

Avis de Soutenance

Madame Maya WILLIAMS

Biologie-Santé - Spécialité Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Etude du réseau impliquant le noyau subthalamique dans différentes mesures de la motivation chez le rat

dirigés par Madame Christelle BAUNEZ et Monsieur Mickael DEGOULET

Soutenance prévue le **lundi 16 décembre 2024** à 13h00

Lieu : Faculté des sciences médicales et paramédicales Aix-Marseille Université 27 bd Jean Moulin -
13005 Marseille

Salle : de thèse n°1

Composition du jury proposé

Mme Christelle BAUNEZ	CNRS, AMU	Directrice de thèse
M. Mickaël DEGOULET	CNRS, AMU	Co-directeur de thèse
Mme Stéphanie DAUMAS	Sorbonne Université	Président
Mme Florence VORSPAN	Hôpital Fernand-Widal AP-HP	Examinatrice
Mme Åsa MACKENZIE	Lund Univerisity	Rapporteure
Mme Véronique COIZET	INSERM, Université Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences	Rapporteure

Mots-clés : ganglions de la base, motivation, nourriture, optogénétique, activité calcique, comportement,

Résumé :

Le noyau subthalamique (NST), noyau des ganglions de la base, est la cible du traitement de la maladie de Parkinson par stimulation cérébrale profonde (SCP). Les travaux de notre laboratoire ont montré que l'inactivation du NST, par lésion ou SCP, réduit la motivation pour la cocaïne tout en augmentant celle pour le sucre. La modulation du NST peut empêcher les caractéristiques de l'addiction, telles que la perte de contrôle sur la consommation et la recherche compulsive de drogue. Ces résultats ont mis en évidence le rôle du NST dans les processus motivationnels et ont conforté notre suggestion de SCP du NST comme traitement chirurgical de l'addiction. Le projet de cette thèse est de clarifier le rôle du NST et d'identifier lequel de ses réseaux neuronaux est impliqué dans les comportements motivés. L'inhibition du NST réduisant la prise de drogue et les réponses affectives, il est possible que le NST soit impliqué dans le « liking », le « wanting » ou les 2. Il a été rapporté que certains patients Parkinsoniens peuvent s'auto-stimuler par SCP, ce qui questionne le rôle du NST dans l'auto-stimulation intracrânienne (ICSS). La première partie de cette

thèse a donc étudié si la stimulation du NST pouvait générer de l'ICSS. Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé la SCP électrique et l'optogénétique. Des rats implantés avec des électrodes dans le NST pouvaient s'auto-administrer une stimulation à trois fréquences différentes (8, 30, 130 Hz). Parallèlement, d'autres rats infectés par des opsines excitatrices, inhibitrices ou de contrôle dans le NST pouvaient s'auto-administrer des impulsions lumineuses. Les résultats ont montré que la SCP du NST à 130 Hz et l'inhibition optogénétique augmentaient l'ICSS, ce qui suggère que le NST doit être inhibé pour générer l'ICSS qui peut être liée au plaisir mais aussi à l'aspect renforçant des récompenses. Ces effets liés à la récompense ne sont pas limités au NST. La dernière partie de cette thèse visait donc à identifier le réseau cérébral impliqué. Le NST reçoit des projections corticales directes (voie hyperdirecte), dont il faut comprendre le rôle dans les effets motivationnels des manipulations du NST. Nous avons utilisé l'imagerie calcique (photométrie par fibre) pour observer la dynamique d'activité de cette voie pendant un test de motivation pour le sucre. Un protocole de Ratio Progressif (PR) a été utilisé pour mesurer la motivation à produire un effort pour obtenir le sucre. Les cortex infralimbique (IL), prélimbique (PL) et cingulaire antérieur (ACg) ont été ciblés par un virus GECI (Genetically Encoded Calcium Indicator) dépendant de la Cre, tandis que Cav2-Cre a été injecté dans le NST pour un marquage rétrograde. Des fibres optiques ont été implantées au-dessus du NST, enregistrant l'activité calcique dans les terminaisons cortico-NST pendant le comportement. Les résultats montrent une activité différentielle entre les voies hyperdirectes. Les voies IL-NST et ACg-NST montrent une activité accrue à l'obtention de la récompense dans le PR. Par contre, l'activité des neurones du NST montre une augmentation des signaux calciques pendant la consommation de la récompense. Ces résultats suggèrent que les voies hyperdirectes issues de l'IL et du ACg sont impliquées dans le comportement de recherche de récompense, tandis que le NST est plus engagé dans la consommation de la récompense et l'évaluation de sa valeur incitative. Dans une dernière expérience, les voies IL-NST, ACg-NST et PL-NST ont été sélectivement inhibées à l'aide de l'optogénétique pendant la tâche de PR. L'inhibition de chaque voie hyperdirecte a diminué la motivation pour le sucre. Dans l'ensemble, ces résultats mettent en évidence les rôles critiques et distincts du NST et de la voie hyperdirecte dans la motivation et la consommation de récompense. Ils apportent des preuves supplémentaires que la manipulation du NST peut être une stratégie prometteuse pour traiter l'addiction.

LE DOYEN

Georges LEONETTI