

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PITOY Mathilde**

Titre de la thèse : « *Rôle de la transmission 5-HT<sub>6</sub> dans la prise alimentaire et l'anxiété : une étude préclinique chez le primate non-humain, associant imagerie TEP et approche comportementale.* »

### Résumé



Des études chez le rat ont montré l'intérêt des agents des récepteurs 5-HT<sub>6</sub> (5-HT<sub>6</sub>R) pour moduler la cognition, la prise alimentaire et l'anxiété. Cependant, leurs mécanismes et lieux d'action sont méconnus, et aucune étude chez le primate non-humain (PNH) n'est disponible. Or, il s'avère que le striatum est impliqué dans tous ces processus et qu'il possède une très forte densité de 5-HT<sub>6</sub>R. L'objectif est donc de déterminer comment la modulation sérotoninergique passant par les 5-HT<sub>6</sub>R, via un antagoniste (SB-258585) et un agoniste (WAY-208466) spécifiques, modifie le comportement et la motivation alimentaire, et quels sont ses sites d'action potentiels. Nous avons analysé les paramètres motivationnels dans une tâche de choix alimentaire, les modifications comportementales en laboratoire et l'occupation des 5-HT<sub>6</sub>R cérébraux via l'imagerie TEP. Nous avons montré que la modulation aiguë de la transmission 5-HT<sub>6</sub> exerçait, vraisemblablement via le striatum (putamen et noyau caudé), un effet consistant sur la motivation alimentaire et opposé entre l'agoniste et l'antagoniste. L'impact sur l'activité et les comportements à caractère anxieux était plus variable, mais favorisait les comportements orientés vers les objets et les aliments. Contrairement à la fluoxétine, un traitement subchronique à faible dose avec l'agoniste permettait d'augmenter la prise alimentaire sans induire d'effets délétères. Ces résultats renforcent les études préconisant les antagonistes pour traiter l'obésité, et ouvrent des perspectives thérapeutiques

pour l'anorexie mentale, soulignant l'importance de la recherche pré-clinique sur les 5-HT<sub>6</sub>R dans la compréhension et le traitement des troubles alimentaires.