
The locus coeruleus noradrenergic system : Evidence against a role in attention, habituation, anxiety and motor activity.
Brain Res., 155, 249-261.
- CROW, T.J., SPEAR, P.J. and ARBUTHNOTT, G.W. (1972)
Intracranial self stimulation with electrodes in the region of the locus coeruleus.
Brain Res., 36, 275-287.
- CROW, T.J. and WENDLANDT, S. (1976)
Impaired acquisition of a passive avoidance response after lesions induced in the locus coeruleus by 6-OH-dopamine.
Nature (London), 259, 42-44.
- CRUTCHER, K.A. and DAVIS, J.N. (1980)
Hippocampal alpha and beta adrenergic receptors : comparison of H3-dihydroalprenold and WB401 binding with noradrenergic innervation in the rat.
Brain Res., 182, 107-118.
- CUELLO, A.C., SHOEMAKER, W.J. and GANONG, W.F. (1974)
Effect of 6-hydroxydopamine on hypothalamic norepinephrine and dopamine content, ultrastructure of the median eminence and plasma corticosterone.
Brain Res., 78, 57-69.
- CURTIS, D.R., PHILIPPS, J.W. and WATKINS, J.C. (1959)
The depression of spinal neurons by gamma aminobutyric acid and betaalanine.
J. Physiol., London, 146, 185-203.
- DAHLSTRÖM, A. and FUXE, K. (1964)
Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurones.
Acta Physiol. Scand., 62 (Supl. 232), 1-55.
- DAHLSTRÖM, A. and FUXE, K. (1965)
Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neuron systems.
Acta Physiol. Scand., 64 (suppl. 247), 1-36.
- DAUSE, J.P., LE QUAN-BUI, K.H. and MEYER, P. (1982)
Effect of neonatal 6-hydroxydopamine treatment on α_1 and α_2 -adrenoceptors in rat cerebral cortex.
J. Cardiovasc. Pharmacol., 4, 586-590.
- DAVIS, J.M. (1970)
Theories of biological etiology of affective disorders.
Int. Rev. Neurobiol., 12, 145-175.
- DAVIS, M. and ASTRACHAN, D. (1981)
Spinal modulation of acoustic startle : Opposite effects of clonidine and d-amphetamine.
Psychopharmacology, 75, 219-225.
- DAVIS, M., CEDERBAUM, J.M., AGHAJANIAN, G.K. and GENDELMAN, D.S. (1977)
Effects of clonidine on habituation and sensitization of acoustic startle in normal, decerebrate and locus coeruleus lesioned rats.
Psychopharmacology, 51, 243-253.
- DAVIS, A. and PETERS, V. (1974)
6-hydroxydopamine sympathectomy in the neonatal rat. Effects of brain serotonin and histamine.
Biochem. Pharmacol., 23, 2 395-2 401.
- DE GROOT, J. (1972)
The rat forebrain in stereotaxic coordinates.
Verhandelingen der Koninklijke nederlandse akademie Van Wetenschappen, AFD, Natuurkunde, Tweede Reeks, Deel LII, 4, 1 vol., 40 p.

- DENENBERG, V.H. (1967)
Stimulation in infancy, emotional reactivity and exploratory behavior. In : Neurophysiology and emotion, edited by D.C. GLASS, NEW-YORK : ROCKEFELLER. U. Press/Russel Sage Foundation, pp. 161-190.
- DENENBERG, V.H. (1969)
Open-field behavior in the rat : What does it mean ?
Ann. Ny. Acad. Sci., 159, 852-859.
- EDINGER, H., SIEGEL, A. and TROJANO R. (1973)
Single unit analysis of the hippocampal projections to the septum in the cat.
Expl. Neurol., 41, 569-583.
- ELAM, M., YAO, T., THOREN, P. and SVENSSON, T.H. (1981)
Hypercapnia and hypoxia : Chemoreceptor-mediated control of locus coeruleus neurons and splanchnic, sympathetic nerves.
Brain Res., 222, 373-381.
- FELTEN, D.L. and CRUTCHER, K.A. (1979)
Neuronal vascular relationships in the raphe nucleus, locus coeruleus and substantia nigra in primates.
An. J. Anat., 155, 467-482.
- FILE, S. and VELLUCI, S. (1979)
Behavioural and biochemical measures of stress in hooded rats from different sources.
Physiol. behav., 22, 31-35.
- FUKUDA, T., YAMADA, K., SUENAGA, N. and TAKISHITA, S. (1977)
Changes in spontaneous activity and emotional responses of rats treated with 6-hydroxydopamine at the suckling age.
Arch. int. Pharmacol. Therap., 230, 100-110.
- FUXE, K., HOKFELT, T. and UNGERSTEDT, U. (1970)
Morphological and functional aspects of central monoamine neurons.
Int. Rev. Neurobiol., 13, 93-126.
- FUXE, K. and LIDBRINK, P. (1973)
Biogenic amine aspects of sleep and waking, in W.P. KOELLA and P. LEVIN (Eds), First European Congress of sleep Research. Karger. Basle, pp. 12-26.
- GAGE, F. and THOMPSON, R.G. (1980)
Differential distribution of norepinephrine and serotonin along the dorsal-ventral axis of the hippocampal formation.
Brain Res. bull., 5, 771-773.
- GALEY, D., SIMON, H. and LE MOAL, M. (1977)
Behavioral effects of lesions in the A10 dopaminergic area of the rat.
Brain Res., 124, 83-97.
- GALOSY, R.A., CLARKE, L.K., VASKO, M.R. and CRAWFORD, I.L. (1981)
Neurophysiology and neuropharmacology of cardiovascular regulation and stress.
Neurosci. biobehav. Rev., 5, 137-175.
- GARVER, D.L. and SLADEK, J.R., Jr. (1975)
Monoamine distribution in primate brain. I. Catecholamine containing parikarya in the brain stem of *Macaca speciosa*.
J. Comp. Neurol., 159, 289-304.
- GENTSCH, C., LICHSTEINER, M. and FEER, H. (1981)
Locomotor activity defecation score and corticosterone levels during an open-field exposure : a comparison among individually and group-housed rats and genetically selected rat lines.
Physiol. Behav., 27, 183-186.

- GERMAN, D.C. and BOWDEN, D.M. (1975)
Locus coeruleus in rhesus monkey (*Macaca mulatta*) : a combined histochemical fluorescence, Nisse and silver study.
J. Comp. Neurol., 161, 19-29.
- GEYER, M.A. (1978)
Heterogenous functions of discrete serotonergic pathways in brain.
In : USDIN E., MANDELL A.J. (Eds). *New-vistas in the biochemistry of mental disorders*, vol. 13
Marcel DEKKER Inc., NEW-YORK, p. 233-257.
- GLOWINSKI, J. and IVERSEN, L.L. (1966)
Regional studies of catecholamines in the rat brain. I. Disposition of ^3H -norepinephrine, ^3H dopamine and ^3H -dopa in various regions of the brain.
J. Neurochem., 13, 655-669.
- GOLD, R.M. (1967)
Aphagia and adipsia following unilateral and bilateral asymmetrical lesions in rats.
Physiol. Behav., 2, 211-220.
- GOLSTEIN, M., and NAKAJIMA, K. (1967)
The effects of disulfiram on catecholamine levels in the brain.
J. Pharm. Pharmacol., 157, 96-102.
- GRANT, L.D. and JARRARD, L.E. (1968)
Functional dissociation within hippocampus.
Brain Res., 10, 392-401.
- GRANT, S.J. and REDMOND, D.E., Jr. (1981)
The neuroanatomy and pharmacology of the nucleus locus coeruleus.
In "Psychopharmacology of clonidine". Edits : A.R. LISS. Inc., New-York, 5-27.
- GRAY, J.A. (1977)
Drugs effects on fear and frustration : Possible limbic site of action of minor tranquilisers.
In L.L. IVERSEN and S.H. SNYDER (Eds), *Handbook of Psychopharmacology*, vol. 8 Plenum, New-York, pp. 433-529.
- GREENBERG, D.A., U'PRICHARD, D.C. and SNYDER, S.H. (1976)
Alpha noradrenergic receptor binding in mammalian brain : Differential labeling of agonist and antagonist states.
Life Sci. 19, 69-76.
- GREENBLATT, D.J. and SCHADER, R.I. (1972)
On the psychopharmacology of beta-adrenergic blockade.
Curr. Ther. Res. 14, 615-625.
- GREENGRASS, P. and BREMNER, R. (1979)
Binding characteristics of ^3H prazosin to rat brain α -adrenergic receptors.
Eur. J. Pharm., 55, 232-236.
- GROSSMAN, S. (1975)
Role of the hypothalamus in the regulation of food and water intake.
Psychol. Rev., 82, 200-224.
- GRZANNA, R. and MOLLEVIER, M.E. (1980)
The locus coeruleus in the rat : an immunohistochemical delineation.
Neurosci., 5, 21-40.
- GUYENET, P.D. (1980)
The coeruleospical noradrenergic neurons : anatomical and electrophysiological studies in the rat.
Brain Res., 189, 121-133.

- HALL, C.S. (1934)
Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality.
J. Comp. Psychol., 18, 385-403.
- HALL, C.S. (1936)
Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity.
J. Comp. Psychol., 22, 345-352.
- HAMMOND, D. and PROUDFIT, H. (1980)
Effects of locus coeruleus lesions on morphine induced antinociception.
Brain Res., 188, 79-91.
- HEDREEN, J. and CHALMERS, J. (1972)
Neuronal degeneration in rat brain induced by 6-hydroxydopamine. A histological and biochemical study.
Brain Res., 47, 1-11.
- HEDREEN, J.C. and McGRATH, S. (1977)
Observation on labeling of neuronal cell bodies, axons and terminals after injection of horseradish peroxidase into rat brain.
J. Comp. Neurol., 176, 225-246.
- HEIKKILA, R. and COHEN, G. (1971)
Inhibition of biogenic amine uptake by hydrogen peroxide : a mechanism for toxic effects of 6-hydroxydopamine.
Science, 172, 1 257-1 258.
- HEIKKILA, R. and COHEN, G. (1972)
Further studies on the generation of hydrogen peroxide by 6-OHDA : Potentiation by ascorbic acid.
Molecular Pharmacology, 8, 241-248.
- HENDERSON, N.D. (1968)
Genetic analysis of acquisition and retention of a conditioned fear in mice.
J. Comp. Physiol. Psychol., 65, 325-330.
- HENKE, P.G., SAVOIE, R.J. and CALLAHAN, B.M. (1981)
Hippocampal deafferentation and deafferentation and gastric pathology in rats.
Brain Res. Bull., 7, 395-398.
- HOBSON, J.A., McCARLEY, R.W. and WYZINSKI, P.W. (1975)
Sleep cycle oscillation : reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups.
Science, 189, 55-58.
- HOEFKE, W. and KOBINGER, W. (1966)
Pharmakologische Wirkungen des 2-(2-6-dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorids, einer neuen, antihypertensiven substanz.
Arzneimittelforsch, 16, 1 038-1 058.
- HOFFER, B.J., SIGGINS, G.R. and BLOOM, F.E. (1971)
Studies on norepinephrine containing afferents to Purkinje cells to rat cerebellum.
II. Sensitivity of Purkinje cells to norepinephrine and related substances administered by microiontophoresis.
Brain Res., 25, 523-534.
- HÖKFELT, T., FUXE, K., GOLDSTEIN, M. and JOHANSSON, O. (1974)
Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain.
Brain Res., 66, 235-251.
- HUANG, Y.H., REDMOND, D.E., Jr. and SNYDER, D.R. (1976)
Loss of fear following bilateral lesions of the locus coeruleus in the Monkey.
Neurosci. Abstr., 2, 573.
- HUBBARD, J.E. and DICARLO, V. (1973)
Fluorescence histochemistry of monoamine containing cell bodies in the brain stem of the squirrel monkey. I. The locus coeruleus.
J. Comp. Neurol., 147, 553-556.

- HUNT, H.F. and BRADY, J.V. (1951)
Some effects of electroconvulsive shock on a conditioned emotional response ("anxiety").
J. Comp. physiol. psychol., 44, 88-98.
- ISAACSON, R.L. (1974)
The limbic system. New York. London : Plenum, 292 pp.
- IVERSEN, L.L. (1970)
Inhibition of catecholamines uptake by 6-hydroxydopamine in rat brain.
Eur. J. Pharmacol., 10, 408-410.
- JACOBOWITZ, D.M. and RICHARDSON, J.S. (1978)
Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain region.
Pharmacol. biochem. behav., 8, 515-519.
- JACOBSON, E. (1974)
Biologie des émotions, les bases théoriques de la relaxation.
Paris : Edition ESF.
- JAFFARD, R. (1978)
Mécanismes cholinergiques hippocampiques associés aux processus d'apprentissage et de mémorisation :
Etude comportementale et neurochimique sur trois lignées de souris consanguines.
Thèse doct. ès sciences, Université BORDEAUX I, 1 v., p. 290.
- JARRARD, L.E. (1973)
The hippocampus and motivation.
Psychol. bull., 79, 1-13.
- JARRARD, L.E. and BUNNELL, G.N. (1968)
Open-field behaviour of hippocampal lesioned rats and hamsters.
J. Comp. Physiol. Psychol., 66, 500-502.
- JEFFERSON, J.W. (1974)
Beta-adrenergic receptor blocking drugs in psychiatry.
Arch. Gen. Psychiat., 31, 681-691.
- JERLICZ, M., KOSTOWSKI, W., BIDZINSKI, A. and HAUPTMANN, M. (1978)
Effects of lesions in the ventral noradrenergic bundle on behavior and response to psychotropic
drugs in rats.
Pharm. biochem. behav., 9, 721-724.
- JOHNSON, C.T., OLTON, D.S., GAGE, F.H. and JENKO, P.G. (1977)
Damage to hippocampus and hippocampal-connections : effects on D.R.L. and spontaneous alternation.
J. Comp. Physiol. Psychol., 91, 508-522.
- JONES, B.E. and MOORE, R.Y. (1977)
Ascending projections of the locus coeruleus in the rat.
II. Autoradiographic study.
Brain Res., 127, 23-53.
- JONSSON, G. and SACHS, C. (1976)
Regional changes in [³H] noradrenaline uptake, catecholamines and catecholamine synthetic and catabolic
enzymes in rat brain following neonatal 6-hydroxydopamine treatment.
Med. Biol., 54, 286-297.
- JOUVET, M. (1969)
Biogenic amines and the states of sleep.
Science, 163, 32-40.
- KAMEYAMA, T., SUZUKI, M. and NABESHIMA, T. (1980)
Effects of 5-hydroxytryptamine on defecation in open-field behavior in rats.
Pharmac. biochem. behav., 12, 875-882.

- KARLI, P. (1968)
Système limbique et processus de motivation.
J. Physiol. (Paris), tome 60, suppl. 1, 3-148.
- KELLY, P.H. and IVERSEN, S.D. (1976)
Selective 6-OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons : abolition of psychostimulant-induced locomotor activity in rats.
Eur. J. Pharmac., 40, 45-56.
- KENSHALO, D.R. and ISAAC, W. (1977)
Information and arousal properties of olfaction. Physiol. Behav., 18, 1 085-1 087.
- KOBAYASHI, R.M., PALKOVITS, M., KOPIN, I.J. and JACOBOWITZ, D.M. (1974)
Biochemical mapping of noradrenergic nerves arising from the rat locus coeruleus.
Brain Res., 77, 269-279.
- KÖNIG, J.F. and KLIPPEL, R.A. (1963)
The rat brain : A stereotaxic atlas, R.E. KRIEGER, Huntington N.Y.
- KOOB, G.F., KELLEY, A.E. and MASON, S.T. (1978)
Locus coeruleus lesions : learning and extinction.
Physiol. Behav., 20, 709-716.
- KOOB, G.F., STINUS, L. and LE MOAL, M. (1981)
Hyperactivity and hypoactivity produced by lesions to the mesolimbic dopamine system.
Behav. Brain Res., 3, 341-359.
- KORF, J. (1976)
Locus coeruleus, noradrenaline metabolism and stress. In : "Catecholamines and stress".
E. USDIN KVETNANSKY : KOPIN (Eds), pp. 105-112.
- KORF, J., AGHAJANIAN, G.K. and ROTH, R.H. (1973)
Stimulation and destruction of the locus coeruleus : Opposite effects on 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulfate levels in the rat cerebral cortex.
Eur. J. Pharmacol., 21, 305-310.
- KOSTOWSKI, W. (1979)
Two noradrenergic systems in the brain and their interactions with other monoaminergic neurons.
Pol. J. Pharmacol. Pharm., 31, 425-436.
- KOSTOWSKI, W. (1982)
Brain noradrenergic neurons, their interactions and role in the action of antidepressive drugs.
Acta Physiol. Pharmac. bulg., 8, 29-37.
- KOSTOWSKI, W., CZLONKOWSKI, A., JERLICZ, M., BIDZINSKI, A. and HAUPTMANN, M. (1978)
Effects of lesions of the locus coeruleus on aggressive behavior in rats.
Physiol. Behav., 21, 695-699.
- KOSTOWSKI, W., JERLICZ, M., BIDZINSKI, A. and HAUPTMANN, M. (1977)
Behavioral effects of neuroleptics, apomorphine and amphetamine after bilateral lesions of the locus coeruleus in rats.
Pharmac. biochem. Behav., 7, 289-293.
- KOSTOWSKI, W., JERLICZ, M., BIDZINSKI, A. and HAUPTMANN, M. (1978)
Reduced analgesic effects of morphine after bilateral lesions of the locus coeruleus in rats.
Pol. J. Pharmacol. Pharm., 30, 49-53.
- KOSTOWSKI, W., JERLICZ, M., BIDZINSKI, A. and HAUPTMANN, M. (1978)
Evidence for existence of two opposite noradrenergic brain systems controlling behaviour.
Psychopharmacology, 59, 311-312.
- KOSTOWSKI, W. and PLAZNIK, A. (1978)
Facilitation of conditioned avoidance behavior in rats with lesioned ventral noradrenergic bundle.
Acta Physiol. Pol., 509, 6-29.
- KOSTOWSKI, W., SAMANIN, R., BAREGGI, S.R., VIVIANA, M., GARATTINI, S. and VALZELLI, L. (1974)
Biochemical aspects of the interaction between midbrain raphe and locus coeruleus in the rat.
Brain Res., 82, 178-182.
- KOSTRZEWA, R.M. and JACOBOWITZ, D.M. (1974)
Pharmacological actions of 6-hydroxydopamine.
Pharmacol., Rev., 24, 199-288.

- KRAÜCHI, K. (1981)
Personal communication.
- LANGER, S.Z. (1973)
The regulation of transmitter release elicited by nerve stimulation through a presynaptic feedback mechanism. I "Frontiers in catecholamine Research, edited by E. USDIN and S.H. SYNDER.
Oxford : Pergamon Press, pp. 543-549.
- LÁT, J. (1965)
The spontaneous exploratory reactions as tool for psychopharmacological studies. A contribution towards a theory of contradictory results in psychopharmacology. Pharmacology of conditioning learning and retention. In : Second int. Phar. Meeting, edited by M.Y. MIKHELM and V.G. LONGO.
Oxford : Pergamon Press, pp. 47-66.
- LAVERTY, R. and TAYLOR, K.M. (1970)
Effects of intraventricular 2, 4, 5 trihydroxyphenyl ethylamine (6-hydroxydopamine) on rat behavior and brain catecholamine metabolism.
Brit. J. Pharmacol., 40, 836-846.
- LEIBOWITZ, S.F., HAMMER and BROWN, L. (1980)
Analysis of behavioral deficits produced by lesions in the dorsal and ventral midbrain tegmentum.
Physiol. behav., 25, 829-843.
- LEITNER, D.A., POWERS, A. and HOFFMAN, H. (1980)
The neural substrate of the startle response.
Physiol. behav., 25, 291-297.
- LEITNER, D.S., POWERS, A.S., STITT, C.L. and HOFFMAN, H.S. (1981)
Midbrain reticular formation involvement in the inhibition of acoustic startle.
Physiol. behav., 26, 259-268.
- LE MOAL, M., STINUS, L., SIMON, H., TASSIN, J.P., THIERRY, A.M., BLANC, G., GLOWINSKI, J. and CARDO, B. (1977)
Behavioral effects of a lesion in the ventral mesencephalic tegmentum : evidence for involvement of A10 dopaminergic neurons.
Adv. biochem. Psychopharmac., 16, 237-245.
- LEONARD, C.M. (1969)
The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections.
Brain Res., 12, 321-343.
- LEVITT, P. and MOORE, R.Y. (1979)
Origine and organization of Brainstem catecholamine innervation in the rat.
J. Comp. neurol., 186, 505-528.
- LINDVALL, O. and BJÖRKLUND, A. (1974)
The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method.
Acta Physiol., Scand., suppl. 412, 1-48.
- LINDVALL, O. and BJÖRKLUND, A. (1978)
Organization of catecholamine neurons in the rat central nervous system.
In : Handbook of psychopharmacology vol. 9 Edited by L.I. IVERSEN, S.D. IVERSEN and SOLOMAN H. SNYDER.
Plenum 139-231.
- LINDVALL, O., BJÖRKLUND, A., NOVIN, A. and STENEVI, U. (1974)
The adrenergic innervation of the rat thalamus as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method.
J. Comp. Neurol., 154, 317-348.
- LLAMAS, A., REMESO-SUAREZ, F. and MARTININ-MORENO, E. (1975)
Projection to the gyrus prorus from the brain stem tegmentum (locus coeruleus, raphe nuclei) in the cat, demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase.
Brain Res., 89, 331-336.
- LOIZOU, L.A. (1969)
Projections of the nucleus locus coeruleus in the albino rats.
Brain Res., 15, 563-566.
- LORDEN, J., OLTMANS, G. and MARGULES, D. (1976)
Central noradrenergic neurons : Differential effects on body weight of electrolytic and 6-hydroxydopamine lesions in rats.
J. Comp. Physiol. Psychol., 90, 144-155.

- LOUGHLIN, S.E., FOOTE, S.L. and BLOOM, F.E. (1979)
Topographic organization of locus coeruleus : Efferent projections of constituent neurons.
Neurosci. abstr., 5, 342.
- LOY, R., KOZIELL, D.A., LINDSLEY, J.D. and MOORE, R.Y. (1980)
Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation.
J. Comp. Neurol., 189, 699-710.
- LUSH, I.E. (1975)
A comparison of the effect of mescaline on activity and emotional defecation in seven strain of mice.
Br. J. Pharmacol., 55, 133-139.
- LYON, M., HALPERN, M. and MINTZ, E. (1968)
The significance of the mesencephalon for coordinated feeding behavior.
Acta neurol. Scand., 44, 323-346.
- MAEDA, I. and SCHIMIZU, N. (1972)
Projections ascendantes du locus coeruleus et d'autres neurones aminergiques pontiques au niveau du prosencéphale du rat.
Brain Res., 36, 19-35.
- MAICKEL, R.P. and MILLER, F.P. (1966)
Fluorescent products formed by reaction of indole derivatives and O-Phtalaldehyde.
Anal. chem., 38, 1 937-1 938.
- MARK, A. and GEYER, Ph. D. (1981)
Effects of levonotradol on habituation of startle in rats.
J. Clin. Pharmacol., 21, 235S - 239S.
- MARKOWSKA, A. and LUKASZEWSKA, I. (1980)
Emotional reactivity after frontomedial cortical, neostriatal or hippocampal lesions in rats.
Acta Neurobiol. Exp., 40, 881-893.
- MARSHALL, J.F. (1979)
Somatosensory inattention after dopamine-depleting intracerebral 6-OHDA injections : Spontaneous recovery and pharmacological control.
Brain Res., 177, 311-324.
- MARSHALL, J.F. and GOTTHELF, T. (1979)
Sensory inattention in rats with 6-hydroxydopamine induced degeneration of ascending dopaminergic neurons : A pomorphine-induced reversal of deficits.
Exp. Neurol., 65, 398-411.
- MARSHALL, J.F. and TEITELBAUM, P. (1977)
New considerations in the neuropsychology of motivated behaviors. Pages 201-229, in L.L. IVERSEN, S.D. IVERSEN and S.H. SNYDER, Eds. *Handbook of psychopharmacology*, Plenum, New-York.
- MASON, S.T. and FIBIGER, H.C. (1977)
Altered exploratory behaviour after 6-OHDA lesion to the dorsal noradrenergic bundle.
Nature, 269, 704-705.
- MASON, S.T. and FIBIGER, H.C. (1979)
Regional topography within noradrenergic locus coeruleus as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase.
J. Comp. Neurol., 187, 703-724.
- MASON, S.T. and IVERSEN, S.D. (1979)
Theories of the dorsal bundle extinction effect.
Brain Res. Rev., 1, 107-137.
- MASON, S.T., ROBERTS, D.C.S. and FIBIGER, H.C. (1978)
Noradrenaline et neophobia.
Physiol. behav., 21, 353-361.

- MAYNERT, E.W. and LEVI, R. (1964)
Stress-induced release of brain norepinephrine and its inhibition by drugs.
J. Pharmac. Exp. Ther., 143, 90-95.
- MEDINA, M.A., GIACHETTA, A. and SHORE, P.A. (1969)
On the physiological disposition and possible mechanism of the antihypertensive action of debrisoquin.
Biochem. Pharmacol., 18, 891-901.
- MEIBACH, R.C. and SIEGAL, A. (1977)
Efferent connections of the septal area in the rat. An analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods.
Brain Res., 119, 1-20.
- MILLAN, M.H., MILLAN, M.J. and HERZ, A. (1982)
Selective destruction of the ventral noradrenergic bundle but not of the locus coeruleus elevates plasma levels of β -endorphin immunoreactivity in rats.
Neurosci. lett., 29, 269-273.
- MILNER, B. (1970)
Memory and the medial temporal regions of the brain.
In K.H. PRIBRAM, D.E. BRAADBENT (ed), *biology of memory*.
Acad. Press, New-York, p. 29-50.
- MISHRA, R.K., MARSHALL, A.M. and VARMUZA, S.L. (1980)
Supersensitivity in rat caudate nucleus : Effects of 6-hydroxydopamine on the time course of dopamine receptor and cyclic amp changes.
Brain Res., 200, 47-57.
- MISSLIN, R. and ROPARTZ, P. (1981)
Olfactory regulation of responsiveness to novelty in Mice.
Behav. neur. biol., 33, 230-236.
- MISSLIN, R., HABERKORN, E. and ROPARTZ, R. (1981)
Responses to novelty and changes in behavior across a 3-week-postoperative period in hippocampal-lesioned mice.
Physiol. behav., 27, 413-418.
- MOORE, R.Y. (1975)
Monoamine neurons innervating the hippocampal formation and septum : organization and response to injury. In : *the hippocampus, vol. 1. Structure and development* R.L. ISAACSON and K.H. PRIBRAM. Eds. Plenum, New-York, pp. 215-237.
- MOORE, R.Y. and BLOOM, F.E. (1979)
Central catecholamine neuron system : anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine system.
Ann. Rev. Neurosci., 2, 113-168.
- NAKAMURA, S. (1977)
Some electrophysiological properties of neurones of locus coeruleus.
J. Physiol. (London), 267, 641-658.
- NAKAMURA, K. and THOENEN, H. (1972)
Increased irritability : a permanent behavior change induced in the rat by intraventricular administration of 6-hydroxydopamine.
Psychopharmacologia (Berl.), 24, 359-372.
- NAKAMURA, S. and IWANA, K. (1975)
Antidromic activation of the rat locus coeruleus neurons from hippocampus cerebral and cerebellar cortices.
Brain Res., 99, 372-376.
- McNAUGHTON, N., KELLY, P.H. and GRAY, J.A. (1980)
Unilateral blockade of the dorsal ascending noradrenergic bundle and septal elicitation of hippocampal theta rhythm.
Neurosci. lett., 18, 67-72.

- NOMURA, S., WATANABE, M., UKEI, N. and TSUNEYUKI, N. (1981)
Stress and β -adrenergic receptor binding in the rat's brain.
Brain Res., 224, 199-203.
- NONNEMAN, A.J., VOIGT, J. and KOLB, B.E. (1974)
Comparisons of behavioral effects of hippocampal and prefrontal cortex lesions in the rat.
J. Comp. Physiol. Psychol., 87, 249-260.
- NYGREN, L. and OLSON, L. (1977)
A new major projection from locus coeruleus : the main source of noradrenergic nerve terminals
in the ventral and dorsal columns of the spinal cord.
Brain Res., 132, 85-93.
- O'KEEFE, J. and NADEL, L. (1978)
The hippocampus as a cognitive map.
Oxford Univ. Press Oxford.
- OLSON, L. and FUXE, K. (1971)
On the projections from the locus coeruleus noradrenalin neurons : the cerebellar innervation.
Brain Res., 28, 167-177.
- OLSON, L. and FUXE, K. (1972)
Further mapping out of central noradrenergic neuron systems : projections of the "sub-coeruleus" area.
Brain Res., 43, 289-295.
- OLTMANS, G. and LORDEN, J. (1975)
Electrolytic VS 6-hydroxydopamine lesions of a noradrenergic pathway : Effects on body weight.
Fed. Proc. 34, 373.
- OLTON, D.S., BECKER, J.T. and HANDELMANN, G.E. (1979)
Hippocampus, space and memory.
Behav. brain Sci., 2, 313-365.
- ONN-LENG CHAN and WEBSTER, R.A. (1971)
Importance of noradrenaline found in a functional pool in maintaining spontaneous locomotor
activity in rats.
Brit. J. Pharmacol., 41, 700-708.
- OSUMI, Y., OISHI, R., FUJIWARA, H. and TAKAORI, S. (1975)
Hyperdipsia induced by bilateral destruction of the locus coeruleus in rats.
Brain Res., 86, 419-427.
- PALKOVITS, M., ZABORSKY, L., FEMINGER, A., MEZEY, E., FEKETE, M.I.K., HERMAN, J.P., KANYIESKA, B. and
SZABO, D. (1980)
Noradrenergic innervation of the rat hypothalamus : experimental biochemical and electron micros-
copic studies.
Brain Res., 191, 161-171.
- PAPPAS, B.A., PETERS, D.V., SAARI, M., SOBRIAN, S.K. and MINCH, E. (1973)
Neonatal 6-hydroxydopamine sympathectomy in normotensive and spontaneously hypertensive rat.
Pharmacol. biochem. behav., 2, 381-386.
- PARKER, S.W. and FELDMAN, S.M. (1967)
Effect of mesencephalic lesions on feeding behavior in rats.
Expl. Neurol., 17, 313-326.
- PASQUIER, D.A., KEMPER, T.L., FORBES, W.B. and MORGANE, P.J. (1977)
Dorsal raphe, substantia nigra and locus coeruleus : interconnections with each other and the
neostriatum.
Brain Res. bull., 2, 323-339.
- PASQUIER, D.A. and REINOSO-SUAREZ F. (1977)
Differential efferent connections of the brain stem to the hippocampus in the cat.
Brain Res., 120, 540-548.

- PENFIELD, W. (1958)
Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone.
Arch. Neurol. Psychiat., 79, 475-497.
- PEREC, C.J., STEFANO, F.J.E. and RENDO, B.M.E. (1973)
Long lasting supersensitivity after 6-hydroxydopamine in the submaxillary gland of the rat.
J. Pharmacol. exp. Ther., 186 (2), 220-229.
- PERT, C.B., KUCHAR, M.J. and SNYDER, S.H. (1975)
Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain.
Life Sci., 16, 1 849-1 854.
- PERT, C.B., KUCHAR, M.J. and SNYDER, S.H. (1976)
Opiate receptor : autoradiographic localization in rat brain.
Proc. nat. acad. Sci. (Wash), 73, 3 729-3 733.
- PERT, C.B. and SNYDER, S.H. (1973)
Opiate receptor : demonstration in nervous tissue.
Science, 179, 1 011-1 014.
- PHILLIS, J.W. and KOSTOPOULOS, G.K. (1977)
Activation of a noradrenergic pathway from the brain stem to rat cerebral cortex.
Gen. Pharmac., 8, 207-211.
- PICKEL, V.M., JOH, T.H., REIS, D.J., LEEMAN, S.E. and MILLER, R.J. (1979)
Electron microscopic localization of substance P and enkephalin in axone terminals related to dendrites of catecholaminergic neurons.
Brain Res., 160, 387-400.
- PICKEL, V.M., SEGAL, M. and BLOOM, F.E. (1974)
A radioautographic study of the efferent pathways of the nucleus locus coeruleus.
J. Comp. Neurol., 155, 15-42.
- PICKEL, V.M., SEGAL, D.E. and BLOOM, F.E. (1974)
Axonal proliferation following lesions of cerebellar peduncles. A combined fluorescence microscopic and autoradiographic study.
J. Comp. Neurol., 155, 43-60.
- PIJENBURG, A.J.J., HONIG, W.H., VAN DER HEYDEN, J.A.M. and VAN ROSUM, J.M. (1976)
Effects of chemical stimulation of the mesolimbic dopamine system upon locomotor activity.
Eur. J. Pharmac., 35, 45-58.
- PORTER, C.C., TOTARO, J.C. and STONE, C.A. (1963)
Effect of hydroxydopamine and some other compounds on the concentration of norepinephrine in the heart of mice.
J. Pharmacol. exp. Therap., 140, 308-316.
- RANJE, C. and UNGERSTEDT, U. (1977)
High correlations between number of dopamine cells, dopamine levels and motor performance.
Brain Res., 134, 83-93.
- RATNER, S.C. (1975)
Animal's defenses : Fighting in predator-prey relations.
In : Non verbal communication of aggression.
Edited by KRAMES T. ALLOWAY, New York, Plenum, 175-190.
- REDMOND, D.E., Jr. (1977)
Alterations in the function of the nucleus locus coeruleus : A possible model for studies of anxiety : in Animal models, in Psychiatry and Neurology, edited by I. HANIN and F. USDIN, p. 293-305. Pergamon Press, Oxford, New-York.
- REDMOND, D.E., Jr. (1979)
New and old evidence for the involvement of a brain norepinephrine system in anxiety. In W.E. FANN et al. (Eds), Phenomenology and treatment of anxiety, Spectrum, New-York.

- REDMOND, D.E., Jr. and HUANG, Y.H. (1979)
New evidence for a locus coeruleus norepinephrine connection with anxiety.
Life Sci., 25, 2 149-2 162.
- REDMOND, D.E., Jr., HUANG, Y.H. and SNYDER, D.R. (1976)
Behavioral changes following lesions of the locus coeruleus in *Macaca arctoides*.
Neurosci. Abstr., 1, 472.
- REIS, D.J. and DOBA, N. (1974)
The central nervous system and neurogenic hypertension.
Progr. cardio. vasc. Dis., 17, 51-71.
- RICHARDS, J.G. (1971)
Ultra-structural effects of 6-hydroxydopamine on catecholamines containing neurons in the rat brain.
In : T. MALMFORS et H. THOENEN Eds. 6-hydroxydopamine and catecholamine neurons, North-Holland. Publ. Amsterdam, p. 159.
- RITTER, S. and RITTER, R.C. (1977)
Protection against stress induced brain norepinephrine depletion after repeated 2-deoxy-D-glucose administration.
Brain Res., 127, 179-184.
- RITTER, S. and STEIN, L. (1974)
Self-stimulation in the mesencephalic trajectory of the ventral noradrenergic bundle.
Brain Res., 81, 145-157.
- ROBERTS, D.C.S., MCCAUGHNAN, J.A. and FIBIGER, H.C., Jr. (1979)
Behavioural effects of 6-hydroxydopamine induced depletion of spinal noradrenaline.
Can. J. Physiol. Pharmacol., 57, 1 223-1 229.
- ROBERTS, D., ZIS, A. and FIBIGER, H. (1975)
Ascending catecholamine pathways and amphetamine induced locomotor activity : importance of dopamine and apparent non-involvement of norepinephrine.
Brain Res., 93, 441-454.
- ROBINSON, R.G. and STITT, T.G. (1981)
Intracortical-6 hydroxydopamine induces an asymmetrical behavioral response in the rat.
Brain Res., 213, 387-395.
- ROIZEN, M.F., KOBAYASHI, R.M., MUTH, E.A. and JACOBOWITZ, D.M. (1976)
Biochemical mapping of noradrenergic projections of axons in the dorsal noradrenergic bundle.
Brain Res., 104, 384-389.
- ROSECRANS, J.A. (1970)
Brain serotonin and pituitary adrenal function in rats of different emotionalities.
Archs. int. Pharmacodyn., 187, 349-366.
- ROUOT, B.R. and SNYDER, S.H. (1979)
³H]-Para-amino-clonidine : a novel ligand which binds with high affinity to α -adrenergic receptors.
Life Sci., 25, 769-774.
- ROSS, R.A. and REIS, D.J. (1974)
Effects of lesions of locus coeruleus on regional distribution of dopamine- β -hydroxylase activity in rat brain.
Brain Res., 73, 161-166.
- RUSSELL, G.V. (1955)
The nucleus locus coeruleus (dorsolateralis tegmenti).
Tex. Rep. biol. Med., 13, 939-988.
- SACHS, C. and JONSSON, G. (1975)
Commentary : Mechanisms of action of 6-hydroxydopamine.
Biochem. Pharmacol., 24, 1-8.

- SAPER, C.B., SWANSON, L.W. and COWAN, W.M. (1976)
The efferent connections of the ventro-medial nucleus of the hypothalamus in the rat.
J. Comp. Neurol., 167, 409-442.
- SARAN, R.K., SAHUJA, R.C., GUPTA, N.N., HASAN, M., BHARGAVA, K.P., SHANKER, K. and KISHOR, K. (1978)
3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in cerebrospinal fluid and vanillylmandelic acid in urine of humans with hypertension.
Science, 200, 317-318.
- SASA, M., MUNEKIYO, K., OSUMI, Y. and TAKAORI, S. (1977)
Attenuation of morphine analgesia in rats with lesions of the locus coeruleus and dorsal raphe nucleus.
Eur. J. Pharmacol., 42, 53-62.
- SATOH, K., TOHYAMA, M., YAMAMOTO, K., SAKUMOTO, T. and SCHIMIZU, N. (1977)
Noradrénaline innervation of the spinal cord studied by the horseradish peroxidase method combined with monoamine-oxidase staining.
Brain Res., 30, 175-186.
- SAWCHENKO, P.E. and SWANSON, L.W. (1981)
Central noradrenergic pathways for the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic responses.
Science, 214, 685-687.
- SCHILDKRAUT, J.J. (1965)
The catecholamine hypothesis of affective disorders : a review of supporting evidence.
Amer. J. Psychiat., 122, 509-522.
- SCHILDKRAUT, J.J. and KETY, S.S. (1967)
Biogenic amines and emotion.
Science, 156, 21-30.
- SCHIMIZU, N. and IMAMOTO, K. (1970)
Fine structure of the locus coeruleus in the rat.
Arch. histol. Jap., 31, 229.
- SEGAL, M. (1978)
A correlation between hippocampal responses to interhemispheric stimulation hippocampal slow rhythmic activity and behavior.
Electroencephalogr. clin. Neurophysiol., 45, 409-411.
- SEGAL, M. (1980)
The noradrenergic innervation of the hippocampus.
Ret. Form. Rev., Edited by HOBSON M. BRAZIER, Raven Press, New-York.
- SEGAL, M. and BLOOM, F.E. (1974a)
The action of norepinephrine in the rat hippocampus. I. Iontophoretic studies.
Brain Res., 72, 79-97.
- SEGAL, M. and BLOOM, F.E. (1974b)
The action of norepinephrine in the rat hippocampus. II. Activation of the input pathway.
Brain Res., 72, 99-114.
- SEGAL, M. and BLOOM, F.E. (1976)
The action of norepinephrine in the rat hippocampus. III. Hippocampal cellular responses to locus coeruleus stimulation in the awake rat.
Brain Res., 107, 499-511.
- SEGAL, M. and BLOOM, F.E. (1975)
The action of norepinephrine in rat hippocampus. IV. The effects of locus coeruleus stimulation on evoked hippocampal unit activity.
Brain Res., 107, 513-525.

- SEGAL, M. and LANDIS, S.C. (1974)
Afferents to the hippocampus of the rat studied with the method of retrograde transport of horseradish peroxidase.
Brain Res., 78, 1-15.
- SEGAL, M., PICKEL, V. and BLOOM, F.E. (1973)
The projections of the nucleus locus coeruleus. An autoradiographic study.
Life Sci., 13, 817-821.
- SEGAL, M. and SANDBERG, D. (1977)
Analgesia produced by electrical stimulation of catecholamine nuclei in the rat brain.
Brain Res., 123, 369-372.
- SESSIONS, G.R., KANT, G.J. and KOOB, G.F. (1976)
Locus coeruleus lesions and learning in the rat.
Physiol. behav., 17, 853-859.
- SIEGAL, A. and FLYNN, J.P. (1968)
Differential effects of electrical stimulation and lesions of the hippocampus and adjacent regions upon attack behavior in cats.
Brain Res., 7, 252-267.
- SIEGAL, A. and TASSONI, J.P. (1971)
Differential efferent projections of the lateral and medial septal nuclei to the hippocampus in the cat.
Brain behav. Evolut., 4, 201-219.
- SIMMONDS, M.A. and URETSKY, N.J. (1970)
Central effects of 6-hydroxydopamine on the body temperature of the rat.
Brit. J. Pharmacol., 40, 630-638.
- SKOLNICK, P., STALVEY, L.P., DALY, J.W., HOYLER, E. and DAVIS, J.N. (1978)
Binding of α - and β -adrenergic ligands to cerebral cortical membranes: Effect of 6-hydroxydopamine treatment and relationship to the responsiveness of cyclic amp-generating systems in two rat strains.
Eur. J. Pharmacol., 47, 201-210.
- SLATER, J., BLIZARD, D.A. and POHORECKY, L.A. (1977)
Central and peripheral norepinephrine metabolism in rat strains selectively bred for differences in response to stress.
Pharmac. biochem. behav., 6, 511-520.
- SLATER, P. and BLUNDELL, C. (1978)
The effects of a permanent and selective depletion of brain catecholamines on the antinociceptive action of morphine.
Naunyn's Schmiedeberg's arch. exp. bul. Pharmak., 305, 227-232.
- SNIDER, R.S. (1975)
A cerebellar-coeruleus pathway.
Brain Res., 88, 59-67.
- SNYDER, D.W. and REIS, D.J. (1975)
Sudden death following bilateral lesions of nucleus locus coeruleus.
Neurosci. abstr., 1, 425.
- SOKOLOV, E.N. (1966)
Neuronal mechanisms of the orienting reflex. In: Orienting reflex, alertness and attention, XVIII Int. Congr. Psychol., MOSCOU.
- SOLANO-FLORES, L.P., AGUILAR-BATURONI, H.V. and GUEVARA-AGUILAR, R. (1980)
Locus coeruleus influences upon the olfactory tubercle.
Brain Res. bull., 5, 383-389.
- SOLANO-FLORES, L.P., AGUILAR-BATURONI, H.U. and GUEVARA-AGUILAR, R. (1981)
Olfactory tubercle's different neural elements activated by locus coeruleus.
Brain Res. bull., 7, 655-660.

- SORENSEN, C.A. and ELLISON, G.D. (1973)
Non linear changes in activity and emotional reactivity scores following central noradrenergic lesions in rats.
Psychopharmacology, 32, 313-325.
- SOUBRIÉ, P. and BOISSIER, J.R. (1972)
Redressements et comportement exploratoire chez le rat.
C.R. Acad. Sci., PARIS, t. 274, p. 2 534-2 536.
- STARKE, K. and ALTMANN, K.P. (1973)
Inhibition of adrenergic neurotransmission by clonidine : An action on prejunctional alpha-receptors.
Neuropharmacology, 12, 339-347.
- STEIN, L. (1967)
Psychopharmacological substrates of mental depression. In : S. GARATTINI and M. DUKES (Eds) : Proc. 1st Int. Symp. : antidepressant drugs. Excerpta Medica.
- STINUS, L. (1976)
Rôle des systèmes catécholaminergiques centraux dans le comportement d'autostimulation de l'aire tegmentale ventrale et de l'hypothalamus latéral chez le rat.
Analyse pharmacologique et neurochimique.
Thèse Doct. ès Sciences, Univ. BORDEAUX I, 1 vol., p. 207.
- STONE, C.A., PORTER, C.C., STAVOROSKI, J.M., LUDDEN, C.T. and TOTARO, T.H. (1964)
Antagonism of certain effects of catecholamine depleting agents by anti-depressant and related drugs.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 144, 196-204.
- STORM-MATHISEN, J. and GULDBERG, H.C. (1974)
5-hydroxytryptamine and noradrenaline in the hippocampal region : Effect of transection of efferent pathways on endogenous levels, high affinity uptake and some transmitter related enzymes.
J. Neurochem., 22, 7 983-8 003.
- STRICKER, E.M. and ZIGMOND, M.J. (1976)
Recovery of function after damage to central catecholamine containing neurons : A neurochemical model for the lateral hypothalamic syndrome. Pages 121-188 in J.M. SPRAGUE and A.N. EPSTEIN Eds, Progress in Psychobiology and Physiological Psychology. Academic Press, New-York.
- SUDAKOV, K.V., ANOKHINA, I.P., BELOVA, T.I., BOLYAKIN, V.I., IVANOVA, T.M., SKOTZELYAS, Y.G. and YUMATOV, E.A. (1980)
Catecholamine content in brain of rats with different resistance to emotional stress.
Elsevier North Holland - USDIN (KVETNANSKY) KOPIN (Eds). Catecholamines and stress : Recent advances pp. 75-78.
- SWANSON, L.W. (1976)
A cytoarchitectonic, Golgi and immunohistochemical study in the albino rat.
Brain Res., 110, 39-56.
- SWANSON, L.W. (1978)
The anatomical organization of septohippocampal projections. In : Functions of the septo hippocampal system, CIBA foundation symposium. AMSTERDAM. Elsevier, Excerpta Medica. North-Holland, 1978.
- SWANSON, L.W. and COWAN, W.M. (1977)
An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat.
J. Comp. Neurol., 172, 49-84.
- SWANSON, L.W. and HARTMAN, B.K. (1975)
The central adrenergic system : an immunofluorescent study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat using dopamine β -hydroxylases as a marker.
J. Comp. Neurol., 163, 467-506.
- TASSIN, J.P., HERVÉ, D., BLANC, G. and GLOWINSKI, J. (1980)
Differential effects of a two minute open-field session on dopamine utilization in the frontal cortices of Balb/C and C57BL/6 Mice.
Neurosci. Lett., 17, 67-71.

- TAYLOR, K.M. and LAVERTY, R. (1972)
The effects of drugs on the behavioral actions of intraventricular 6-hydroxydopamine.
Eur. J. Pharmacol., 17, 16-24.
- THOENEN, H. and TRANZER, J.P. (1968)
Chemical sympathectomy selective destruction of adrenergic nerve ending by 6-hydroxydopamine arch.
Pharmacol. exp. Pathol., 261, 271-288.
- TIFFANY, P.B., MOLLENAUER, S., PLOTNIK, R. and WHITE, M. (1979)
Olfactory bulbectomy emotional behavior and defense responses in the rat.
Physiol. Behav., 22, 311-317.
- TORRELLAS, A., GUAZA, C., BORRELL, J. and BORRELL, S. (1980)
Adrenal hormones and brain catecholamines responses to morning and afternoon immobilization stress in rats.
Physiol. Behav., 26, 129-133.
- TRANZER, J.P. and THOENEN, H. (1968)
An electron-microscopic study of selective acute degeneration of sympathetic nerve terminals after administration of 6-hydroxydopamine.
Experientia, 24, 155-156.
- TRENDELENBURG, U. (1966)
Mechanisms of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines.
Pharmacol. Rev., 18, 629-640.
- TURNER, P. (1979)
Central nervous actions of β -adrenoceptor blocking drugs in man.
TIPS, 1, 49-51.
- UNGERSTEDT, U. (1968)
6-hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons.
Eur. J. Pharmacol., 5, 107-110.
- UNGERSTEDT, U. (1971)
Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain.
Acta Physiol. Scand., suppl. 367, 1-48.
- UNGERSTEDT, U. (1971)
Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system.
Acta Physiol. Scand., suppl. 367, 95-121.
- UNGERSTEDT, U. (1974)
Brain dopamine nervous and behavior. Pages 695-703.
In F.O. SCHMITT and F.G. WORDEN. Eds the Neurosciences : Third Study Program. MIT. Press Cambridge, Mass.
- U'PRICHARD, D.C., GREENBERG, D.A. and SNYDER, S.H. (1977)
Binding characteristics of radiolabeled agonists and antagonists at central nervous system alpha noradrenergic receptors.
Mol. Phar., 13, 445-473.
- U'PRICHARD, D., REISINE, T.E., MASON, S.T., FIBIGER, H.C. and YAMAMURA, H. (1980)
Modulation of rat brain α - and β - adrenergic receptor population by lesion of the dorsal noradrenergic bundle.
Brain Res. 187, 143-154.
- URETSKY, N.J. and IVERSEN, L.L. (1969)
Effects of 6-hydroxydopamine on noradrenaline containing neurons in the rat brain.
Nature (London), 221, 557-559.
- URETSKY, N.J. and IVERSEN, L.L. (1970)
Effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurones in rat brain.
J. Neurochem., 17, 269.

- VALDES, F., FANELLI, R.J. and McNAMARA, J.O. (1981)
Barbiturate and Gaba receptors coupled to benzodiazepine receptors in rat hippocampal formation :
A radiohistochemical study.
Life Sci., 29, 1 895-1 900.
- VELLEY, L., CARDO, B. and KEMPF, E. (1981)
Amélioration des performances lors d'un apprentissage quatre semaines après stimulation du locus
coeruleus chez le rat : absence d'effet de la lésion du faisceau noradrénergique dorsal.
C.R. Acad. Sc. Paris, t. 292, pp. 943-949.
- VERLEYE, M. (1980)
Contribution méthodologique à l'étude de la réactivité émotionnelle au moyen de lésions neurochimiques
par la 6-OHDA chez le rat.
Diplôme d'études approfondies de Physiol. nerveuse et musculaire, 1 vol., p. 39.
- VERSTEEG, D.H.G., GUGTEN, J.V., DE JONG, W. and PALKOVITS, M. (1976)
Regional concentration of noradrenaline and dopamine in rat brain.
Brain Res., 113, 563-574.
- VETULANI, J. and REICHENBERG, K. (1972)
Asymmetric behavioral and biochemical effects of unilateral injections of 6-hydroxydopamine into
the lateral brain ventricle of the rat.
Eur. J. Pharmacol., 19, 231-238.
- VETULANI, J., REICHENBERG, K., WISZNIOWSKA, G. and MARCHAJ, J. (1977)
Short and long term effects of intraventricular 6-hydroxydopamine in rats pretreated with a monoamine
oxidase inhibitor.
Pol. J. Pharmacol. Pharma., 29, 645-656.
- VINOGRADOVA, O.S. (1966)
Investigation of habituation in single neurons of different brain structures with special reference
to the hippocampus. In : Orienting reflex, alertness and attention, XVIII Int. Congr. Psychol., MOSCOU.
- VINOGRADOVA, O.S. (1970)
Registration of information and the limbic system. In short-term changes in Neural activity and
behaviour. Ed. G. HORN. Z.A. HINOLE, pp. 95-140, London - Cambridge.
- VINOGRADOVA, O.S. (1975)
Functional organization of the limbic system in the process of registration of information : Facts
and hypotheses. Vol. 2. Neurophysiol. and behav., New-York, plenum, pp. 3-70.
- VOLICER, V. and BIAGIONI, T.M. (1982)
Presence of two benzodiazepine binding sites in the rat hippocampus.
J. Neurochem., 38, 591-593.
- WARD, D.G. and GUNN, C.G. (1976)
Locus coeruleus complex : Elicitation of a pressor response and a brain stem region necessary for
its occurrence.
Brain Res., 107, 401-406.
- WEISS, J.M., BAILEY, W.H., POHORECKY, A., KORZENIOWSKI, D. and GILLIONE, G. (1980)
Stress induced depression of motor activity correlates with regional changes in brain norepinephrine
but not in dopamine.
Neurochem. Res., 5, 9-22.
- WEISS, J.M., GLAZER, H.I., POHORECKY, L.A., BRICK, J. and MILLER, N.E. (1975)
Effects of chronic exposure to stressors on avoidance behavior and on brain norepinephrine.
Psychosom. med., 37, 522-534.
- WESTLUND, K.N., BOWKER, R.M., ZIEGLER, M.G. and COULTER, J.D. (1981)
Origins of spinal noradrenergic pathways demonstrated by retrograde transport of antibody to dopamine
 β hydroxylase.
Neurosci. lett., 25, 243-249.

- WHIMBEY, A. and DENENBERG, V. (1967)
Two independent behavioral dimensions in open-field performance.
J. Comp. physiol. Psychol., 63, 500-504.
- WILCOCK, J. and BROADHURST, P.L. (1967)
Strain differences in emotionality : Open-field and conditioned avoidance behavior in the rat.
J. comp. physiol. Psychol., 63, 335-338.
- WOLF, G. (1971)
Elementary histology for neuropsychologists. In MYERS, R.D., *Methods in Psychobiology*, Academic Press, London, vol. 1, 281-299.
- WOODS, B.T., SCHOENE, W. and KNEISLEY, L. (1982)
Are hippocampal lesions sufficient to cause lasting amnesia ?
J. Neurol. Neurosur. Psych., 45, 243-247.
- YAMAMURA, H.I. and SNYDER, S.H. (1974)
Muscarinic cholinergic binding in rat brain.
Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 71, 1 725-1 729.
- YOUNG, R.C., ERVIN, N.G. and SMITH, G.P. (1976)
Abnormal Open-field behavior after antérolateral hypothalamic injection of 6-hydroxydopamine.
Pharmacol. biochem. behav., 5, 656-570.
- ZIGMOND, M.J. and STRICKER, E.M. (1975)
Compensatory changes after intraventricular administration of 6-hydroxydopamine : a neurochemical model for recovery of function. In : *Chemical tools in catecholamine. Research*, vol. 1, Eds G. JONSSON, T. MALMFORS and E.H. SACHS, 319-326.
- ZIGMOND, M.J. and STRICKER, E.M. (1980)
Supersensitivity after intraventricular 6-hydroxydopamine : Relation to dopamine depletion.
Experientia, 36, 436-437.
- ZIS, A.P. and FIBIGER, H.C. (1975)
Functional evidence for postsynaptic supersensitivity of central noradrenergic receptors after denervation.
Nature, 256, 659-661.

