

Université  
de Liège



Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation

# Examen de l'implication du récepteur de type 1 à l'hormone de mélanocortine dans certains aspects de l'addiction aux psychostimulants

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de  
Docteur en Sciences Psychologiques par  
**Amélie Tyhon**  
sous la direction du Professeur E. Tirelli

Année académique 2009 – 2010

A mammy

# Remerciements

---

Je souhaiterais adresser les premiers remerciements à mon promoteur, Monsieur Ezio Tirelli, qui s'est investi sans compter dans ce projet. Je remercie également chaleureusement les différents membres du jury, Messieurs Thierry Grisar, Bernard Lakaye et Vincent Seutin, pour leur accompagnement et leur participation à ce projet depuis le début.

Je souhaiterais également remercier Messieurs Walter Adriani et Yves Lamberty d'avoir accepté de faire partie du jury en tant que membres extérieurs. Je vous suis reconnaissante du temps que vous avez consacré à la lecture du manuscrit et pour votre participation à la défense.

Ce projet a demandé un énorme investissement en temps et en énergie pour gérer l'élevage des animaux ainsi que l'animalerie qui les accueillait. Différents prélèvements biologiques ont également été effectués pour certaines expériences. Je remercie donc Madame Minet, Messieurs Bernard Coumans, Bernard Lakaye, Fabian Roosen et les doctorants du CNCM pour le laborieux travail accompli.

Cette thèse de doctorat m'a permis de faire la connaissance de plusieurs étudiants qui ont réalisé leur stage sur mon sujet de recherche. Je désire donc remercier ces différentes personnes de m'avoir apporté leur aide dans la réalisation de certaines expériences et dans la gestion de mon animalerie personnelle. Merci à Kevin D'Ostilio, Frédéric Hendrikx, Delphine Nicolet et Alex Sproten.

La réalisation de ce doctorat n'aurait pas été possible non plus sans le soutien de mes collègues et amis. Je remercie tout particulièrement Vincent Didone pour ses innombrables coups de main, que ce soit en animalerie ou dans les laboratoires, ainsi que pour sa grande disponibilité tout au long de ces années. Je tiens aussi à remercier mon ancienne colocataire de bureau, Yanou Charlier, et mon poulain, Annabelle Geuzaine, pour leur bonne humeur et leurs excentricités qui ont été d'un grand réconfort dans les moments difficiles. Enfin, merci à tous les trois pour votre aide durant la rédaction de cette thèse.

Enfin, je tiens à dire à ma famille, mes amis et à mon loulou que leurs nombreux encouragements durant la rédaction m'ont beaucoup touché et ont été une source de motivation.

# Préambule

---

A la lecture de cette thèse, vous allez avoir l'occasion de découvrir les différentes expériences réalisées au cours de ces cinq années et demi de doctorat. Vous pourrez ainsi vous rendre compte que nous avons dépassé le cadre de l'intitulé initial pour nous inscrire dans une démarche exploratoire du thème de la MCH et de son récepteur, MCHR1.

Nous vous présenterons ainsi les différentes recherches qui ont été publiées, mais également celles qui ne le sont pas ou, du moins, pas encore.

La structure de la thèse s'organise sur trois chapitres avec, d'abord, une introduction théorique reprenant les différents effets comportementaux produits par la MCH et son récepteur. Ensuite, nous détaillerons les différentes expériences réalisées chez les WT et KO MCHR1 avec les psychostimulants. Enfin, nous présenterons les expériences mesurant l'impact d'une privation/restriction de nourriture sur les effets comportementaux de l'amphétamine chez les WT et KO MCHR1.

# Sommaire

---

## Chapitre 1. Présentation de l'hormone de mélan-concentration et de son récepteur

### 1. L'hormone de mélan-concentration (MCH)

1.1. Structure.....	p.2
1.2. Distribution neuroanatomique.....	p.3
1.3. Les récepteurs à la MCH.....	p.4
1.4. Implications fonctionnelles.....	p.6
1.4.1. Les fonctions autonomes.....	p.6
1.4.2. Les maladies.....	p.7
1.4.3. Le sommeil.....	p.8
1.4.4. Les comportements sexuels.....	p.9
1.4.5. Le comportement alimentaire.....	p. 10
1.4.6. L'activité locomotrice.....	p. 12
1.4.7. L'anxiété.....	p. 13
1.4.8. La dépression.....	p. 16
1.4.9. La mémoire.....	p. 18
1.4.10. L'addiction.....	p. 21
1.5. Création des souris knock-out.....	p.23
1.5.1. L'influence du fond génétique.....	p. 25
1.5.2. Les phénomènes de compensation.....	p. 29

## **Chapitre 2. Etude des effets comportementaux induits par des psychostimulants**

### 1. Les psychostimulants

- 1.1. La pharmacodynamique.....p. 33
- 1.2. La pharmacocinétique.....p. 35
- 1.3. Les conséquences sur l'organisme.....p. 35

### 2. La sensibilisation comportementale et le renforcement

- 2.1. Effets de l'administration aiguë de psychostimulant sur le comportement.....p. 37
- 2.2. Effets de l'administration répétée de psychostimulant sur le comportement.....p. 38
- 2.3. Substrats neuronaux de la sensibilisation et du renforcement.....p. 39
- 2.4. Neurotransmission sous-tendant la sensibilisation et le renforcement.....p. 41
  - 2.4.1. L'hypothèse alternative au rôle du DAT.....p. 41
  - 2.4.2. La neurotransmission glutamatergique .....p. 43
- 2.5. La sensibilisation contextuelle.....p. 45
  - 2.5.1. La modélisation du concept.....p. 46

### 3. Hypothèses de travail (p. 46)

### 4. Expériences de sensibilisation comportementale (p.48)

- 4.1. Matériel et protocole.....p. 48
- 4.2. Analyses statistiques.....p. 49
- 4.3. Expérience n°1 : la cocaïne administrée par voie intrapéritonéale.....p. 51
  - 1. Résultats.....p. 51
  - 2. Discussion.....p. 56
  - 3. Conclusions.....p. 57

4.4. Expérience n°2 : la cocaïne administrée par voie sous-cutanée.....	p. 58
1. Résultats.....	p. 58
2. Discussion.....	p. 64
3. Conclusions.....	p. 65
4.5. Expérience n°3 : l'amphétamine administrée par voie intrapéritonéale.....	p. 66
1. Matériel et protocole.....	p. 66
2. Analyses statistiques.....	p. 66
3. Résultats.....	p. 67
4. Discussion.....	p. 73
5. Conclusions.....	p. 75

## 5. Expérience de renforcement

5.1. La paradigme de préférence de lieu conditionné (CPP).....	p. 76
5.2. Matériel.....	p. 77
5.3. Expérience n°4 : le renforcement induit par la cocaïne et l'amphétamine.....	p. 77
1. Protocole.....	p. 77
2. Analyses statistiques.....	p. 79
3. Résultats.....	p. 80
4. Discussion.....	p. 87
5. Conclusions.....	p. 93

## 6. Discussion générale (p. 94)

# Chapitre 3. Impact de la privation de nourriture sur les effets comportementaux de l'amphétamine

## 1. La régulation hormonale de l'alimentation (p. 97)

- 1.1. La leptine.....p. 98
- 1.2. L'insuline.....p. 99
- 1.3. Les systèmes hypothalamiques.....p. 100
- 1.4. Le système dopaminergique.....p. 104

## 2. Effets de la restriction alimentaire sur l'action des drogues (p. 105)

## 3. Régulation de l'axe MCH/MCHR1 lors de privation de nourriture (p. 108)

## 4. Expériences de privation/restriction alimentaire

- 4.1. Expérience n°1 : privation aiguë de nourriture.....p. 110
  - 1. Matériel et protocole.....p. 110
  - 2. Hypothèses de travail.....p. 110
  - 3. Analyses statistiques.....p. 111
  - 4. Résultats.....p. 111
  - 5. Discussion.....p. 113
  - 6. Conclusions.....p. 113
  
- 4.2. Expérience n°2 : restriction chronique de nourriture.....p. 114
  - 1. Matériel et protocole.....p. 114
  - 2. Hypothèses de travail.....p. 115
  - 3. Analyses statistiques.....p. 116
  - 4. Résultats.....p. 117
  - 5. Discussion.....p. 123
  - 6. Conclusions.....p. 124



4.3. Expérience n°3 : restriction chronique de nourriture avant l'expérience.....p. 125

1. Matériel et protocole.....p. 125

2. Hypothèses de travail.....p. 126

3. Résultats.....p. 126

4. Discussion.....p. 130

5. Conclusions.....p. 130

5. Discussion générale (p. 131)

**Perspectives (p. 132)**

**Bibliographie (p. 134)**

**Annexes (p. 180)**