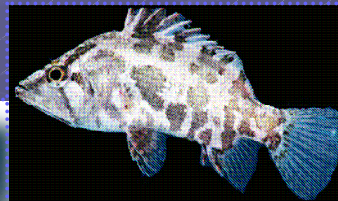


Unité de Biologie du Comportement

Prof. Pascal PONCIN

Département des Sciences et Gestion de l'Environnement
Faculté des Sciences - UNIVERSITE DE LIEGE, Belgique



Comportements de fuite,
d'évitement conditionné et
conflits de motivations
chez le zebrafish

Nouvelles perspectives pour
l'approche translationnelle des
troubles anxieux ?

**Marc YLIEFF, PhD (FS & FAPSE) - Laurie JACQUET (FAPSE)
& Patrick ANSELME, PhD (FAPSE)**

En préambule (I/3):

La « psychologie des poissons » ... c'est pas si nouveau que ça !

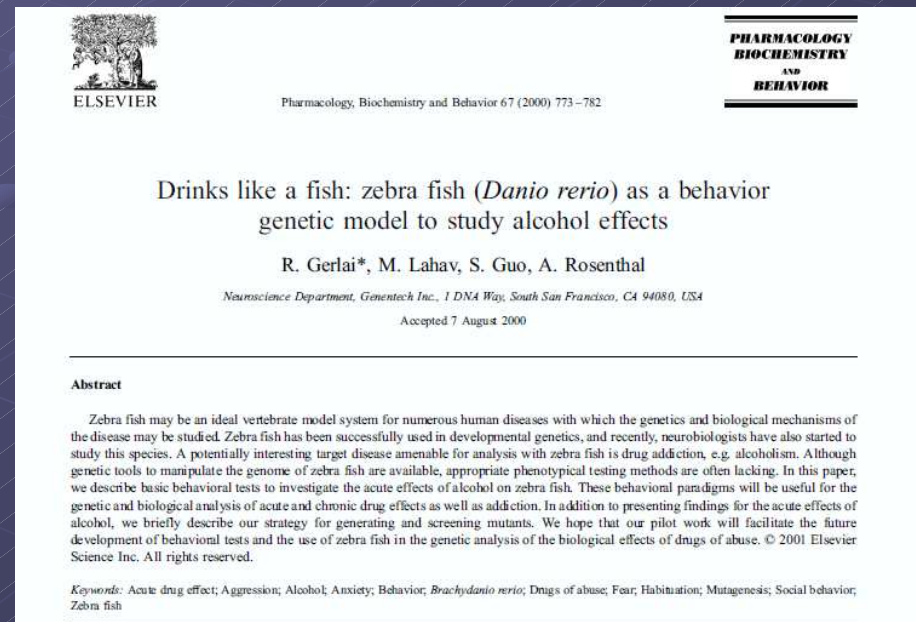
1 ères Recherches conséquentes en Psychologie comparative de l'apprentissage il y a PLUS de 50 ans : voir les travaux de BITTERMAN

Horner, J.L., Longo, N., & Bitterman, M.E. (1961). A shuttle box for fish and a control circuit of general applicability. American Journal of Psychology 74, 114-120

MAIS, il y a seulement 10 ans que les Neurosciences comportementales s'intéressent intensivement à notre *Danio rerio* (ZF)

**Un papier bien connu ... parfois plus pour son titre que pour son contenu (;-) !
marque le début de cette belle collaboration ...
arrosée pour l'occasion !**

« *Drinks like a fish* » = « Boire comme un trou »



En préambule (IIa/3):

Mais au fait ... c'est quoi l'approche ou la recherche translationnelle ?

Pour faire bref ... quelques définitions d'ici et d'ailleurs:

Cette approche ou cette discipline en plein essor vise à combler la différence qui existe entre les connaissances académiques, qui sont exponentielles, et les applications thérapeutiques, qui progressent, certes, mais plus lentement.

En d'autres mots, c'est ce chaînon manquant souvent entre la recherche fondamentale et la recherche clinique

Plus précisément,
La recherche translationnelle correspond à la mise en application médicale des résultats scientifiques de la recherche fondamentale. Elle est un intermédiaire entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.

En préambule (I Ib/3):

*Mieux que de belles définitions ... un exemple concret avec cette SYNERGIE toute ... proche !
(certaines et certains se reconnaîtront ;-) !)*



The slide features a header with the word 'Recherche' in a large, semi-transparent font. Below it is a navigation bar with five colored tabs: 'Recherche' (green), 'Plates-formes technologiques' (blue), 'Transfert technologique' (orange), 'Entreprises' (pink), and 'Formations' (purple). The main content area is dark green and contains the following text and logos:

Recherche translationnelle

Les recherches menées au GIGA-R concernent les sciences de la vie et visent à mieux comprendre la structure et le fonctionnement de l'être vivant. Comme de nombreux chercheurs du GIGA-R proviennent de facultés où l'on étudie les sciences de la santé (faculté de médecine et faculté de médecine vétérinaire), de nombreux travaux sont aussi consacrés à des dysfonctionnements du vivant, c'est-à-dire à des maladies. Ces recherches améliorent le niveau des connaissances, mais on doit espérer qu'elles peuvent contribuer à mieux comprendre les maladies et dès lors à mieux les dépister, les diagnostiquer, les traiter. Cette traduction des résultats de la recherche fondamentale vers la pratique médicale a souvent été le fruit du hasard ; c'est ainsi que de nombreux progrès ont été réalisés en médecine. Les défis de la médecine d'aujourd'hui sont de plus en plus exigeants, car on se rend compte que ce n'est plus par le hasard et/ou par empirisme, qu'à titre d'exemple, on continuera à progresser dans le traitement des leucémies : il faut s'efforcer de mieux comprendre ces maladies et sur la base des nouvelles informations obtenues, imaginer de nouveaux traitements ; cette démarche de traduction des découvertes de la recherche fondamentale en avancées au profit des malades est dénommée aujourd'hui « recherche translationnelle ».

On s'attend évidemment à ce que à Liège, vu la proximité entre le GIGA-R et le CHU, cette recherche translationnelle soit très active.

En préambule (IIIa/3):

OK ... J'ai compris: des poissons qui pensent, qui boivent comme des trous et qui en plus font des transactions ?

Mais alors ... Pourquoi STRESSER et QUID des Troubles Anxieux ?

Plus sérieusement, les T.A. sont les troubles psychiatriques les plus fréquents en occident !



En effet, si l'anxiété, peur chronique en l'absence de toute menace directe peut être adaptative (↑ motivation) ... dans d'autres cas c'est extrême et perturbe le fonctionnement quotidien de l'individu >>> T.A.

Les T.A. sont souvent résistants pour certaines formes aux différentes thérapies (pharmacologiques et psychologiques)

La biologie comportementale de la peur, des états de stress, de l'anxiété et des troubles associés sont encore assez mal compris d'un point de vue intégratif (« psycho-neuro-comportemental »)

En préambule (IIIb/3):

Les 5 formes de troubles anxieux (d'après le DSM-IV et Pinel, 2007):

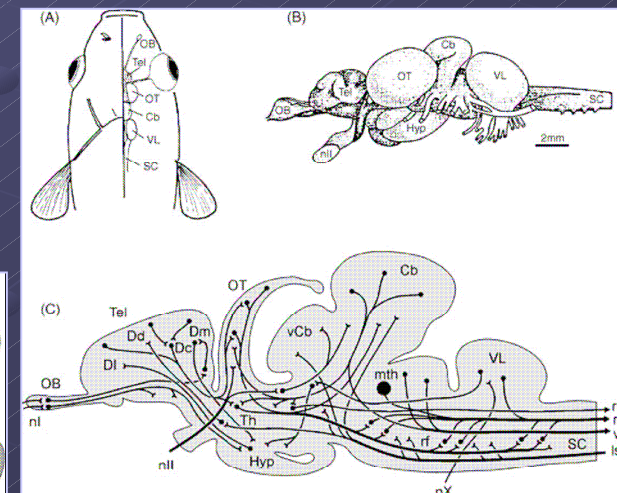
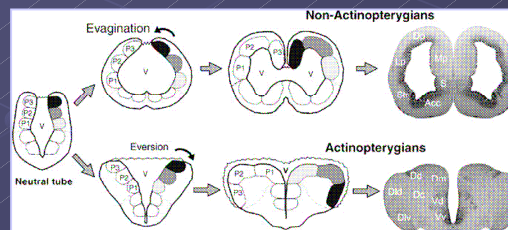
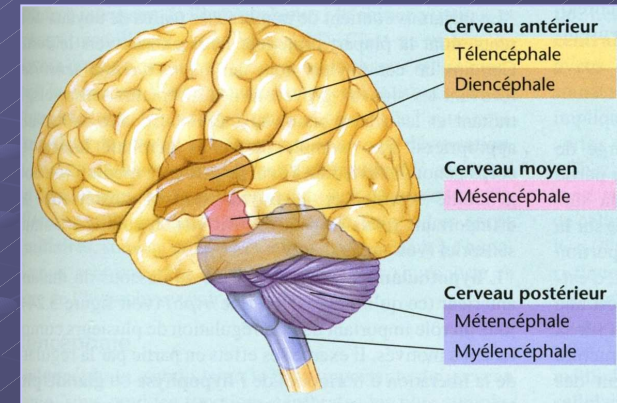
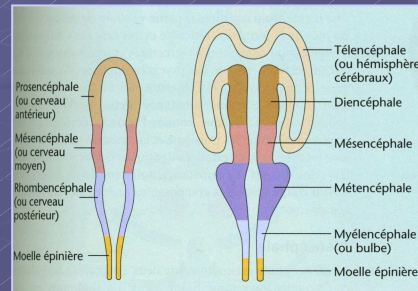
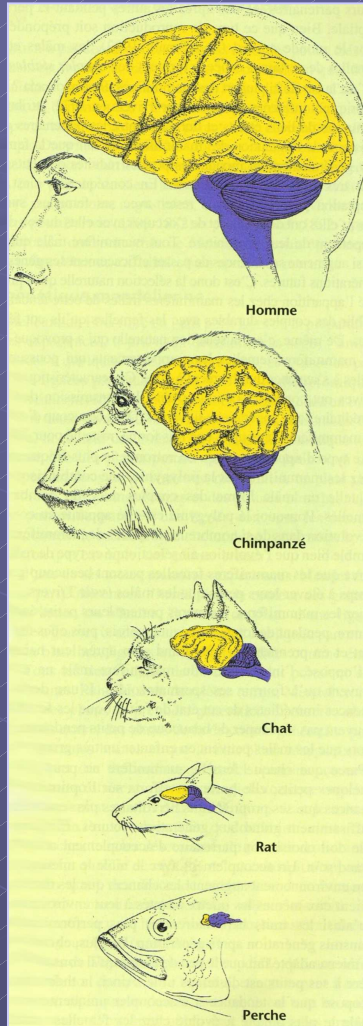
Rem: ne pas confondre ceux-ci avec les troubles de l'humeur comme la dépression

- 1.- **Trouble anxieux généralisé**: stress et sentiments extrêmes d'anxiété sans événement déclencheur précis.
- 2.- **Trouble phobique**: symptômes identiques au T.A. 1 mais déclenchés par un objet ou une situation particulière (peur des serpents, des oiseaux, de la foule ou agoraphobie).
- 3.- **Trouble panique**: attaques brutales de peur intense accompagnées de symptômes sévères de stress (sensation d'étouffer, etc.).
- 4.- **Trouble obsessionnel compulsif (ou TOC)**: survenue fréquente, récurrente et incontrôlable de pensées anxiogènes (obsessions) et de compulsions (actes impulsifs, rituels) permettant de dissiper pour un temps seulement l'anxiété associée aux pensées obsessionnelles.
- 5.- **Trouble de stress post-traumatique**: détresse psychologique persistante consécutive à l'exposition à un stress important (accident grave, agression physique, terrorisme, etc.)

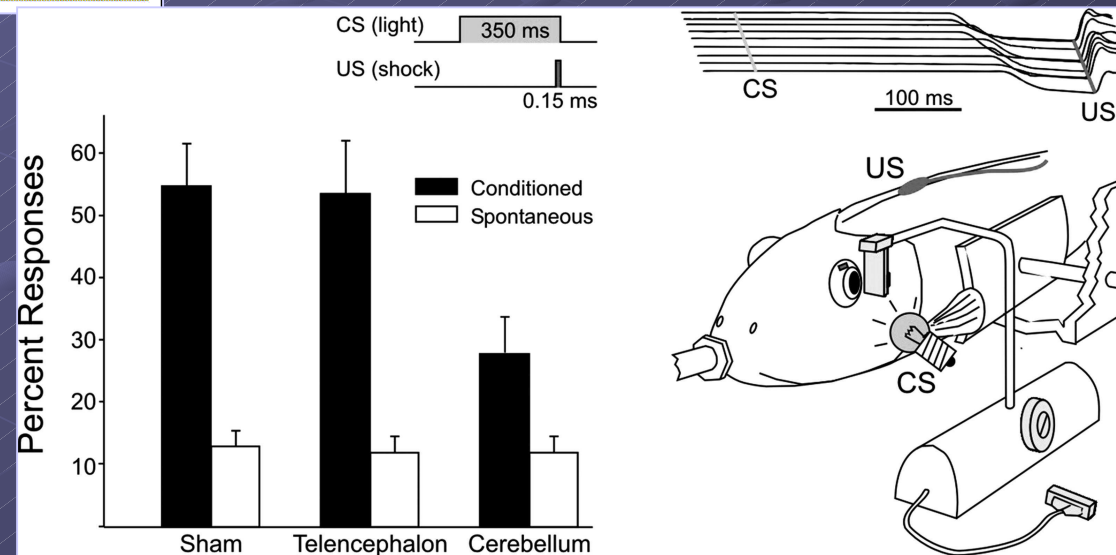
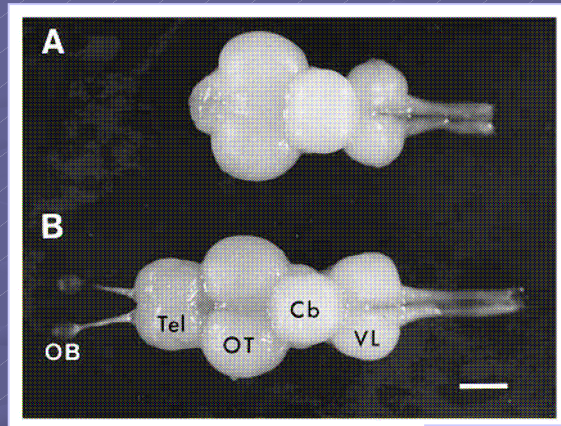
Dans le vif du sujet ... nous allons aborder les points suivants:

- A.- Pertinence du « modèle poisson » en « Neurosciences biomédicales » :**
(neuroanatomie, aspects fonctionnels du comportement)
- B.- Le ZebraFish (ZF) en Neurosciences comportementales (et cognitives):**
(approches classiques basées sur les tests rongeurs réadaptés)
- C.- Les déclencheurs des comportements de fuite et d'évitement chez le ZF:**
(tests en laboratoire dans des situations et procédures plus éthologiquement réalistes)
- D.- Le modèle ADM d'Anselme et les conflits de motivations chez le ZF:**
(présentation des premiers résultats de notre équipe)
- E.- Approche combinée et liée : High-Throughput behavioral screening chez ZF adulte and H-T quantitative screen for drugs chez les larves de ZF**
(Tentative d'intégration des données ZF dans une perspective de démarche translationnelle)

A.(1)- Pertinence du « modèle poisson » en « Neurosciences biomédicales » : (neuroanatomie, aspects fonctionnels du comportement)



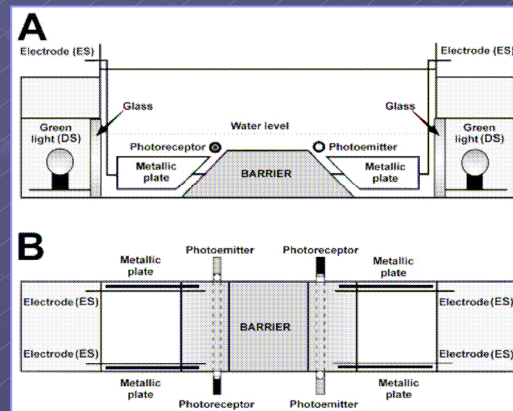
A.(2)- Pertinence du « modèle poisson » en « Neurosciences biomédicales » :
(neuroanatomie, aspects fonctionnels du comportement)



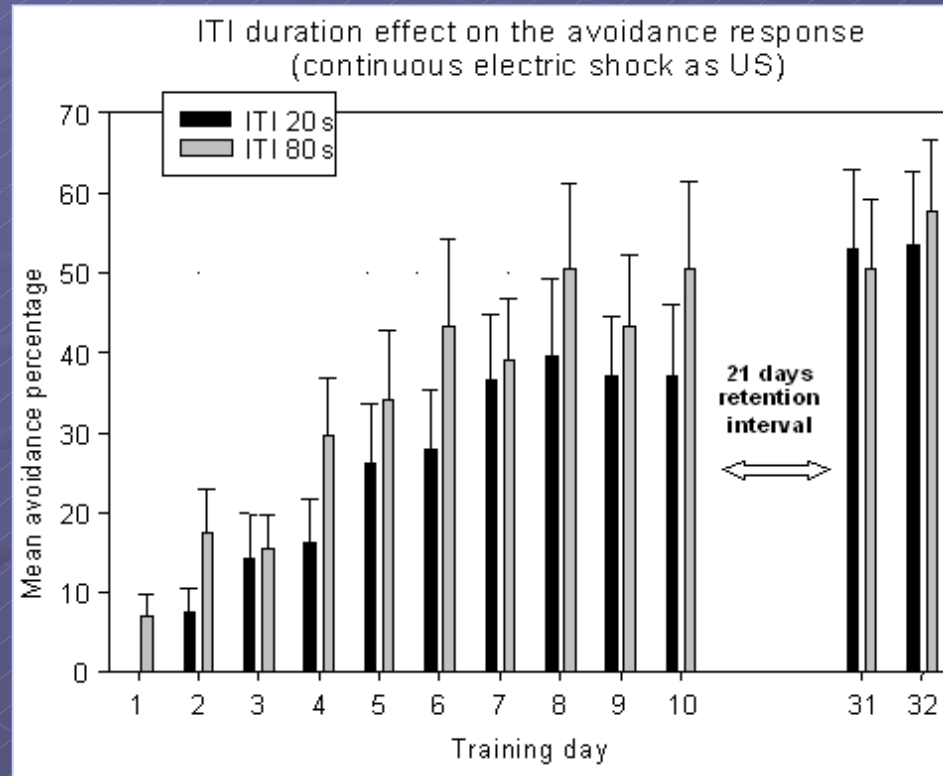
A.(3)- Pertinence du « modèle poisson » en « Neurosciences biomédicales » :
(neuroanatomie, aspects fonctionnels du comportement)



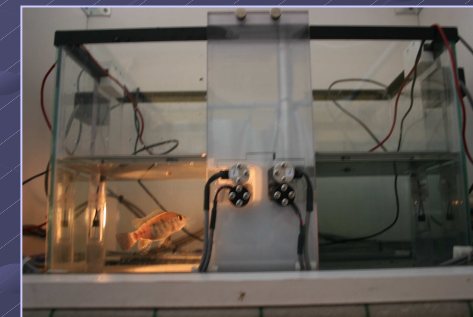
Le « TWAAC »
UBC-LEPA-ULg.



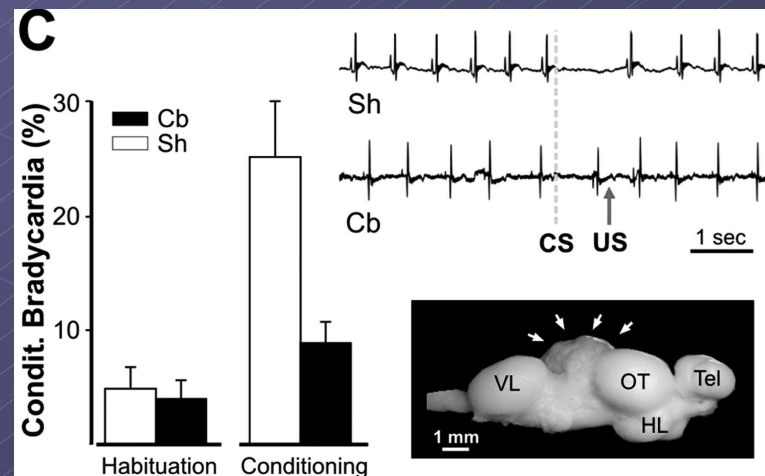
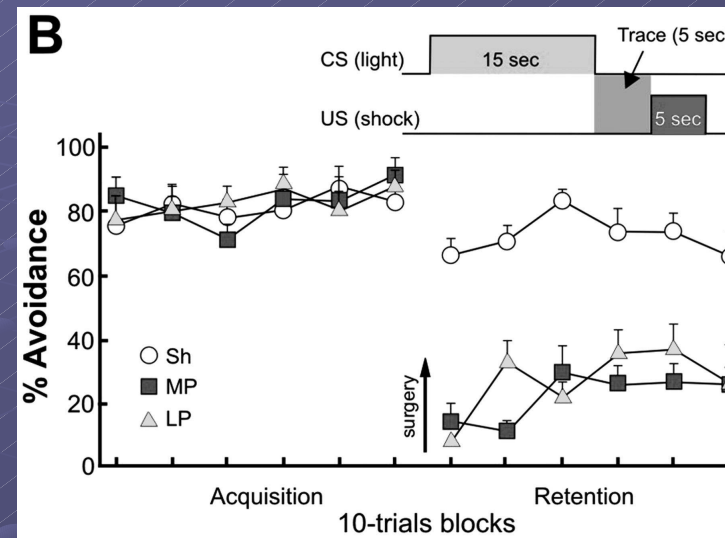
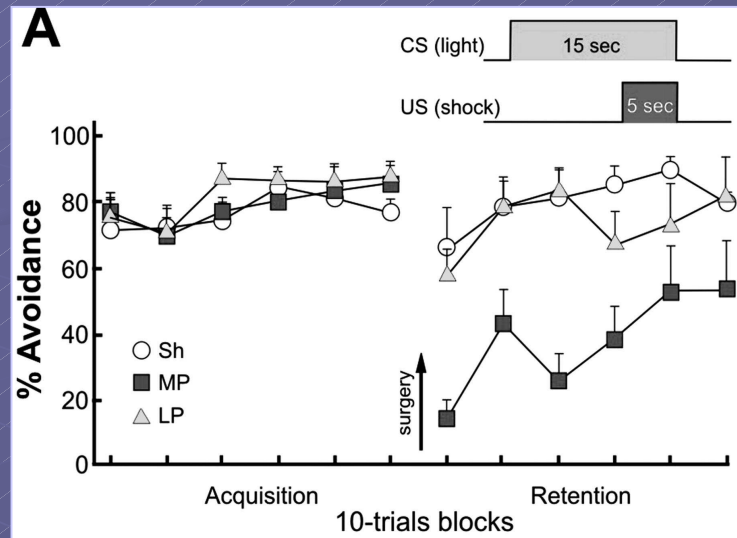
A.(4)- Pertinence du « modèle poisson » en « Neurosciences biomédicales » :
(neuroanatomie, aspects fonctionnels du comportement)



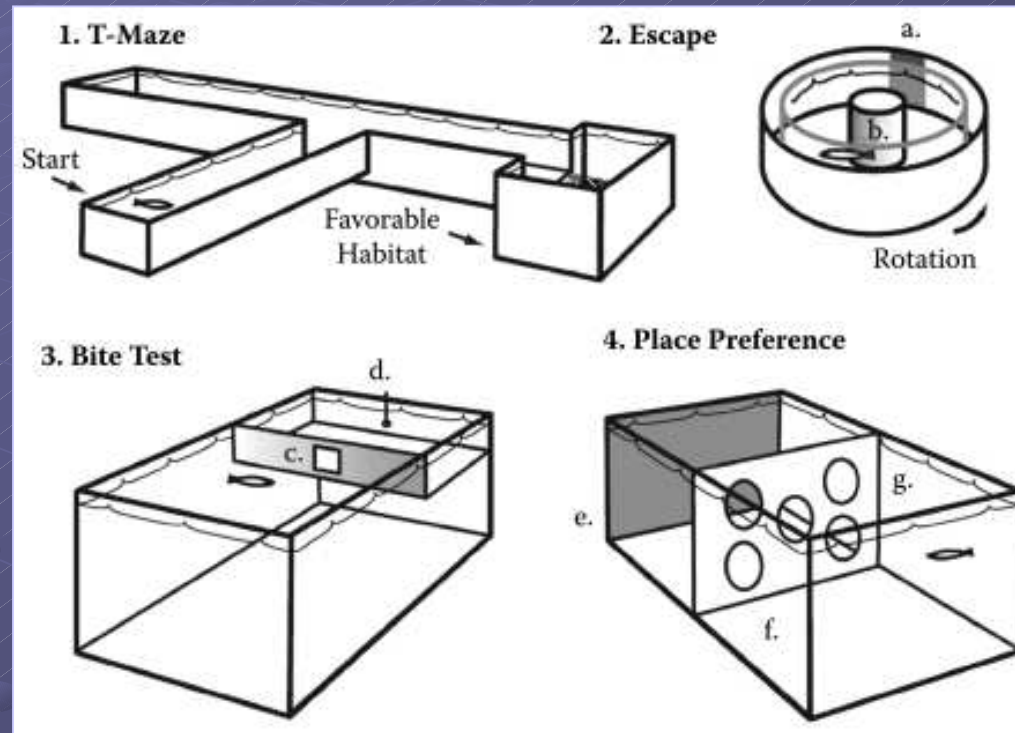
Le « TWAAC »
UBC-LEPA-ULg.



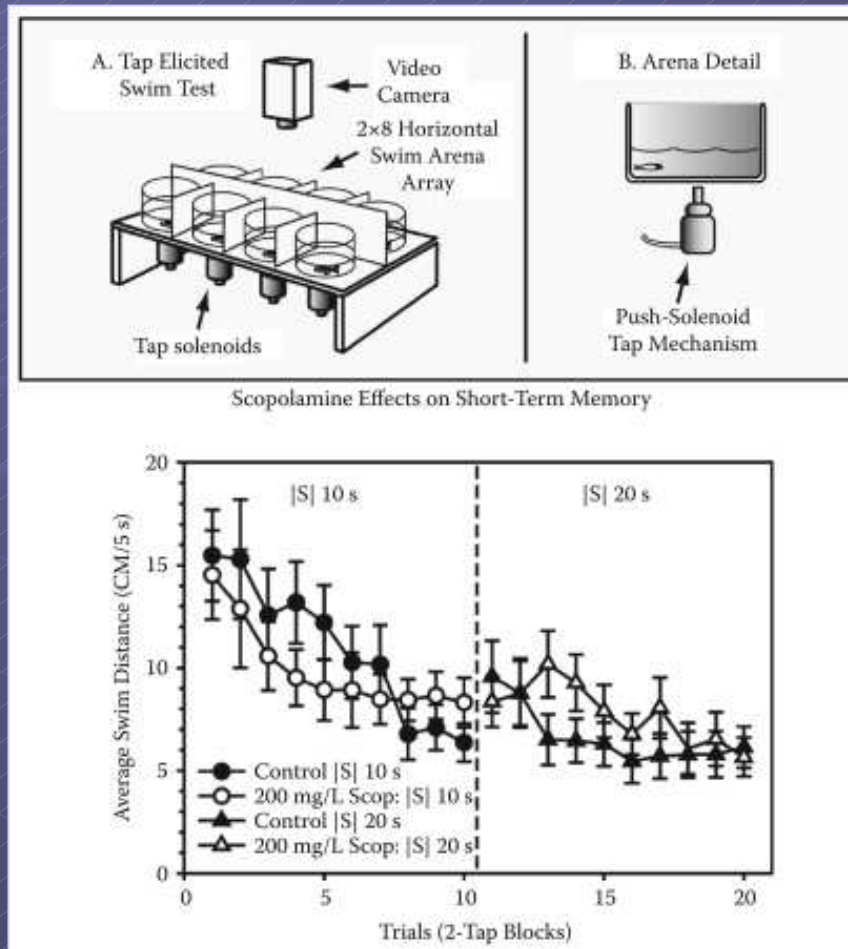
A.(5)- Pertinence du « modèle poisson » en « Neurosciences biomédicales » :
(neuroanatomie, aspects fonctionnels du comportement)



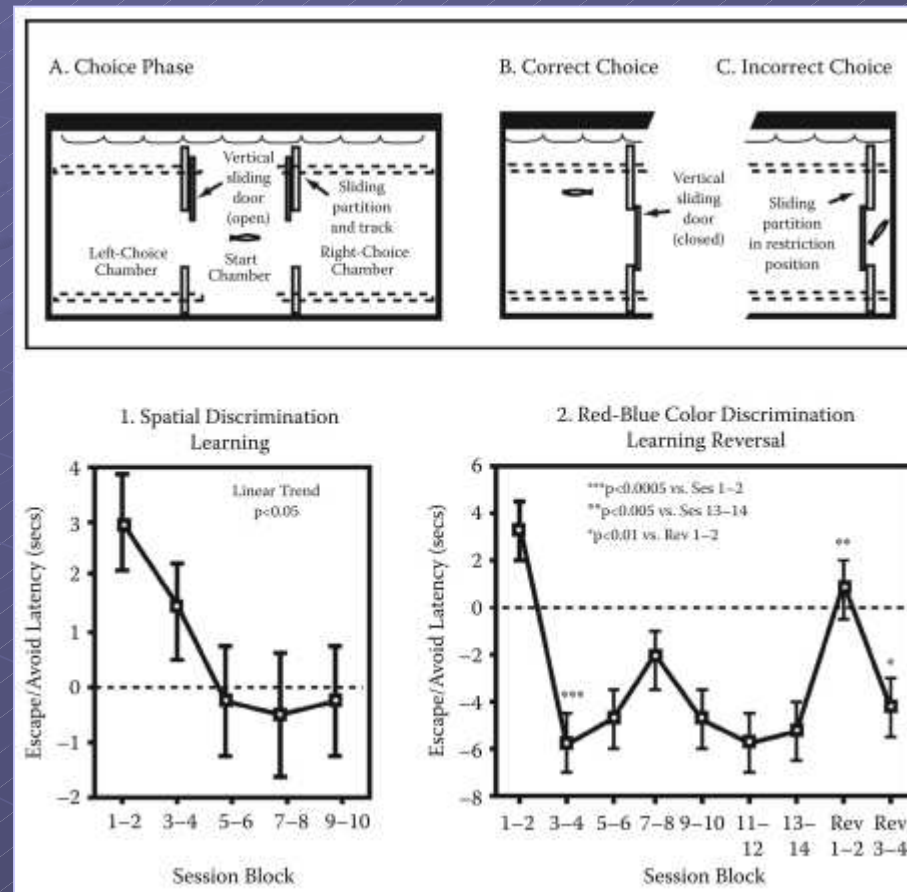
**B.(1)- Le ZebraFish en Neurosciences comportementales (et cognitives):
(approches classiques basées sur les tests rongeurs réadaptés)**



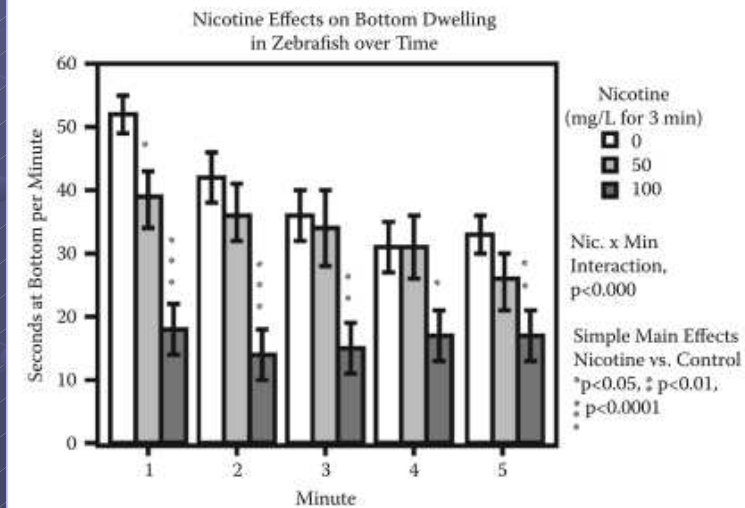
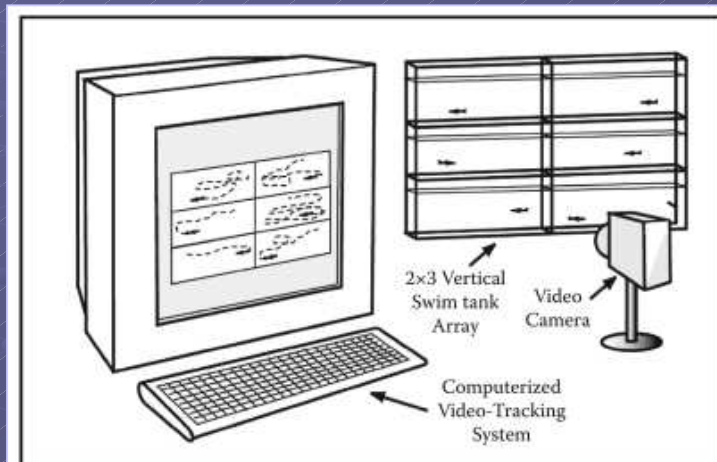
B.(2)- Le ZebraFish en Neurosciences comportementales (et cognitives): (approches classiques basées sur les tests rongeurs réadaptés)



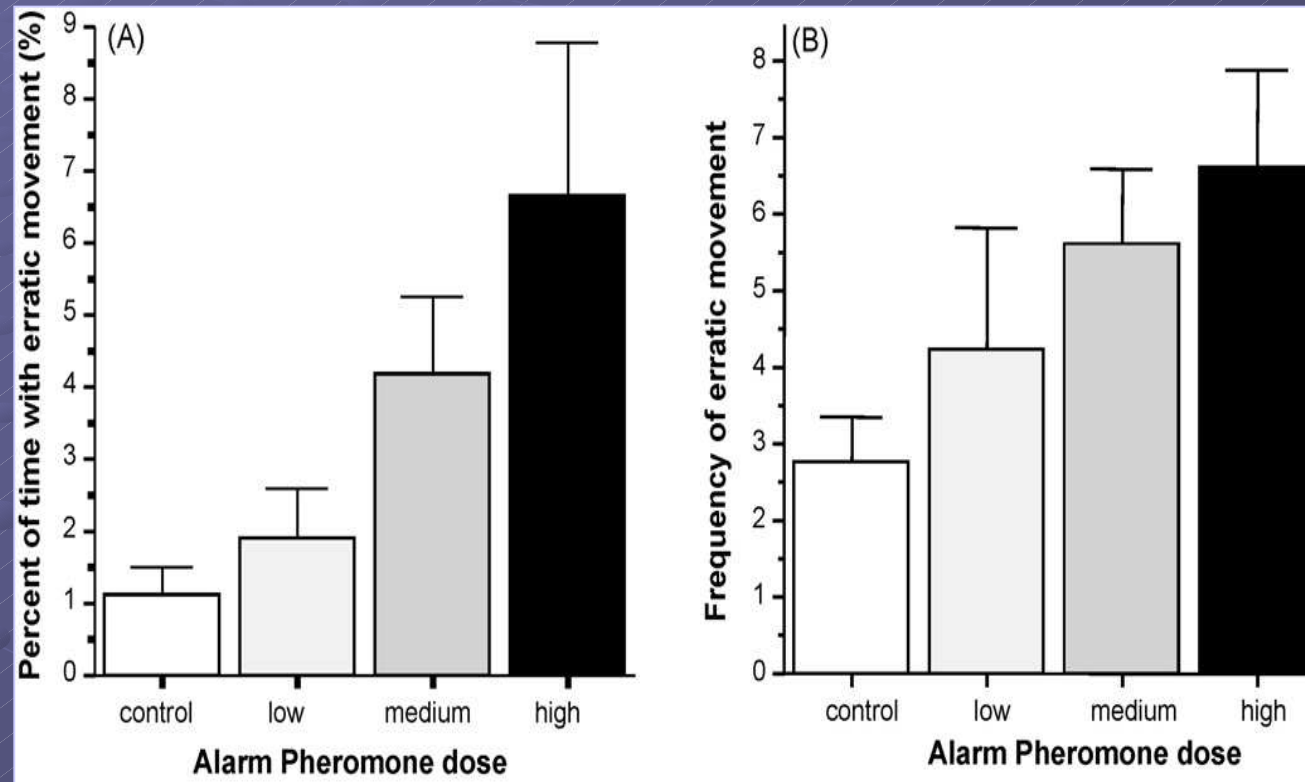
B.(3)- Le ZebraFish en Neurosciences comportementales (et cognitives): (approches classiques basées sur les tests rongeurs réadaptés)



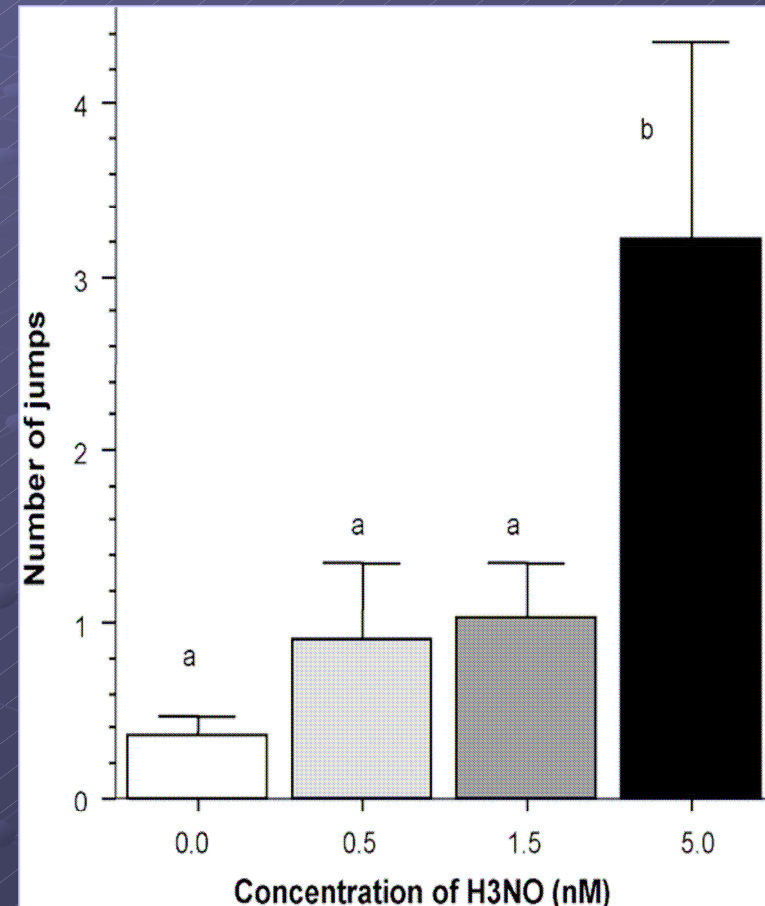
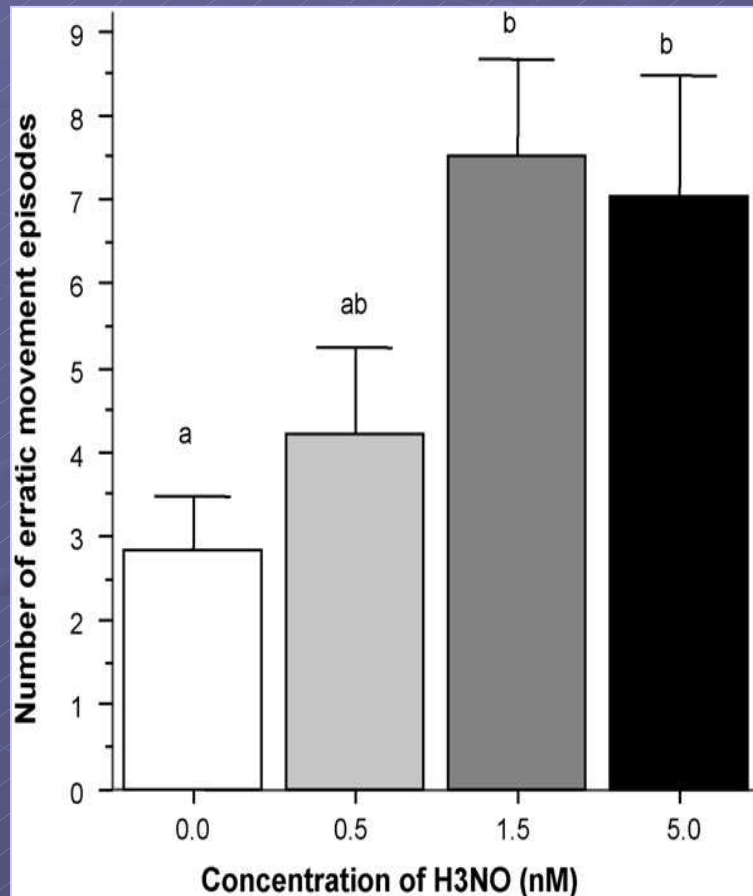
B.(4)- Le ZebraFish en Neurosciences comportementales (et cognitives): (approches classiques basées sur les tests rongeurs réadaptés)



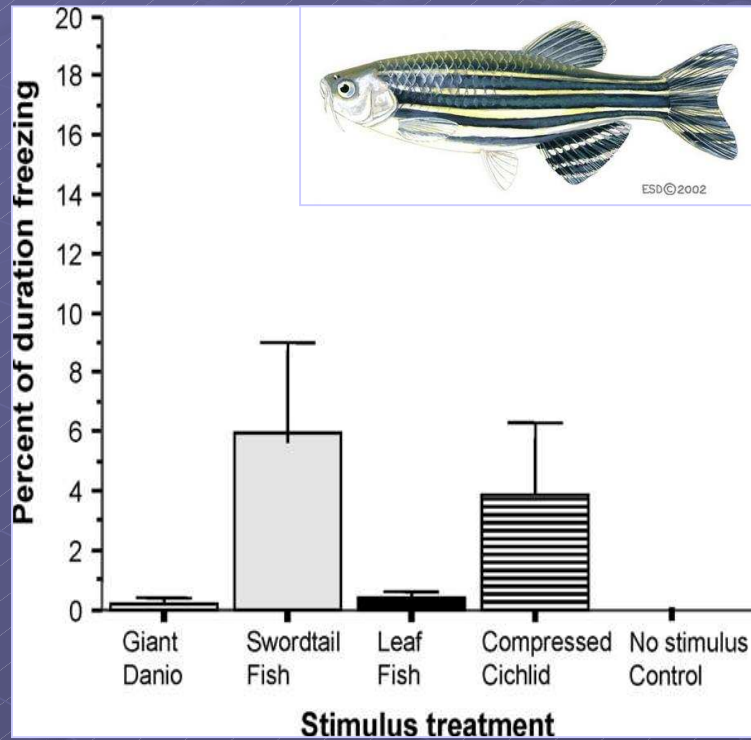
**C.(1)- Les déclencheurs des comportements de fuite et d'évitement chez le ZF:
(tests en laboratoire dans des procédures plus éthologiquement réalistes)**



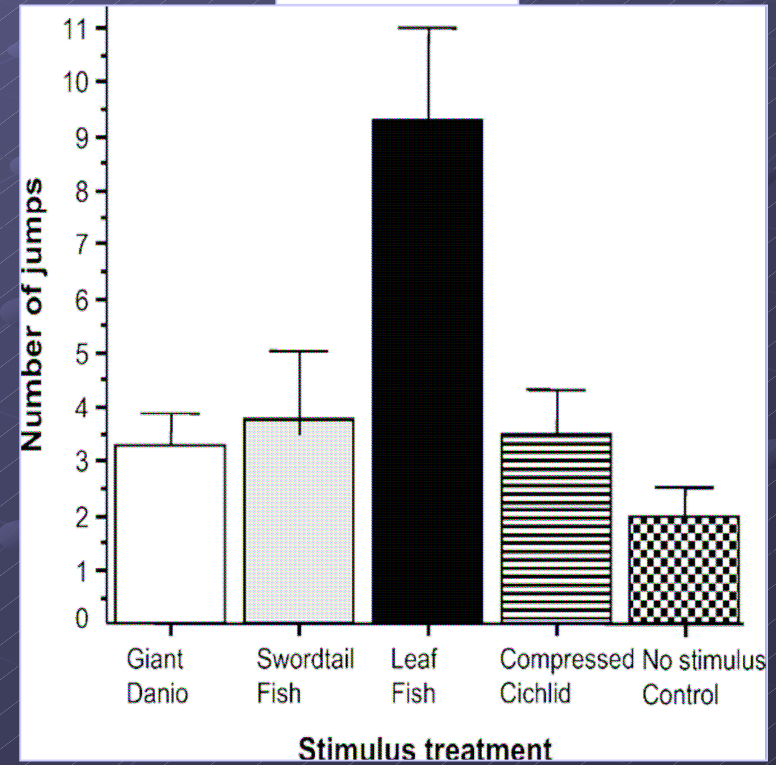
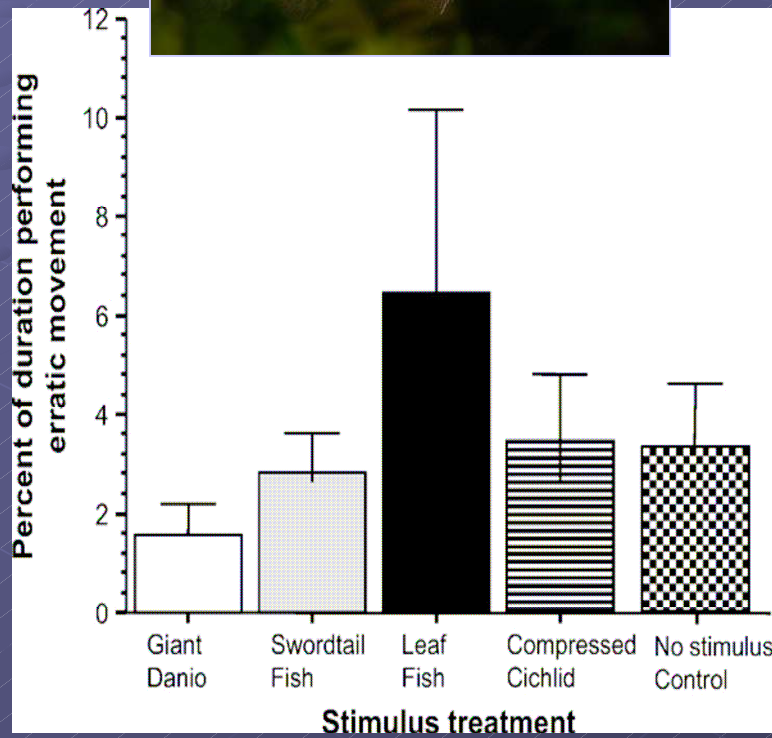
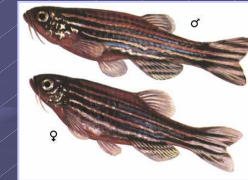
C.(2)- Les déclencheurs des comportements de fuite et d'évitement chez le ZF:
(tests en laboratoire dans des procédures plus éthologiquement réalistes)
ICI substance de synthèse: hypoxanthine 3-N-oxide (H3NO), a purine derivative



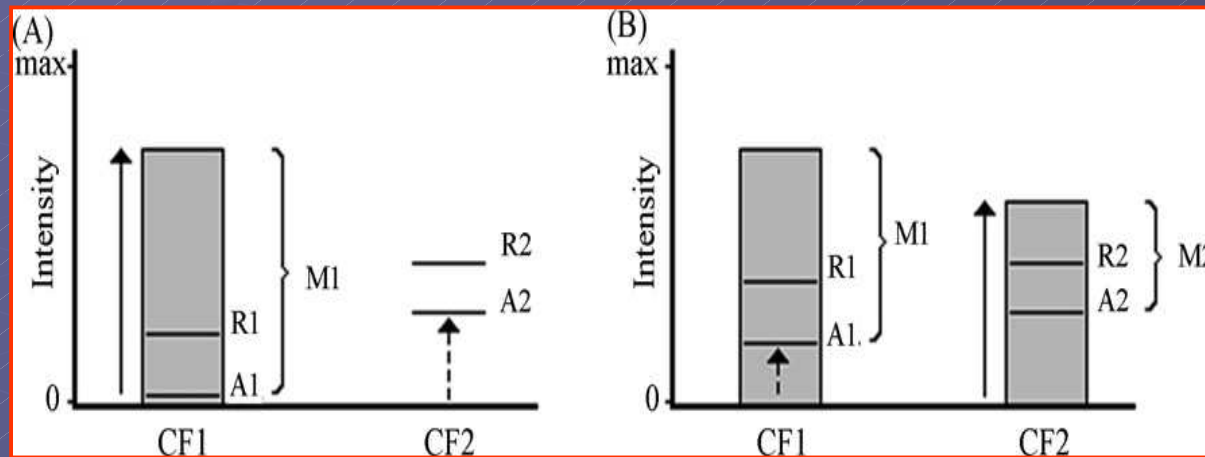
C.(3)- Les déclencheurs des comportements de fuite et d'évitement chez le ZF: (tests en laboratoire dans des procédures plus éthologiquement réalistes)



C.(3)- Les déclencheurs des comportements de fuite et d'évitement chez le ZF: (tests en laboratoire dans des procédures plus éthologiquement réalistes)



D.(1)- Le modèle ADM d'Anselme et les conflits de motivations chez le ZF: (présentation des premiers résultats de notre équipe)



The anticipatory dynamics model (ADM)

Ce modèle, développé par notre collègue P. Anselme, se veut intégratif : il combine différentes variables telles que l'anticipation, l'attention, la réactivité et l'attention et ses causes.

L'ADM repose sur l'existence de deux types de seuils : le seuil A et le seuil R.

Pour qu'un comportement se produise, la motivation doit croître jusqu'à atteindre un certain seuil, appelé « seuil R » (Reactivity threshold). Ce seuil est fonction de l'environnement et du contexte.

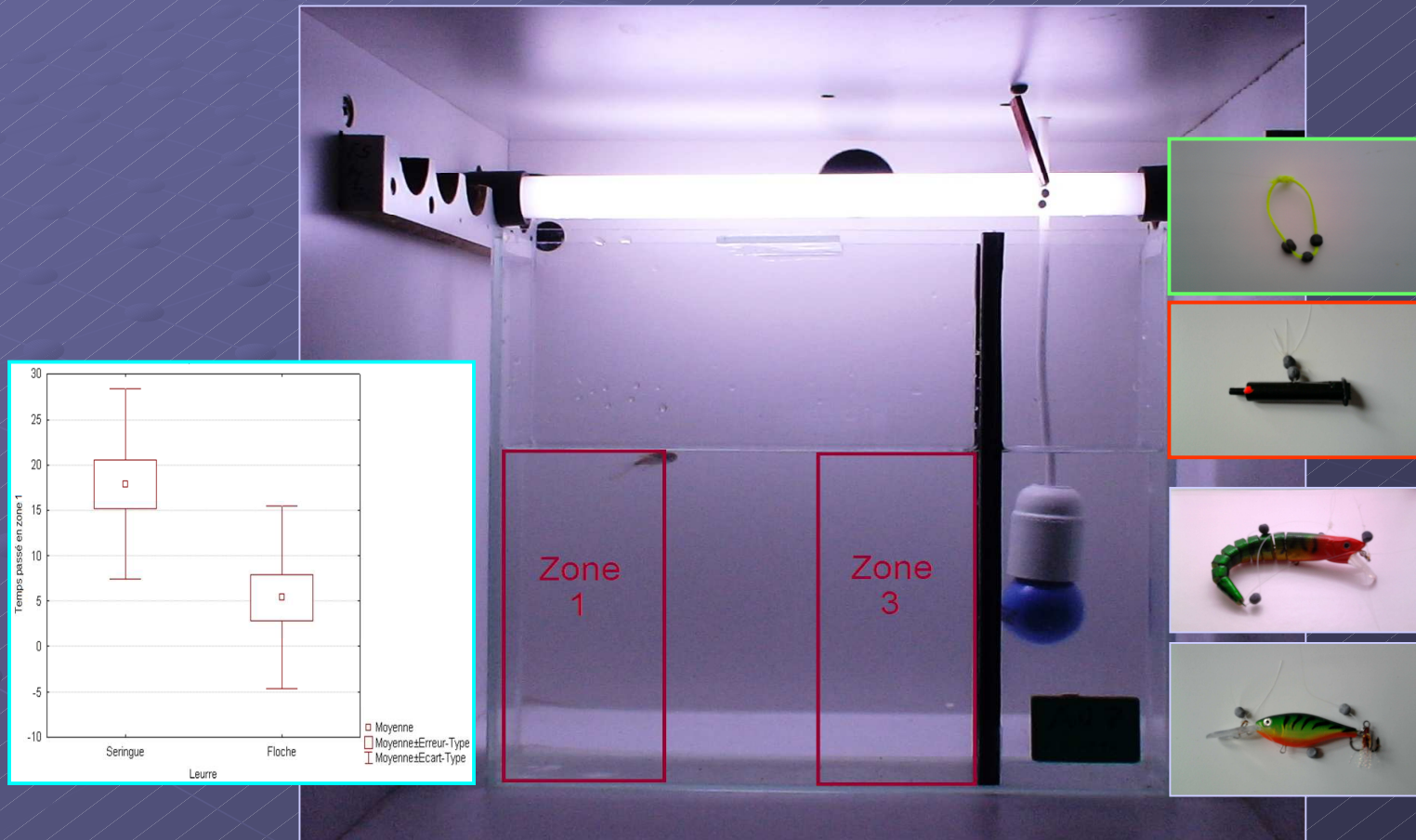
Quant au « seuil A » (Attention threshold), il permet à l'individu de porter son attention sur les stimuli significatifs.

Processus bidirectionnel

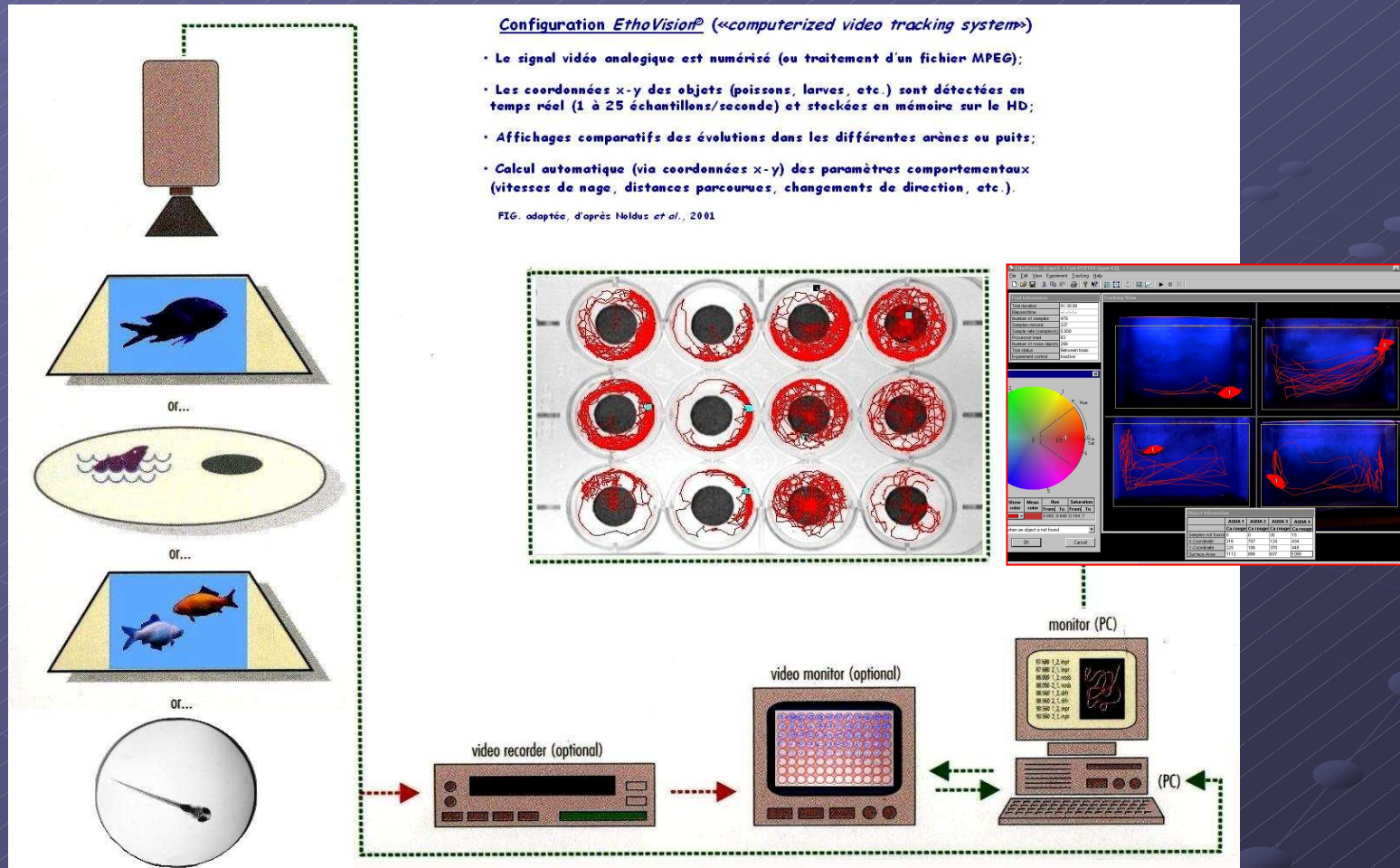
Interférence attentionnelle possible quand plusieurs motivations (+/- égales) :

Frustration ou anxiété élevée > Cpt de substitution (ou activités de déplacement)

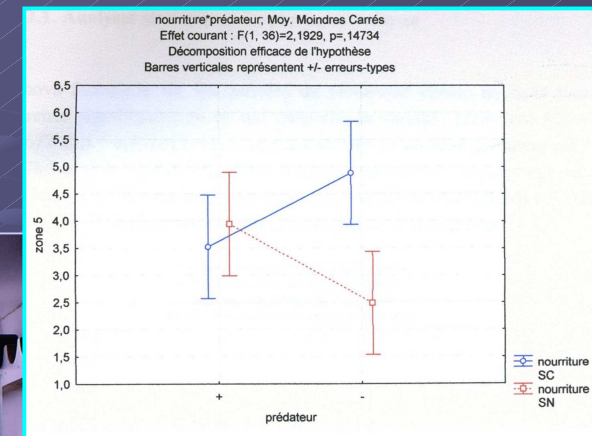
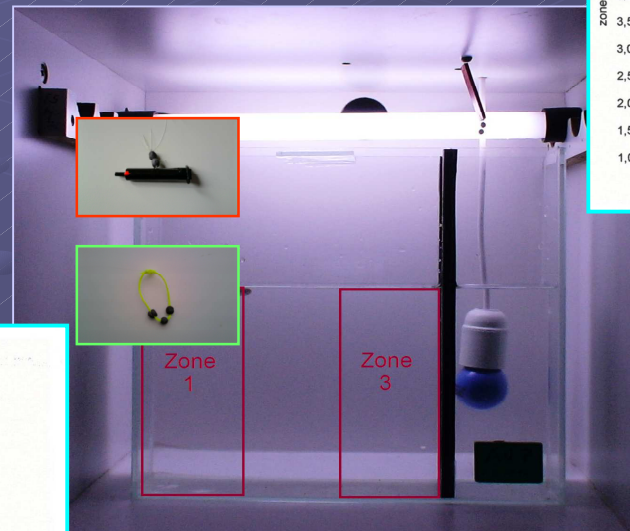
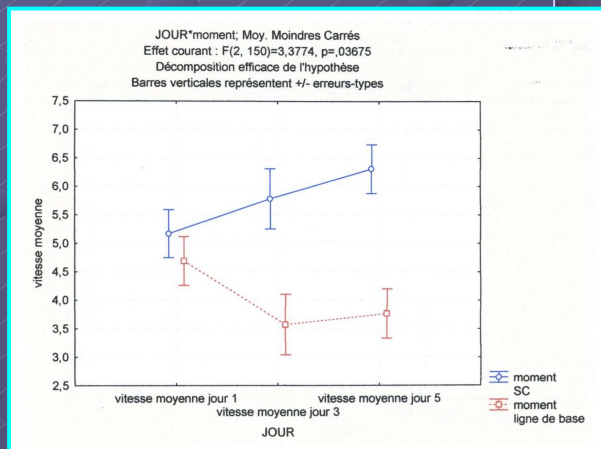
D.(2)- Le modèle ADM d'Anselme et les conflits de motivations chez le ZF: (présentation des premiers résultats de notre équipe)



D.(3)- Le modèle ADM d'Anselme et les conflits de motivations chez le ZF: (présentation des premiers résultats de notre équipe)



D.(4)- Le modèle ADM d'Anselme et les conflits de motivations chez le ZF: (présentation des premiers résultats de notre équipe)



D.(5)- Le modèle ADM d'Anselme et les conflits de motivations chez le ZF: (présentation des premiers résultats de notre équipe)

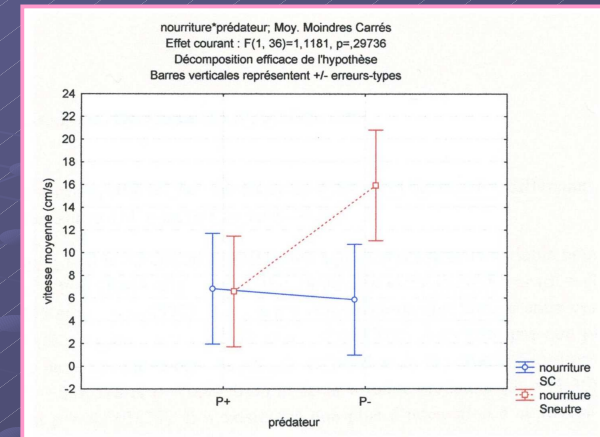
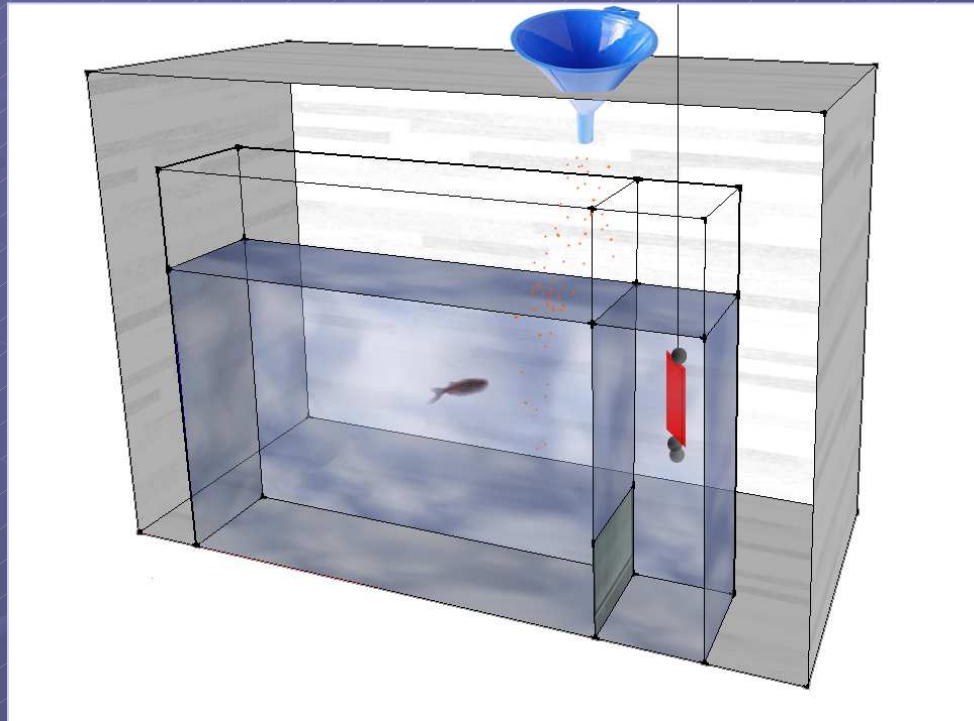
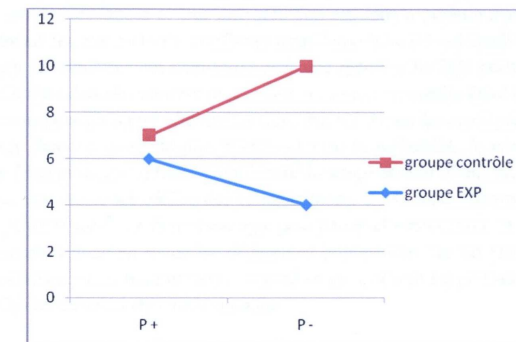


Illustration de la vitesse de nage des poissons selon le modèle anticipatoire dynamique :



E.- Approche combinée et liée : High-Throughput behavioral screening chez ZF adulte and H-T quantitative screen for drugs chez les larves de ZF (Tentative d'intégration des données ZF dans une perspective de démarche translationnelle)

