

Avis de Soutenance

Madame Lisa GAUTHIER

NEUROSCIENCES ET COGNITION (Domaine scientifique : Biologie,
médecine et santé)

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Régulations complémentaires dopaminergiques et sérotoninergiques des circuits cortico-striataux liés aux comportements d'approche-évitement: études pharmaco-comportementales intégrant l'imagerie TEP-IRM chez le primate non-humain.

dirigés par Monsieur Léon TREMBLAY et Monsieur Benjamin PASQUEREAU

Soutenance prévue le **mardi 16 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, 67 Boulevard Pinel 69500 BRON

Composition du jury proposé

M. Léon TREMBLAY	CNRS Lyon	Directeur de thèse
Mme Christiane SCHREIWEIS	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice
M. Dominique GUEHL	Université de Bordeaux	Rapporteur
M. Sébastien CARNICELLA	INSERM Grenoble	Rapporteur
Mme Claire WARDAK	INSERM Tours	Examinatrice
M. Benjamin PASQUEREAU	CNRS Lyon	Co-directeur de thèse

Mots-clés : Sérotonine, Dopamine, Motivation, Anxiété, Striatum, Comportements d'approche/évitement,

Résumé :

La sélection des comportements adaptés à des stimuli de l'environnement ayant différentes valences émotionnelles et motivationnels repose sur des mécanismes cognitifs sous-jacents aux comportements d'approche et d'évitement, dont les perturbations sont fréquentes dans divers troubles psychopathologiques. Si les systèmes dopaminergique et sérotoninergique constituent des cibles majeures des traitements psychiatriques, leurs rôles précis dans la régulation de ces comportements restent encore mal compris. Dans une première étude, nous avons comparé chez des primates non-humains (PNH) les effets de deux agents pharmacologiques couramment utilisés en clinique : le méthylphénidate (MPH, Ritaline®), un bloqueur du transporteur de la dopamine, et la fluoxétine (FLX, Prozac®), inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). L'administration de MPH et FLX a amélioré les performances dans une tâche d'approche-évitement via des mécanismes distincts mais complémentaires. Le MPH, via sa modulation dopaminergique sur le striatum, renforce les comportements d'approche motivés par des stimuli de valence positive pour obtenir une récompense. La FLX, quant à elle, facilite l'évitement actif des stimuli de valence négative via une modulation sérotoninergique sur les circuits cortico-striataux limbiques sans véritablement déterminer le site cérébral spécifique. Dans une seconde étude, pour déterminer le rôle spécifique de la transmission sérotoninergique induite par la FLX sur le striatum antérieur, nous

avons réalisé des injections intracérébrales d'agents ciblant les récepteurs de type 5-HT6 fortement exprimés dans le striatum. Des injections locales d'un agoniste 5-HT6 (WAY-208466) et d'un antagoniste 5-HT6 (SB-258585) ont révélé une implication spécifique des territoires du striatum ventral antérieur dans la régulation des processus motivationnels face à des stimuli de valences opposées menant à la sélection des comportements d'approche ou évitement. Plus précisément, l'activation des 5-HT6R dans le striatum ventral et le putamen ventral a 1) renforcé la motivation incitative générée par des stimuli de valence positive dans le contexte appétitif, augmentant ainsi le taux d'essais complétés dans ce contexte, et 2) favorisé une stratégie d'évitement actif plus efficace en conditions aversives. À l'inverse, l'inhibition des 5-HT6R du putamen ventral a réduit la motivation pour l'approche dans le contexte appétitif et a produit des effets inverses dans la stratégie d'évitement des stimuli à valence négative. Ces résultats, soutenus par des analyses de connectivité fonctionnelle, soulignent l'importance de la transmission sérotoninergique passant par les 5-HT6R sur les circuits striato-thalamo-corticaux dans la modulation des processus motivationnels liés aux comportements d'approche-évitement. Ces deux études mettent en lumière des rôles différents et complémentaires des systèmes dopaminergique et sérotoninergique dans la régulation des comportements d'approche et d'évitement en agissant possiblement sur des territoires fonctionnels du striatum antérieur. La seconde étude ouvre des perspectives de remplacement des antidépresseurs comme la FLX, dans les nombreuses pathologies résistantes aux ISRS, en ciblant plus spécifiquement les récepteurs 5-HT6 striataux. Ces avancées découlant de la recherche sur le PNH ouvrent des perspectives pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes, notamment dans les troubles caractérisés par des déséquilibres dans les processus motivationnels qui guident les comportements d'approche et évitement, comme les troubles anxieux et dépressifs ainsi que les troubles des comportements alimentaires.