

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 13 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Arthur LEFEVRE**

Titre de la thèse : « Mécanismes neuronaux de l'interaction entre ocytocine et sérotonine chez le primate non humain et les patients avec autisme. »

### Résumé de la thèse

La neurohormone ocytocine (OT) est de plus en plus étudiée pour son potentiel thérapeutique dans les troubles du comportement social, comme l'autisme, qui sont associés à une dérégulation de plusieurs systèmes de neurotransmission, notamment l'OT et la sérotonine (5-HT). Dans ce cadre, une étape importante afin de développer des médicaments basés sur des mécanismes biologiques est de caractériser les interactions entre l'OT et les autres neurotransmetteurs. La littérature sur les rongeurs montre que la relation entre OT et 5-HT est fortement impliquée dans plusieurs aspects du comportement social. Par ailleurs, nous avons récemment montré chez le sujet sain que le fonctionnement du récepteur 5-HT 1A (5-HT<sub>1A</sub>) est modifié suite à l'administration d'OT.

J'ai donc réalisé une première expérience chez des patients autistes en utilisant le scanner TEP avec le radiotracteur [18F]MPPF (spécifique du 5-HT<sub>1A</sub>). Aucune différence n'est apparue, à l'état basal, entre 18 patients autistes et 24 sujets contrôles. Par ailleurs, l'OT n'a pas modifié le système 5-HT<sub>1A</sub>. Enfin, alors qu'une corrélation entre la densité de 5-HT<sub>1A</sub> et le volume de matière grise du striatum a été observé dans le groupe contrôle, cette relation était absente dans le groupe de patients. Ces résultats suggèrent une altération subtile du 5-HT<sub>1A</sub>, ne pouvant être détectée qu'au niveau fonctionnel.

Parce que le scanner TEP ne permet pas de dire si les changements observés sont dus à une libération de sérotonine ou à une modification directe du récepteur, j'ai réalisé une deuxième expérience chez 3 macaques rhésus, avec le [18F]MPPF et le [11C]DASB (marquant le transporteur de la 5-HT). Par rapport au placebo, l'OT injectée dans le ventricule latéral a significativement augmenté la liaison du [18F]MPPF dans l'amygdale et l'insula tandis que la liaison du [11C]DASB diminuait dans ces mêmes régions. Ainsi, nous pouvons dire que l'OT a provoqué la libération de 5-HT ainsi qu'une modification du 5-HT<sub>1A</sub> dans ces régions importantes pour les comportements socio-émotionnels. Une étude par autoradiographie a confirmé cette interprétation.

Ces expériences montrent qu'il existe une action régulatrice de l'OT sur la 5-HT chez le primate, mais que ce mécanisme est dérégulé chez les patients avec autisme. Cela ouvre donc la voie à l'investigation de traitements combinés exerçant un effet sur ces deux neurotransmetteurs.

**Mots clés** : Ocytocine, sérotonine, Troubles du Spectre Autistique, Primate non-humain, scanner TEP