

M. Jacques GLOWINSKI, professeur

Neuropharmacologie

Le cours de cette année a été consacré à l'étude de certaines des propriétés des systèmes dopaminergiques ascendants et plus particulièrement de la voie nigro-striatale.

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Ainsi que nous l'avons signalé dans la leçon inaugurale, la voie dopaminergique nigro-striatale représente un modèle d'étude privilégié. Depuis sa découverte en 1963, elle est à l'origine d'une multitude de recherches qui ont largement contribué à établir les bases méthodologiques et conceptuelles de la neuropharmacologie moderne et dont l'impact dans les domaines de la neurologie et de la psychiatrie a été déterminant. Rappelons que la dégénérescence de ces neurones dopaminergiques est en grande partie responsable de la maladie de Parkinson et que l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie repose sur l'étude du mécanisme d'action de l'amphétamine et des neuroleptiques, substances qui facilitent et bloquent respectivement la transmission dopaminergique. Un rappel historique s'imposait. Les périodes dites « pré- et postsynaptiques » ont été définies, de même que celles relatives à l'étude des interactions neuronales ou au développement des modèles physiopathologiques animaux. L'apport fécond des nouvelles techniques neuroanatomiques a été souligné sans oublier par ailleurs les perspectives prometteuses des études plus récentes sur l'ontogenèse des neurones dopaminergiques.

Si l'on tient compte de l'organisation topographique des divers systèmes dopaminergiques ascendants, de leurs sensibilités communes ou distinctes vis-à-vis de certains agents pharmacologiques, des relations directes et indirectes réciproques ou non qu'ils entretiennent et enfin, de leurs rôles respectifs dans les fonctions limbiques et les processus de coordination sensori-moteurs, l'analyse approfondie des propriétés des neurones nigro-striataux ne peut être envisagée sans se référer aux systèmes mésolimbiques et mésocorticaux.

II. LES GANGLIONS DE LA BASE

Avant d'aborder l'organisation topographique des systèmes dopaminergiques mésencéphaliques, il nous a paru indispensable de situer brièvement les principales structures des ganglions de la base qui constituent avec le cervelet, les éléments essentiels du système extrapyramidal. En ce qui concerne les connexions, les diverses projections du striatum (noyau caudé et putamen) vers le globus pallidus externe et la substance noire, les boucles neuronales reliant le noyau sous-thalamique d'une part avec le globus pallidus externe et interne et d'autre part avec la substance noire ont été décrites. Il en fut de même des voies efférentes des ganglions de la base originaires du globus pallidus interne et de la pars reticulata de la substance noire qui innervent les noyaux thalamiques moteurs et intralaminaires et certains noyaux pontiques. En dehors des boucles internes (pallidum-noyau sous-thalamique, striatum-substance noire), nous avons insisté sur les boucles externes impliquant le cortex cérébral, le thalamus, l'habénula, certains noyaux du raphé ou le noyau pédonculo-pontin.

De nombreuses relations anatomiques existent entre les ganglions de la base et diverses structures innervées par les voies dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales. Pour la compréhension de certains problèmes qui seront traités ultérieurement, il semblait judicieux à ce stade d'évoquer certaines d'entre elles, notamment celles originaires du cortex préfrontal, du noyau accumbens (structure qui pour certains auteurs doit être incluse dans les ganglions de la base) et de l'amygdale. Ces données ont permis de souligner les liens étroits existant entre le système limbique et les ganglions de la base et d'envisager brièvement d'une façon globale le rôle des systèmes dopaminergiques ascendants dans les processus d'attention et d'initiation des conduites motrices.

III. ORGANISATION TOPOGRAPHIQUE DES SYSTÈMES DOPAMINERGIQUES ASCENDANTS-MÉSENCÉPHALIQUES

Pendant ces dernières années, des progrès considérables sont intervenus dans la connaissance de l'organisation topographique des systèmes dopaminergiques ascendants chez diverses espèces et notamment le rat. Ils sont liés au foisonnement des nouvelles techniques neuroanatomiques : amélioration de la technique histochimique de fluorescence ; développement des techniques immuno-histochimiques autorisant la révélation simultanée des enzymes de synthèse des catécholamines et de certains peptides ; utilisation des flux orthogrades axonaux de protéines formées à partir de certains acides aminés et des flux rétrogrades de la peroxydase du raifort ou de certains colorants ;

combinaison de ces approches et recours aux lésions spécifiques de certaines populations cellulaires à l'aide de substances neurotoxiques. Les données obtenues dans une grande diversité de travaux ont été analysées en détail ; on ne retiendra ici que les principaux points abordés.

La classification de Dhalstrom et Fuxe des groupes A8, A9 et A10 dopaminergiques n'est plus adaptée. Elle a laissé place à de nouvelles nomenclatures des systèmes méso-télencéphaliques dopaminergiques ; celles de Bjorklund et Lindvall d'une part, et de Bloom et Moore d'autre part qui tiennent compte de la dispersion des corps cellulaires dopaminergiques immervant certaines aires du cortex cérébral (préfrontal, cingulaire, suprarhinal et entorhinal) dans le complexe aire tegmentale ventrale-substance noire. Au sein de ce complexe, les corps cellulaires dopaminergiques peuvent se distinguer par leurs caractéristiques cytoarchitectoniques ; taille, forme (fusiforme ou multipolaire), réseau dendritique, comme cela apparaît encore plus nettement en culture primaire après dissociation des cellules embryonnaires. Si à première vue ces cellules dopaminergiques semblent former un continuum, elles sont en fait distribuées en sous-groupes dont les aires de localisation bien que se chevauchant dans certains cas, peuvent être distinguées dans les plans médio-latéral, rostro-caudal et ventro-dorsal. Ces groupes cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale, la substance noire ou à l'intersection de ces deux structures donnent naissance à des fibres qui innervent différentes aires corticales, les structures limbiques sous-corticales et le striatum. Si les somatotopies médio-latérale et rostro-caudale sont respectées, par contre les cellules les plus dorsales innervent les structures les plus ventrales et réciproquement. Les fibres dopaminergiques, présentent des morphologies hétérogènes au sein d'une même structure suggérant la contribution de systèmes distincts dont l'identité reste dans bien des cas à préciser.

La substance noire se caractérise par son organisation lamellaire. Ainsi, les cellules dopaminergiques fusiformes les plus dorsales innervent le cortex cingulaire ou l'amygdale alors que les cellules multipolaires situées plus ventralement dans la pars compacta et pour certaines dans la pars reticulata se projettent selon une somatotopie médio-latérale et rostro-caudale dans le striatum ipsilatéral. Un nombre limité de ces cellules innervent le striatum contralatéral. Une complexité semblable apparaît au niveau du striatum dont l'innervation dopaminergique est hétérogène. En plus des fibres originaires de la substance noire, d'autres distribuées dans les zones médiale et médio-ventrale seraient issues de la partie latérale de l'aire tegmentale ventrale et délimiteraient ainsi les aires limbiques du striatum innervées également par des fibres non dopaminergiques provenant d'une part du cortex préfrontal et d'autre part de certains noyaux de l'amygdale. Certaines des fibres dopaminergiques du striatum particulièrement visibles chez les jeunes animaux, dont l'origine exacte est encore imprécise et qui semblent avoir des carac-

téristiques métaboliques particulières, ont une distribution hétérogène en îlots, rappelant l'organisation en mosaïques (striosomes) de certaines afférences striatales et populations neuronales intrinsèques. D'autre part, si la grande majorité des neurones dopaminergiques n'innervent qu'une seule structure, certains d'entre eux, localisés dans les zones latérale de l'aire tegmentale, ventrale et médiale de la substance noire, seraient branchés. Ils se projettent dans plusieurs structures dont la partie médiale du striatum.

La découverte de la coexistence de deux ou trois médiateurs chimiques dans certains neurones a bouleversé nos concepts sur les mécanismes de neurotransmission. Les neurones dopaminergiques mésencéphaliques ascendants n'échappent pas à cette règle, certains contiennent de la neurotensine ou de la cholecystokinine 8 (sulfatée) (CCK8). Ces derniers constituant un large contingent de populations neuronales dopaminergiques mésencéphaliques sont surtout situés dans l'aire tegmentale ventrale, les parties médio-rostrale et latérale de la substance noire. Ces neurones mixtes qui innervent notamment la partie postéro-médiane du noyau accumbens, le tubercule olfactif et le noyau central de l'amygdale semblent épargner le striatum pourtant riche en CCK8. Signalons que seuls les neurones dopaminergiques-CCK-8 sont activés lors d'une injection locale microiontophorétique de CCK8 (sulfatée). D'autres neurones CCK8 non dopaminergiques se trouvent localisés dans l'aire tegmentale ventrale; ils pourraient constituer un contingent des voies non-dopaminergiques se projetant dans les diverses structures innervées par les neurones dopaminergiques mésencéphaliques ascendants.

IV. *ULTRASTRUCTURE DES NEURONES DOPAMINERGIQUES NIGRO-STRIATAUX*

L'étude ultrastructurale des neurones dopaminergiques nigro-striataux et notamment celle de leurs contacts avec des cellules striatales et nigrales identifiées, nécessite le développement parallèle de nos connaissances sur les autres populations neuronales innervant le striatum ou la substance noire. Pour illustrer ce propos, après avoir rappelé certaines caractéristiques morphologiques des principaux types cellulaires striataux, de nouvelles méthodologies qui devraient rapidement permettre de préciser leur connectivité ont été décrites.

Très schématiquement, en ce qui concerne l'innervation dopaminergique striatale, les données ultrastructurales obtenues jusqu'à ce jour, peuvent sembler contradictoires. En effet, jusqu'en 1980, plusieurs auteurs concluent que les boutons dopaminergiques établissent le plus souvent des contacts asymétriques ou peu différenciés, mais les méthodologies mises en œuvre sont dans la plupart des cas très critiquables. Il n'en est pas de même de deux études récentes, celles des équipes de V. Pickel et de L. Descarries,

nettement plus significatives, dans lesquelles l'identification des boutons dopaminergiques a été effectuée par révélation immunohistochimique de la tyrosine hydroxylase ou par autoradiographie après capture de la ^3H -dopamine exogène dans des conditions nouvelles de fixation *in vivo* favorisant un marquage spécifique. Selon ces auteurs, la majorité des contacts sont symétriques. Plus précisément, V. Pickel et al. indiquent que les boutons dopaminergiques représentent 21 % de la totalité des terminaisons striatales et qu'ils peuvent être classés en trois groupes : le type I (82 %), de petite taille, présentant des contacts symétriques avec des dendrites ou des épines dendritiques ; le type II (14 %), de grande taille, apparemment dépourvu de spécialisation synaptique, mais semblant être impliqué dans des interactions axo-axonales et le type III (4%), de taille intermédiaire, établissant des contacts asymétriques avec des dendrites. Une démarche complémentaire consistant à identifier par une réaction histochimique les neurones cibles riches en récepteurs dopaminergiques couplés à une adénylate cyclase, devrait faciliter dans une certaine mesure l'analyse ultrastructurale des éléments pré- et post-synaptiques de certaines synapses dopaminergiques.

Trois approches ont été principalement retenues pour identifier et étudier les propriétés des corps cellulaires et des dendrites dopaminergiques nigraux en microscopie électronique : la méthode autoradiographique conventionnelle après capture d'une ^3H -catécholamine exogène, celle faisant appel à la 5-hydroxydopamine, marqueur qui permet de visualiser de façon sélective les diverses fibres monoaminergiques et enfin la révélation immunohistochimique de la tyrosine hydroxylase, procédé avec lequel C. Sotello et son équipe ont récemment abouti aux conclusions suivantes : les neurones dopaminergiques observés dans la pars reticulata de la substance noire sont tous des éléments dendritiques post-synaptiques contactés par plusieurs boutons terminaux dont certains sont originaires de neurones striataux. Dans certains cas, les dendrites dopaminergiques présentent des appositions avec d'autres dendrites, dopaminergiques ou non, avec des éléments gliaux ou semblent en relation étroite avec des capillaires sanguins. L'absence de dendrites dopaminergiques pré-synaptiques établissant des complexes synaptiques fonctionnels typiques doit être soulignée ainsi que celle de vésicules synaptiques dans la grande majorité des dendrites dopaminergiques. Le médiateur serait stocké dans le réticulum endoplasmique lisse et libéré par un processus non vésiculaire, phénomène dont les implications théoriques sont évidentes. Il faut néanmoins signaler que d'autres auteurs ont observé de rares synapses dendro-dendritiques dopaminergiques et des vésicules synaptiques dans ces dendrites au niveau de la pars compacta permettant d'envisager l'existence de couplages étroits entre les neurones dopaminergiques.

V. LIBÉRATION DENDRITIQUE DE DOPAMINE

C'est grâce aux études électrophysiologiques de Sheperd, entreprises dès 1959, au niveau du bulbe olfactif, que l'existence d'une libération dendritique des médiateurs chimiques à partir de certaines cellules nerveuses fut envisagée. Des données en microscopie électronique confirmèrent rapidement la présence de contacts dendro-dendritiques entre les cellules mitrales et les neurones de la couche granulaire. De telles synapses chimiques (ou électriques) intervenant dans des micro-circuits ou circuits locaux furent ensuite identifiées dans plusieurs structures nerveuses dont la rétine.

La présence d'autorécepteurs sur les corps cellulaires ou les dendrites des cellules dopaminergiques nigrales, ainsi que celle de récepteurs postsynaptiques dopaminergiques couplés à une adénylate cyclase sur les afférences nigrales originaires du striatum, suggéraient l'existence d'une libération dendritique de dopamine. L'absence de fibres collatérales dopaminergiques au sein de la substance noire devait grandement faciliter la première démonstration directe de ce phénomène. Celui-ci fut mis en évidence à partir de 1976 en mesurant : 1) la libération *in vivo* de ^3H -dopamine préalablement captée dans des coupes de substance noire de rat ; 2) les modifications des taux des métabolites de la dopamine dans la substance noire ; 3) la libération *in vivo* de ^3H -dopamine synthétisée à partir de ^3H -tyrosine à l'aide de la méthode de la canule « push-pull » chez le chat. Les études *in vivo* effectuées dans notre laboratoire indiquent que cette libération est calcium-dépendante, non bloquée par la tétrodontoxine, accrue en présence d'amphétamine ou d'un inhibiteur de la recapture de la dopamine et modulée par différents médiateurs présents dans la substance noire tels que l'acétylcholine, la glycine, le GABA et la substance P. De plus, la stimulation électrique ou pharmacologique de certaines afférences nigrales originaires du cortex cérébral, du cervelet, de certains noyaux thalamiques et du striatum peut augmenter ou diminuer considérablement la libération dendritique de dopamine. Ces données nous ont permis d'aborder brièvement certaines fonctions de la dopamine libérée à partir des dendrites des neurones dopaminergiques nigro-striataux. Celle-ci intervient dans le contrôle de l'activité des cellules dopaminergiques, des cellules nigrothalamiques GABAergiques et dans celui de la libération de GABA à partir des fibres striato-nigrales GABAergiques.

VI. PROPRIÉTÉS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DES NEURONES DOPAMINERGIQUES NIGRAUX. IDENTIFICATION ET RÔLE DES AUTORÉCEPTEURS

Nos connaissances sur les propriétés électrophysiologiques des neurones dopaminergiques nigro-striataux sont en grande partie dues aux travaux d'Aghajanian et de Bunney et de leurs élèves. Comme l'ont révélé des enre-

gistremments extracellulaires, les cellules dopaminergiques de la pars compacta se caractérisent par la forme (souvent triphasique), la durée (1,6 à 2,1 m/sec.), la fréquence (2-8 sec.) de leurs potentiels d'action qui apparaissent parfois en bouffées (notamment chez l'animal anesthésié). Des réponses antidromiques peuvent être obtenues à partir du striatum, leurs latences indiquant une vitesse de conduction peu élevée dans les fibres dopaminergiques (0,58 m/sec.). L'activité des neurones dopaminergiques est accrue par les antagonistes dopaminergiques. Ces neurones ne sont plus détectés après une injection locale de 6-hydroxydopamine qui bloque tout d'abord leur conduction axonale et induit ensuite leur dégénérescence sélective. L'enregistrement intracellulaire de l'activité de ces neurones permettra de les identifier avec encore plus de certitude.

Confirmant des données biochimiques obtenues chez le chat anesthésié en mesurant la libération de dopamine au niveau des terminaisons nerveuses et des dendrites, des études électrophysiologiques ont montré que diverses stimulations sensorielles (tactiles, auditives, visuelles) accroissent l'activité des cellules dopaminergiques. Chez l'animal chronique, l'activité de ces neurones est inhibée lors de la réponse d'orientation induite par une modification soudaine de l'environnement, cette inhibition étant assujettie à un phénomène de tolérance.

Comme nous l'avons déjà évoqué, lorsqu'ils sont administrés à la périphérie, divers agonistes dopaminergiques ayant une action directe (apomorphine, lergotriple) ou indirecte (amphétamine), inhibent sélectivement l'activité des cellules dopaminergiques et cet effet est bloqué par les neuroleptiques. Deux mécanismes non exclusifs peuvent être impliqués dans ces réponses : la mise en jeu des boucles de rétro-action striatonigrales ou l'action directe de ces agents pharmacologiques sur les autorécepteurs dopaminergiques nigraux. Des études microiontophorétiques et l'analyse des effets de microinjections locales des agonistes et antagonistes ont révélé sans ambiguïté l'intervention des autorécepteurs. Selon certains auteurs, l'inhibition induite par l'amphétamine résulterait également de l'activation de la voie striato-nigrale GABA-ergique ; toutefois, des données contradictoires soulèvent le problème encore non clarifié, des contributions respectives des divers circuits striato-nigraux sollicités par des modifications de la transmission dopaminergique striatale dans le contrôle de l'activité des cellules dopaminergiques nigrales. Dans ce contexte, il importera notamment dans l'avenir d'identifier plus précisément la ou les voies mises en jeu lors d'un traitement répété par les neuroleptiques, traitement qui conduit à un blocage de l'activité des cellules dopaminergiques nigrales induit pas excès de dépolarisation. Deux autres dimensions doivent être également prises en compte. L'une concerne la différence de sensibilité des autorécepteurs et des récepteurs postsynaptiques dopaminergiques vis-à-

vis des agonistes, les premiers étant plus sensibles que les seconds. L'autre réside dans l'existence d'une désensibilisation des autorécepteurs dopaminergiques observée lors de l'administration répétée d'apomorphine ou de DOPA, conduisant dans certains cas à des effets inverses, en l'occurrence à une activation des neurones dopaminergiques par l'apomorphine. Phénomène particulièrement intéressant et dont les implications cliniques ne doivent pas être sous-estimées, les antidépresseurs peuvent à long terme diminuer la sensibilité des autorécepteurs dopaminergiques vis-à-vis de leurs agonistes. Il en serait de même des œstrogènes. Ces observations justifient sans aucun doute une analyse plus approfondie des mécanismes mis en jeu.

J. G.

SÉMINAIRES

Enképhalines, Anatomie, Biochimie, Physiologie

J. ROSSIER : « Peptides opioïdes et leur biosynthèse ».

M. ARLUISON : « Distribution et morphologie des systèmes enképhaliner-giques centraux. Données de la microscopie optique et électronique ».

F. CESSÉLIN : « Mécanismes de libération *in vitro* et *in vivo* des enképhalines ».

B. MALFROY : « Dégradation des enképhalines endogènes et concept de neuro-peptidase ».

M.C. FOURNIE-ZALUSKI : « Les récepteurs des opiacés. Caractérisation des types mu et delta ».

Y. AUDIGIER : « Hétérogénéité des récepteurs opiacés : aspects biochimiques, conséquences physiologiques et pharmacologiques ».

L. STINUS : « Interactions entre les systèmes enképhaliner-giques et dopaminergiques centraux. Etudes comportementales ».

A. ENJALBERT : « Endorphines et sécrétions hypophysaires ».

D. LE BARS : « Rôles possibles des enképhalines dans le contrôle de la transmission des influx nociceptifs ».

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE NEUROPHARMACOLOGIE
(Groupe NB, INSERM U. 114)

Six axes de recherches complémentaires ont été poursuivis au cours des douze derniers mois. Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

1. - *DIFFÉRENTIATION ET DÉVELOPPEMENT
DES NEURONES DOPAMINERGIQUES
MÉSENCÉPHALIQUES EMBRYONNAIRES DE LA SOURIS
ET INFLUENCE DES CELLULES CIBLES DU STRIATUM
SUR CES PROCESSUS* (Responsable de l'équipe : Dr A. PROCHIANTZ)

Plusieurs axes de recherche ont été poursuivis dans ce domaine :

1.a. *Morphogenèse des neurones dopaminergiques mésencéphaliques*

Comparées à celles provenant d'autres régions du cerveau, les cellules gliales de type astrocytaire ont des propriétés particulières dans la morphogenèse des neurones dopaminergiques en culture. En effet, nous avons montré que ces neurones présentent essentiellement un seul neurite non branché lorsqu'ils se développent sur un tapis d'astrocytes du striatum, du cortex cérébral ou de l'hippocampe. Sur tapis d'astrocytes mésencéphaliques, les neurones dopaminergiques ont de multiples prolongements variqueux et branchés. L'interprétation de ce phénomène n'est pas encore définitive mais les points suivants ont pu être établis :

— Les neurones noradrénergiques ou sérotoninergiques se comportent de la même façon, mais il n'en est pas de même des neurones GABAergiques.

— Le ou les facteurs impliqués sont liés aux membranes astrocytaires.

— Les astrocytes favorisant le développement des arborisations dopaminergiques branchées permettent également la migration des neurones dopaminergiques hors d'un explant mésencéphalique (S. Denis-Donini, J. Glowinski, A. Prochiantz, *Nature*, sous presse ; A. Prochiantz, M. Mallat, M.C. Daguet, A. Herbet, S. Denis-Donini, J. Glowinski, soumis à *Neuroscience*).

1.b. *Etablissement de lignées cellulaires continues, neuronales et gliales*

Les cellules embryonnaires du striatum et du mésencéphale ont été transformées par le virus oncogène SV40. Après clonage plusieurs lignées striatales et mésencéphaliques ont été obtenues. Parmi celles-ci deux ont fait l'objet d'études approfondies :

— Au niveau striatal, un clone possédant de nombreux caractères gliaux de type astrocytaire a été caractérisé. Ces cellules qui n'ont aucun caractère de type neuronal synthétisent la protéine fibrillaire acide gliale (GFAP) et cette synthèse est grandement stimulée en présence de dbcAMP.

— Au niveau mésencéphalique, un clone possédant plusieurs caractères neuronaux tels que la γ -éolase et les protéines de neurofilaments 70K, 160K et vraisemblablement 200K a pu être identifié (V. Moura-Neto, M. Mallat, A. Prochiantz, en préparation).

1.c. Etude des isoformes de la tubuline

L'obtention de cultures distinctes de cellules gliales et neuronales a permis de rechercher les isoformes spécifiques de la tubuline dans ces deux catégories cellulaires. Ce travail réalisé en collaboration avec le laboratoire du Professeur F. Gros (équipe C. Jeantet) a abouti aux conclusions suivantes : les neurones jeunes en culture contiennent plusieurs isoformes absentes dans les cellules non neuronales : d'une part, une série de tubulines α -acides et d'autre part les tubulines β' qui appartiennent à la famille des β tubulines (V. Moura-Neto, M. Mallat, C. Jeantet, A. Prochiantz, *EMBO J.*).

2. - MÉCANISMES DE RÉGULATION DE LA BIOSYNTHÈSE DE LA DOPAMINE AU NIVEAU DU STRIATUM

(Responsable de l'équipe : M. HAMON)

Des expériences *in vitro* effectuées au niveau de coupes de striatum de rat ont permis de montrer que la tyrosine hydroxylase au sein des terminaisons dopaminergiques pouvait être activée par deux mécanismes de phosphorylation distincts. L'un précédemment décrit implique une protéine kinase cAMP-dépendante qui peut être mise en jeu par la forskoline, un stimulant direct de l'adénylate cyclase. L'autre observé lors d'une dépolarisation des coupes par le potassium (60mM) est catalysé par une protéine kinase calcium, calmoduline-dépendante. De plus, les modifications cinétiques de l'enzyme (V_{max} , K_m) intervenant dans ces deux situations sont distinctes. Par ailleurs, l'activation calcium, calmoduline-dépendante de la tyrosine hydroxylase induite par le potassium est amplifiée *in vitro* par des antagonistes de la dopamine (sulpiride, trifluopérazine) et cet effet est antagonisé par des agonistes (lisuride, apomorphine) agissant sur des autorécepteurs dopaminergiques présynaptiques (S. El Mestikawy, J. Glowinski, M. Hamon, *Nature*, 1983 ; S. El Mestikawi, M. Hamon, en préparation).

3. - IDENTIFICATION ET CARACTÉRISATION DE CERTAINES DES PROPRIÉTÉS DE RÉCEPTEURS CENTRAUX

(Responsables des équipes : J. PREMONT, M. HAMON, J.C. BEAUJOUAN)

3.1. *Récepteurs couplés à une adénylate cyclase au niveau de cellules neuronales et gliales embryonnaires de la souris en culture primaire* (Ces travaux n'ont pu être effectués que grâce à l'aide du Professeur F. MOREL)

La présence de récepteurs noradrénergiques (type β_1), sérotoninergiques et dopaminergiques (type D1) a été mise en évidence au niveau des neurones mésencéphaliques. A l'inverse des neurones striataux, ces neurones ne présentent pas de récepteurs de l'adénosine couplés à une adénylate cyclase. L'additivité ou non des réponses obtenues avec les agonistes correspondants suggèrent que les récepteurs β_1 et D1 sont sur les mêmes cellules et qu'il n'en est pas de même des récepteurs β_1 et 5-HT d'une part et D1 et 5-HT d'autre part. Toutefois, il n'est pas exclu que ces couples de récepteurs soient localisés dans des domaines distincts de certains neurones. Par ailleurs, la présence de récepteurs β_1 (70 %) et β_2 (30 %) noradrénergiques a pu être démontrée au niveau de cellules gliales mésencéphaliques.

L'identification de récepteurs peptidergiques couplés à une adénylate cyclase a été également entreprise au niveau de neurones corticaux, striataux et mésencéphaliques. Des récepteurs du VIP (activation) ont été trouvés dans tous les cas. Une réponse inhibitrice a été observée avec la somatostatine au niveau des neurones corticaux et striataux d'une part et avec la leu-enképhaline au niveau des neurones striataux d'autre part (H. Chneiweiss, A. Prochiantz, J. Glowinski, J. Prémont, en préparation).

3.2. *Récepteurs sérotoninergiques*

Un nouveau ligand spécifique des récepteurs sérotoninergiques centraux a été découvert : le ^3H -8-OH-N,N-dipropyl-2-aminotétraline ou ^3H -PAT synthétisé par l'équipe du Dr L. Pichat (CEA). Des études effectuées principalement au niveau de préparations membranaires obtenues à partir de l'hippocampe et du striatum chez le rat indiquent que cette molécule se fixe à la fois sur des sites postsynaptiques et sur les autorécepteurs présynaptiques. Cette double localisation a été démontrée par des études subcellulaires et après lésion sélective des fibres sérotoninergiques ou de leurs cellules cibles. Le ^3H -PAT se lie uniquement sur des sites présynaptiques au niveau du striatum. De plus, les récepteurs pré- et postsynaptiques ainsi caractérisés présentent des propriétés pharmacologiques sensiblement différentes. Par ailleurs, dans certaines conditions, il est possible d'empêcher la liaison du ^3H -PAT sur les sites postsynaptiques et donc d'étudier sélec-

tivement les propriétés des autorécepteurs. Il s'agit de récepteurs non modulables par les nucléotides guanidyliques mais très sensibles aux cations divalents (Mn^{2+} en particulier) (H. Gozlan, S. El Mestikawy, L. Pichat, J. Glowinski, M. Hamon, *Nature*, sous presse).

3.3. Récepteurs GABAergiques

L'implantation sous-cutanée d'œstradiol chez des rattes normales provoque une hypertrophie hypophysaire associée à une hyperprolactinémie. L'étude des sites de liaison du 3H -muscimol a permis de montrer que ce traitement induit également une diminution significative de la densité des récepteurs du GABA dans plusieurs structures cérébrales (hippocampe, cortex cérébral, striatum). Par ailleurs, l'influence des agonistes du GABA sur les sites de liaison des benzodiazépines et sur les interneurons cholinergiques striataux est fortement réduite chez les rattes œstrogénisées. Ces données révèlent qu'une surcharge périphérique d'œstradiol affecte les transmissions GABAergiques centrales (C. Goetz, S. Bourgoïn, F. Cesselin, A. Brandi, D. Bression, M. Martinet, F. Peillon, M. Hamon, *Neurochem. Intern.*, sous presse).

3.4. Récepteurs substance P

A l'aide d'un analogue de la substance P, le dérivé iodé ^{125}I -Bolton et Hunter substance P, nous avons pu montrer la présence de sites de fixation spécifiques de ce ligand sur des préparations synaptosomales (fraction P2) du cerveau de rat. Dans cette situation (système clos), la quantité de sites non spécifiques est faible, la liaison spécifique est saturable, réversible, température-dépendante et n'est pas influencée par l'ouabaine excluant un transport au sein des synaptosomes. Ces sites présentent une haute affinité pour le ligand ($K_d = 4.7 \times 10^{-10}M$) et sont en nombre limité. Leur distribution varie d'une structure à une autre, celle-ci n'étant pas parallèle à celle de la substance P. Ainsi la substance noire riche en substance P contient une faible quantité de sites, une situation inverse étant observée au niveau de l'hippocampe. Divers analogues de la substance P, la physalémine, l'élédoisine et des fragments C-terminaux de la substance P ayant une activité biologique peuvent inhiber compétitivement la fixation du ligand sur ces sites spécifiques, les propriétés pharmacologiques de ces sites étant semblables d'une structure à une autre (hypothalamus, hippocampe, moelle épinière). Ces résultats sont très voisins de ceux précédemment obtenus lors de l'étude de la fixation du ligand sur les neurones mésencéphaliques embryonnaires de la souris en culture primaire (A. Viger, J.C. Beaujouan, Y. Torrens, J. Glowinski, *J. Neurochem.*, 1983 ; Y. Torrens, J.C. Beaujouan, A. Viger, J. Glowinski, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. pharmacol.*, sous presse).

4. - RÉGULATIONS PRÉSYPNPTIQUES
ET RÉGULATIONS BILATÉRALES
DES NEURONES DOPAMINERGIQUES,
SÉROTONINERGIQUES ET GABA-ERGIQUES
INNERVANT LES GANGLIONS DE LA BASE

(Responsables des équipes : A. CHERAMY, M.J. BESSON, P. SOUBRIE)

Plusieurs équipes du laboratoire contribuent à ces recherches en utilisant une stratégie originale, celle de la mesure simultanée de la libération des médiateurs chimiques des systèmes neuronaux étudiés dans diverses structures des ganglions de la base ou dans certains noyaux thalamiques. Ces expériences sont effectuées *in vivo*, le plus souvent chez des chats implantés avec plusieurs canules de type « push-pull ». Les études sur les régulations bilatérales ont été complétées par une analyse dynamique réalisée chez le rat à l'aide de la technique autoradiographique au 2-déoxy-D-(1-¹⁴C) glucose de L. Sokoloff.

4.1. Régulations bilatérales de la libération de dopamine
au niveau des terminaisons et des dendrites des neurones dopaminergiques
nigro-striataux

L'étude du rôle des noyaux thalamiques moteurs (VM-VL) et intralaminaires (CL et complexe CM: Pf) innervés par les neurones nigro-thalamiques GABAergiques dans ces régulations bilatérales a été poursuivie chez des chats anesthésiés avec de l'halothane. Les effets de l'application unilatérale du GABA (10^{-5} M) dans ces différents noyaux thalamiques sur la libération de ³H-dopamine synthétisée en continue à partir de ³H-tyrosine au niveau des deux noyaux caudés (terminaisons nerveuses) et des deux substances noires (dendrites) ont été étudiées. Les réponses obtenues permettent d'aboutir aux conclusions suivantes : 1) les différents noyaux thalamiques sont impliqués dans les régulations bilatérales de la libération de ³H-dopamine au niveau des terminaisons nerveuses ou des dendrites; 2) Les modifications observées sont distinctes selon le noyau thalamique étudié (symétriques ou asymétriques ou uniquement contralatérales); 3) de plus, elles diffèrent de celles induites par des stimulations électriques unilatérales de ces noyaux thalamiques; 4) enfin, des enregistrements électrophysiologiques multi-unitaires effectués dans les différents noyaux thalamiques et les noyaux homologues contralatéraux suggèrent que des messages transitant par ces noyaux contralatéraux sont impliqués dans les réponses contralatérales. D'autre part, des enregistrements unitaires de l'activité des neurones dopaminergiques et les effets de certaines transections ont permis de démontrer que l'augmentation bilatérale de la libération de ³H-dopamine observée au niveau des deux noyaux caudés lors de

l'application de GABA ($10^{-5}M$) dans les noyaux VM-VL résultait de régulations présynaptiques (M.F. Chesselet, A. Chéramy, R. Romo, M. Desban, J. Glowinski, *Exp. Brain Research*, sous presse ; R. Romo, G. Godeheu, M. Desban, J. Glowinski, A. Chéramy, en préparation).

4.2. Régulations bilatérales de la libération de GABA au niveau des deux noyaux caudés et des substances noires

L'étude des effets de l'application du muscimol (faible concentration de $10^{-6}M$) dans une substance noire sur l'activité des neurones nigro-thalamiques GABAergiques d'une part, et sur les régulations bilatérales des deux voies nigro-striatales GABAergiques d'autre part, a été poursuivie chez des chats anesthésiés avec de l'halothane. Ce traitement induit : 1) une augmentation de la libération de 3H -GABA formé à partir de 3H -glutamine au niveau des noyaux thalamiques moteurs (ventromédian) et intralaminaires (*centralis lateralis* et *paracentralis*), ces effets étant associés à une inhibition de l'activité cellulaire de ces noyaux ainsi que l'ont révélé des enregistrements multi-unitaires ; 2) une baisse de la libération de 3H -GABA associée à une activation cellulaire au niveau de la zone paralamellaire du noyau medio-dorsal ; 3) des variations bilatérales de la libération de 3H -GABA au niveau des deux noyaux caudés (asymétriques) et des deux substances noires (symétriques). Par ailleurs, les noyaux thalamiques précédemment étudiés contribuent très vraisemblablement au transfert des informations dans l'hémisphère contralatéral puisque les lésions ipsilatérales des noyaux moteurs et intralaminaires inversent respectivement une réponse contralatérale (noyau caudé) ou les deux (noyau caudé et substance noire) (M.L. Kemel, C. Gauchy, R. Romo, J. Glowinski, M.J. Besson, *Brain Res.*, sous presse ; C. Gauchy, M.L. Kemel, R. Romo, A. Chéramy, J. Glowinski, M.J. Besson, *Neuroscience*, sous presse).

4.3. Régulations bilatérales de la libération de sérotonine au niveau des deux noyaux caudés et des deux substances noires

Le rôle des projections habénulo-raphé dorsal dans le contrôle bilatéral de la libération de sérotonine au niveau des deux substances noires chez le chat a été confirmé. En effet, après avoir vérifié la présence d'une innervation et de récepteurs dopaminergiques dans l'habénula latérale, nous avons montré qu'une facilitation unilatérale de la transmission dopaminergique à ce niveau provoquait une diminution sélective de la libération de 3H -sérotonine synthétisée à partir de 3H -tryptophane dans les deux substances noires chez l'animal anesthésié. De plus, le blocage de la transmission GABAergique dans le noyau raphé dorsal supprime cet effet (P. Soubrié, T. Reisine, C. Blas, en préparation).

Par ailleurs, les effets d'une benzodiazépine : le chlordiazépoxyde sur l'activité des neurones sérotoninergiques issus du noyau raphé dorsal ont été analysés. Administrée à la périphérie, cette substance diminue la libération nigrale et striatale de sérotonine, mais augmente celle mesurée dans le noyau raphé dorsal. L'application de Ro. 15-1788, un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines dans le noyau raphé dorsal supprime ces effets. Le chlordiazépoxyde est sans action lorsqu'il est appliqué au niveau des terminaisons sérotoninergiques. Ces résultats ont pu être observés chez l'animal « encéphale isolé », mais ne peuvent être mis en évidence chez l'animal anesthésié, l'anesthésie avec de l'halothane augmentant la transmission GABAergique dans le noyau raphé dorsal (P. Soubrié, C. Blas, A. Ferron, J. Glowinski, *J. Pharmacol. exp. Therap.*, sous presse).

4.4. Effets bilatéraux de la stimulation électrique d'une substance noire sur la consommation de glucose dans diverses structures cérébrales

Les effets de la stimulation électrique unilatérale d'une substance noire sur l'utilisation du glucose ont été examinés dans diverses structures cérébrales chez le rat afin d'identifier certaines des voies nerveuses contribuant au transfert contralatéral des messages. Chez l'animal vigile une activation métabolique intervient bilatéralement dans les noyaux thalamiques innervés (VM et intralaminaires) ou non (noyaux antérieurs) par des projections nigrales, les aires corticales connectées à ces noyaux thalamiques, les diverses structures des ganglions de la base, le complexe habénulaire, certains noyaux du raphé et le locus coeruleus. Chez l'animal anesthésié (halothane), des effets contralatéraux sont uniquement observés dans le globus pallidus et la substance noire réticulée (H. Savaki, M. Desban, J. Glowinski, M.J. Besson, *J. Comp. Neurol.* 1983).

L'excitabilité des neurones nigraux est modifiée d'une façon réversible par une lésion unilatérale du noyau thalamique ventro-médian (VM). En effet, l'activation métabolique induite par la stimulation électrique est réduite localement et dans les aires de projection des neurones nigraux (*pars reticulata*) 8 jours après la lésion, il n'en est pas de même 30 jours après la lésion, les messages transitant vraisemblablement par les projections nigro-thalamiques contralatérales intactes (H. Savaki, M. Desban, J. Glowinski, M.J. Besson, en préparation).

5. - PROPRIÉTÉS DES NEURONES DOPAMINERGIQUES
MÉSOCORTICO-PRÉFRONTAUX ET MÉSOLIMBIQUES
ET DE CERTAINES DE LEURS CELLULES CIBLES

(Responsables des équipes : J.P. TASSIN, A.M. THIERRY)

5.1. *Etudes biochimiques*

Celles-ci ont été poursuivies dans deux directions :

— D'une part, le rôle de systèmes non dopaminergiques dans la régulation de la sensibilité des récepteurs D1 dopaminergiques couplés à une adénylate cyclase a été confirmé au niveau du noyau accumbens. En effet, de façon surprenante l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 n'apparaît pas dans le noyau accumbens après destruction des fibres dopaminergiques afférentes. Toutefois, celle-ci peut être démontrée après une lésion du cortex préfrontal entraînant une dégénérescence des fibres cortico-noyau accumbens glutamatergiques. Il semble donc que l'activation des neurones corticaux innervant le noyau accumbens s'oppose à l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 du noyau accumbens (M. Reibaud, G. Blanc, J.P. Tassin, en préparation).

— D'autre part, nous avons confirmé des données histochimiques en faveur de l'existence de neurones mixtes contenant de la dopamine et de la cholecystokinine (CCK8) originaire de l'aire tegmentale ventrale (AVT) et se projetant au niveau de la partie postéro-médiane du noyau accumbens. De plus, l'étude des effets de substances pharmacologiques agissant sur le stockage de la dopamine suggère qu'au sein de ces neurones mixtes, la CCK8 se trouve localisée dans au moins deux types de vésicules, les unes contenant de la dopamine et les autres en étant dépourvues. L'analyse des effets de la lésion sélective des neurones dopaminergiques ascendants sur les taux corticaux de CCK8 n'a pas permis de révéler la présence de ce peptide dans les neurones dopaminergiques mésocortico-préfrontaux. Toutefois, des afférences corticales CCK8 d'origine mésencéphalique semblent exister, les taux corticaux de CCK8 diminuant après lésion électrolytique de l'AVT (J.M. Studler, H. Simon, F. Cesselin, J.C. Legrand, J. Glowinski, J.P. Tassin, *Neuropeptides*, 1981 ; J.M. Studler, M. Reibaud, G. Tramu, G. Blanc, J. Glowinski, J.P. Tassin, soumis à *Brain Research*).

5.2. *Etudes électrophysiologiques*

Le cortex préfrontal médian correspond à la région du néocortex qui reçoit des afférences convergentes issues du noyau médiodorsal du thalamus et du groupe cellulaire (A10) dopaminergique localisé dans le tegmentum mésencéphalique ventro-médian. Cette organisation anatomique suggérait l'existence éventuelle d'une interaction de ces deux types d'afférences au niveau des

cellules cibles corticales. Cette interaction a pu être démontrée. En effet, des données électrophysiologiques et pharmacologiques indiquent que la voie dopaminergique mésocorticale exerce une influence inhibitrice sur l'activité spontanée des cellules corticales, mais aussi sur l'activité évoquée par des stimulations électriques des afférences issues du noyau médio-dorsal du thalamus (A. Ferron, C. Le Douarin, J. Glowinski, A.M. Thierry, soumis à *Brain Research*).

6. - PROPRIÉTÉS DES SYSTÈMES ENKÉPHALINERGIQUES DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

(Responsable de l'équipe : M. HAMON)

Les caractéristiques de la libération et du catabolisme de la met-enképhaline ont été étudiées *in vitro* sur des tranches de moelle épinière de rat. Au contact de ce tissu, 55 % de met-enképhaline exogène (1pmole, marquée au tritium) sont dégradés en quelques secondes. Ce catabolisme peut être complètement inhibé par la bestatine et le thiorphan, des inhibiteurs de peptidase. Ces substances sont également efficaces *in vivo* puisqu'elles empêchent la dégradation de la met-enképhaline endogène libérée au niveau de la moelle épinière superfusée chez le rat anesthésié. Parmi les peptides présents dans la moelle épinière dorsale, la CCK8 (sulfatée) et la substance P (sulfoxyde) stimulent la libération calcium-dépendante de met-enképhaline *in vitro*. Ces réponses pourraient expliquer les effets analgésiques induits par la CCK8 et la substance P lorsque ces peptides sont injectés par voie intrathécale.

PUBLICATIONS

T. REISINE, P. SOUBRIÉ, F. ARTAUD et J. GLOWINSKI. — Application of L-glutamic acid and substance P to the substantia nigra modulates *in vivo* (^3H) serotonin release in the basal ganglia of the cat (*Brain Res.*, 236, 317-328, 1982).

F. CESSÉLIN, J.L. OLIVERAS, S. BOURGOIN, F. SIERRALTA, R. MICHELOT, J.M. BESSON et M. HAMON. — Increased levels of met-enkephalin-like material in the CSF of anaesthetized cats after tooth pulp stimulation (*Brain Res.*, 237, 325-338, 1982).

D. HERVE, G. BLANC, J. GLOWINSKI et J.P. TASSIN. — Reduction of dopamine utilization in the prefrontal cortex but not in the nucleus accum-

bens after selective destruction of noradrenergic fibers innervating the ventral tegmental area in the rat (*Brain Res.*, 237, 510-516, 1982).

T. REISINE, M.F. CHESSELET, C. LUBETZKI, A. CHERAMY et J. GLOWINSKI. — A role for striatal beta-adrenergic receptors in the regulation of dopamine release (*Brain Res.*, 241, 123-130, 1982).

M.J. BESSON, M.L. KEMEL, C. GAUCHY et J. GLOWINSKI. — Bilateral asymmetrical changes in the nigral release of ³H-GABA induced by unilateral application of acetylcholine in the cat caudate nucleus (*Brain Res.*, 241, 241-248, 1982).

Y. TORRENS, R. MICHELOT, J.C. BEAUJOUAN, J. GLOWINSKI et J. BOCKAERT. — *In vivo* biosynthesis of ³⁵S-substance P from (³⁵S) methionine in the rat striatum and its transport to the substantia nigra (*J. Neurochem.*, 38, 1728-1734, 1982).

A. PROCHIANTZ, A. DELACOURTE, M.C. DAGUET et D. PAULIN. — Intermediate filament proteins in mouse brain cells cultured in the presence or absence of fetal calf serum (*Exp. Cell Res.*, 139, 404-410, 1982).

J.C. BEAUJOUAN, Y. TORRENS, A. HERBET, M.C. DAGUET, J. GLOWINSKI et A. PROCHIANTZ. — Specific binding of an immunoreactive and biologically active ¹²⁵I-labelled substance P derivative to mouse mesencephalic cells in primary culture (*Mol. Pharmacol.*, 22, 48-55, 1982).

F. CESSÉLIN, M. HAMON, S. BOURGOIN, N. BUISSON et F. DE VITRY. — Presence of met-enkephalin in a somatostatin-synthesizing cell line derived from the fetal mouse hypothalamus (*Neuropeptides*, 2, 351-369, 1982).

S. EL MESTIKAWY, C. GOETZ, A. PASQUIER, J. GLOWINSKI et M. HAMON. — Long-term local and distal increases in tryptophan hydroxylase activity following intracerebral kainic acid injections in the rat (*Brain Res.*, 244, 319-329, 1982).

S. BOURGOIN, F. CESSÉLIN, F. ARTAUD, J. GLOWINSKI et M. HAMON. — *In vivo* modulations by GABA-related drugs of met-enkephalin release in basal ganglia of the cat brain (*Brain Res.*, 248, 321-330, 1982).

C. LUBETZKI, M.F. CHESSELET et J. GLOWINSKI. — Modulation of dopamine release in rat striatal slices by delta opiate agonists (*J. Pharmacol. exp. Ther.*, 222, 435-440, 1982).

T. REISINE, P. SOUBRIE, F. ARTAUD et J. GLOWINSKI. — Involvement of lateral habenula-dorsal raphe neurons in the differential regulation of striatal and nigral serotonergic transmission in cats (*J. Neurosci.*, 2, 1061-1071, 1982).

T. REISINE, M.F. CHESSELET et J. GLOWINSKI. — Striatal dopamine release *in vitro* : a beta-regulated response not mediated through cyclic AMP (*J. Neurochem.*, 39, 976-981, 1982).

M.F. CHESSELET, A. CHERAMY, T. REISINE, C. LUBETZKI, J. GLOWINSKI, M.C. FOURNIE-ZALUSKI et B. ROQUES. — Effects of various opiates including specific delta and Mu agonists on dopamine release from nigrostriatal dopaminergic neurons *in vitro* in the rat and *in vivo* in the cat (*Life Sci.*, 31, 2291-2294, 1982).

M.F. CHESSELET, A. CHERAMY, T. REISINE, C. LUBETSKI, M. DESBAN et J. GLOWINSKI. — Local and distal effects induced by unilateral striatal application of opiates in the absence or in the presence of naloxone on the release of dopamine in both caudate nuclei and substantiae nigrae of the cat (*Brain Res.*, 258, 229-242, 1983).

H. SAVAKI, M. DESBAN, J. GLOWINSKI et M.J. BESSON. — Local cerebral glucose consumption in the rat. I. Effects of halothane anesthesia (*J. Comp. Neurol.*, 213, 36-45, 1983).

H. SAVAKI, M. DESBAN, J. GLOWINSKI et M.J. BESSON. — Local cerebral glucose consumption in the rat. II. Effects of unilateral substantia nigra stimulation in conscious and halothane anesthetized animals (*J. Comp. Neurol.*, 213, 46-65, 1983).

M.F. CHESSELET et T. REISINE. — Somatostatin regulates dopamine release in rat striatal slices and cat caudate nuclei (*J. Neurosci.*, 3, 232-236, 1983).

A. VIGER, J.C. BEAUJOUAN, Y. TORRENS et J. GLOWINSKI. — Specific binding of a ¹²⁵I-Substance P derivative to rat brain synaptosomes (*J. Neurochem.*, 40, 1030-1039, 1983).

S. GREENFIELD, A. CHERAMY et J. GLOWINSKI. — Evoked release of proteins from central neurons *in vivo* (*J. Neurochem.*, 40, 1048-1057, 1983).

S. EL MESTIKAWY, J. GLOWINSKI et M. HAMON. — Tyrosine hydroxylase activation in depolarized dopaminergic terminals, involvement of Ca²⁺-dependent phosphorylation (*Nature*, 302, 830-832, 1983).

A. CHERAMY, M.F. CHESSELET, R. ROMO, V. LEVIEL, J. GLOWINSKI. — Effects of unilateral electrical stimulation of various thalamic nuclei on the release of dopamine from dendrites and nerve terminals of neurons of the two nigro-striatal dopaminergic pathways (*Neuroscience*, 8, 767-780, 1983).

A.M. THIERRY, G. CHEVALIER, A. FERRON et J. GLOWINSKI. — Diencephalic and mesencephalic efferents of the medial prefrontal cortex in the rat : electrophysiological evidence for the existence of branched neurons (*Exp. Brain Res.*, 50, 275-282, 1983).

PARTICIPATION A DES CONGRÈS

Jacques GLOWINSKI a été Chairman de symposia dans les congrès internationaux suivants :

- Substance P symposium, Dublin (Irlande), 27-29 avril 1983.
- Innervation monoaminergique du cortex cérébral, VI^e symposium International du Centre de recherche en sciences neurologiques, Université de Montréal (Canada), 16-17 mai 1983.
- 5th Catecholamine symposium, Göteborg (Suède), 12-16 juin 1983.

Différents chercheurs ont présenté leurs travaux dans les congrès suivants :

A.M. THIERRY, G. CHEVALIER, A. FERRON et J. GLOWINSKI : Electrophysiological identification of some efferent pathways of the rat medial prefrontal cortex. 6th Europ. Neuroscience Congress, Malaga (Espagne, sept. 1982).

A. FERRON, A.M. THIERRY et J. GLOWINSKI : Effect of the electrical stimulation of ventro-medial mesencephalic tegmentum and medio-dorsal nucleus of the thalamus of the unitary activity of medial prefrontal cortical neurons. 6th Europ. Neuroscience Congress, Malaga (Espagne, sept. 1982).

S. EL MESTIKAWY, J. GLOWINSKI et M. HAMON : Involvement of Ca²⁺-dependent phosphorylation in the activation of tyrosine hydroxylase in striatal slices exposed to a high K⁺ concentration. 6th Europ. Neuroscience Congress, Malaga (Espagne, sept. 1982).

J.P. TASSIN, H. SIMON, G. BLANC, J. GLOWINSKI et J. BOCKAERT : The regulation of the dopamine-sensitive adenylyl cyclase activity is not solely dependent on dopaminergic innervation in the prefrontal cortex and the nucleus accumbens. 6th Europ. Neuroscience Congress, Malaga (Espagne, sept. 1982).

C. GAUCHY, M.L. KEMEL, M. DESBAN, J. GLOWINSKI et M.J. BESSON : *In vivo* release of GABA at the level of both striato-nigral pathways : effects of an application of muscimol in one substantia nigra. 6th Europ. Neuroscience Congress, Malaga (Espagne, sept. 1982).

J.M. STUDLER, H. SIMON, J.C. LEGRAND, J. GLOWINSKI et J.P. TASSIN : Biochemical localization of CCK8 in some DA mesolimbic neurons. 3rd Eur. Winter Conf. on Brain Research, Les Arcs, 13-19 mars 1983.

J.P. TASSIN, M. REIBAUD, G. BLANC, J.M. STUDLER, J. BOCKAERT et J. GLOWINSKI : Non-dopaminergic fibers regulate receptors linked with a DA-sensitive adenylate cyclase (DA1) in cortical and subcortical structures of the rat. 3rd Eur. Winter Conf. on Brain Research, Les Arcs, 13-19 mars 1983.

S. EL MESTIKAWI, J. GLOWINSKI et M. HAMON : Long lasting increases in tryptophan hydroxylase activity induced by the intrastriatal injection of kainic acid or ibotenic acid in rats. 3rd Eur. Winter Conf. on Brain Research, Les Arcs, 13-19 mars 1983.

J. GLOWINSKI et P. SOUBRIE : Regulation of serotonergic neurons innervating the basal ganglia : *in vivo* release studies. Intern. Study group for tryptophan research (ISTRY), Martinsried (R.F.A.), 19-22 avril 1983.

Y. TORRENS, J.C. BEAUJOUAN, A. VIGER et J. GLOWINSKI : Specific binding of a ^{125}I -substance P derivative to rat brain synaptosomes. Substance P Symposium, Dublin (Irlande), 27-29 avril 1983.

A.M. THIERRY, J.P. TASSIN et J. GLOWINSKI : Biochemical and electrophysiological studies of the mesocortical dopamine system. Innervation Monoaminergique du cortex cérébral, V^e Symposium intern. Univ. Montréal (Canada), 16-17 mai 1983.

A. PROCHIANTZ, S. DENIS-DONINI, M.C. DAGUET, M. MALLAT, A. HERBET, U. DI PORZOS et J. GLOWINSKI : *In vitro* analysis of specific cellular interactions implied in the central DA neurons. The Cell Biology of Neuronal Plasticity, Villasimius (Sardaigne), 6-10 juin 1983.

H. SAVAKI : Distribution of effects of catecholaminergic agents on energy metabolism in the rat brain. 5th CA symposium, Göteborg, 12-16 juin 1983.

M.J. BESSON, J.A. GIRAULT, J. GLOWINSKI et H. SAVAKI : Effects of systemic apomorphine administration on ^3H -DA and ^3H -GABA release within the striatum in conscious and anesthetized rats. 5th CA symposium, Göteborg, 12-16 juin 1983.

H. SAVAKI, M. DESBAN, J. GLOWINSKI et M.J. BESSON : Effects of unilateral substantia nigra electrical stimulation on local cerebral glucose consumption in the rat. 5th CA symposium, Göteborg, 12-16 juin 1983.

R. ROMO, A. CHERAMY, M.F. CHESSELET, G. GODEHEU et J. GLOWINSKI : GABAergic nigrothalamic neurons : role in the bilateral control of the nigrostriatal dopaminergic pathways. 5th CA symposium, Göteborg, 12-16 juin 1983.

A.M. THIERRY, A. FERRON, C. LE DOUARIN et J. GLOWINSKI : Inhibitory influence of the mesocortical DA system on spontaneous activity of evoked

responses from the thalamic medio-dorsal nucleus in the rat medial prefrontal cortex. 5th CA symposium, Göteborg, 12-16 juin 1983.

A.M. THIERRY, J.M. DENIAU et J. GLOWINSKI : Effect of stimulation of the medial prefrontal cortex on identified VMT cells in the rat. 5th CA symposium, Göteborg, 12-16 juin 1983.

J.P. TASSIN, M. REIBAUD, G. BLANC, J.M. STUDLER et J. GLOWINSKI : Non-dopaminergic fibers regulate receptors linked with a DA-sensitive adenylylate cyclase (D1) in the prefrontal cortex and the nucleus accumbens of the rat. 5th CA symposium, Göteborg, 12-16 juin 1983.

M.F. CHESSELET, A. CHERAMY, T.D. REISINE, C. LUBETZKI et J. GLOWINSKI : Presynaptic regulations of dopamine release from nigro-striatal dopaminergic neurons : *in vitro* and *in vivo* studies. 9th Meeting Int. Sty for Neurochemistry, Vancouver, Canada, 10-15 juillet 1983.