

Vers un modèle animal de délire persécutif ayant une validité théorique

Philippe Oberling

► **To cite this version:**

Philippe Oberling. Vers un modèle animal de délire persécutif ayant une validité théorique. 2005. hal-00003635

HAL Id: hal-00003635

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00003635>

Preprint submitted on 20 Jan 2005

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Vers un modèle animal de délire persécutif ayant une validité théorique

Responsable scientifique : Philippe OBERLING

Philippe OBERLING

INSERM U405 (Laboratoire de Psychopathologie et de Pharmacologie de la Cognition), Institut de Physiologie de la Faculté de Médecine

11 rue Humann

67085 Strasbourg

Tel : 03-90-24-32-54 / Fax : 03-90-24-32-56

E-mail : Philippeoberling@aol.com

Sous-thèmes dont relève ce projet :

Schizophrénie

Troubles délirants

Mémoire

Émotions

Temps

Équipes partenaires

- Université/CNRS UMR 7521, Strasbourg
- Institut d'Histologie, Faculté de Médecine, ULP, Strasbourg
- Institut de Physiologie, Faculté de Médecine, ULP, Strasbourg

Résumé signalétique

Cette recherche s'inscrit dans le cadre général de la mise au point de nouveaux modèles animaux (rongeurs en particulier) destinés à caractériser les déficits cognitifs et affectifs observés au cours des pathologies mentales, afin d'analyser le substrat neurobiologique impliqué dans ces déficits. De manière plus précise, le projet consiste en l'élaboration et la validation d'un modèle basé sur la résolution de probabilités chez le rat, afin d'étudier certains troubles cognitifs rencontrés dans les états délirants (schizophrénie, paranoïa, dépression, démences séniles et pré-séniles). En effet, des études récentes réalisées chez des patients présentant des symptômes délirants montrent que ces derniers souffrent d'une altération des processus d'attribution causale. Cette altération repose sur un déficit à évaluer correctement la probabilité de survenue d'un événement en présence (ou en l'absence) de sa cause putative. De façon générale, les patients présentant des symptômes délirants, surestiment la probabilité de survenue d'un événement en présence d'une cause putative.

Nous avons transposé au laboratoire, une préparation de conditionnement Pavlovien qui nous permet une évaluation psychométrique de la façon dont les rats estiment la probabilité de survenue d'un événement (un choc électrique faible dans les pattes) en présence d'une cause putative (un son bref qui précède le choc). L'originalité de cette approche réside dans ce qu'elle permet l'étude sur des animaux de laboratoire d'un processus cognitif fondamental qui est altéré dans une symptomatologie précise (le délire en l'occurrence). Les résultats que nous avons obtenus au cours des 24 mois de recherches financés par le MENRT montrent en effet que les modèles animaux dits « globaux » de déficits cognitifs observés dans une pathologie aussi polymorphe en terme de symptomatologies qu'est la schizophrénie, ont une validité théorique très faible. À l'inverse, nos résultats montrent qu'une approche animale centrée sur une *approche uni-symptomatique* possède une valeur heuristique incontestable. Nous avons ainsi montré que l'atropine (un antagoniste cholinergique connu depuis longtemps chez l'homme pour induire un délire - délire atropinique -) induit de façon spécifique chez le rat, une sur-estimation de la probabilité de survenue d'un événement en présence d'une cause putative. Nos résultats montrent que cette altération d'un processus cognitif fondamental ne résulte pas d'une altération des mécanismes associatifs élémentaires, mais bien d'une altération de processus computationnels de plus haut niveau, tels la mémoire temporelle et/ou les mécanismes de prise de décision. Par ailleurs, nous avons montré que l'altération de ce processus par l'atropine chez le rat, était reversée par la physostigmine, un inhibiteur de l'Acétylcholinestérase, qui constitue le traitement princeps du délire induit par l'atropine chez l'homme. De plus, nous avons montré que le mécanisme d'action de l'atropine sur ce processus était spécifique aux récepteurs nicotiniques. Enfin, nous avons montré que le système cholinergique antérieur n'était pas impliqué dans ce processus de traitement probabiliste. Nos résultats montrent cependant qu'il existe une participation importante des archéo-cortex, puisque la lésion de l'hippocampe chez le rat provoque une sur-estimation des probabilités.

Mots-clés : Psychiatrie • Délire • Schizophrénie • Paranoïa • Démences • Modèles Animaux • Probabilités • Acétylcholine • Hippocampe • Conditionnement • Rat.

Nombre de participants : Physiologie : 4. Histologie : 1. Neurobiologie : 2. Psychologie : 2

Rappels des enjeux et objectifs fixés à l'origine

Le délire est un symptôme positif que l'on observe dans un grand nombre de pathologies psychiatriques (schizophrénie, paranoïa, dépression, démences séniles ou de type Alzheimer, intoxications médicamenteuses, etc.). Le délire est « une croyance personnelle erronée qui repose sur un raisonnement incorrect concernant la réalité extérieure. Cette croyance est fermement ancrée chez le patient, en dépit de l'apport d'éléments constituant des preuves absolues allant à l'encontre de celle-ci. Cette croyance n'est généralement pas acceptée par des individus de même culture, et ne s'inscrit pas dans un contexte religieux reconnu » (DSM III-R définition, 1987). Au plan cognitif, le délire se caractérise par un raisonnement anormal, les patients délirants établissant de fausses relations de causes à effets. Sur la base des études existantes, Garety et Hemsley (1997) ont suggéré que cette inaptitude à établir une relation normale de causes à effets reposait directement sur l'altération d'un processus cognitif plus élémentaire, le raisonnement probabiliste. En d'autres termes, les patients délirants surestiment la probabilité de survenue d'un événement en présence d'une cause putative, les conduisant à établir des relations de causes à effets biaisées (pour une revue récente, voir Garety et Freeman, 1999). L'établissement d'une relation de causes à effets repose sur des processus cognitifs élémentaires qui se sont conservés au cours du phylum, en particulier chez le rat (voir par exemple, Miller et Mature, 1996). En particulier, les processus cognitifs nécessaires à l'établissement d'un apprentissage associatif de type Pavlovien (par exemple, association entre un son - stimulus conditionné ; CS- et un choc électrique modéré dans les pattes - stimulus inconditionné ; US) sont en tout point similaires à ceux nécessaires à l'établissement d'une relation de causes à effets (Young, 1995). En d'autres termes dans un apprentissage de type Pavlovien, l'animal établit une relation entre un effet donné (le choc - US) et sa cause putative (le son - CS). Il est bien établi aujourd'hui, que pour ce faire, l'animal utilise la probabilité de survenue de l'US en présence (ou non)

du CS (Alloy et Tabachnick, 1984 ; Rescorla, 1968). L'intensité de la réponse conditionnée au son reflète l'aspect prédictif de ce dernier (forte réponse lorsque le CS est un bon prédicteur de la survenue de l'US ; faible réponse lorsqu'il est un mauvais prédicteur). L'ensemble des expériences que nous avons réalisées pour ce projet reposait de façon générale sur la comparaison systématique de deux groupes distincts d'animaux (un premier groupe - groupe Contingent - pour qui la probabilité de recevoir l'US en présence du CS est positive ; un second groupe - groupe NonContingent - pour qui la probabilité de recevoir l'US en présence du CS est égale à la probabilité de recevoir celui-ci en l'absence du CS). Dans une telle préparation, on observe en situation normale, une forte réponse conditionnée au CS dans le groupe Contingent, mais surtout une faible réponse conditionnée au CS dans le groupe NonContingent. Nous avons montré initialement dans cette préparation que les rats surestiment la probabilité de survenue de l'US en présence du CS, lorsque ce dernier possède une forte tonalité affective (Oberling et al., 2000), ce qui constitue un parallèle frappant avec l'augmentation du biais de raisonnement probabiliste chez les patients délirants lorsque l'on utilise des tâches de raisonnement impliquant du matériel chargé affectivement, et non plus neutre (voir par exemple, McGuire et al., 2001 ; Young et Bentall, 1997). L'objectif principal du projet consistait donc à asseoir plus avant la validité de cette préparation animal en regard des troubles du raisonnement probabiliste chez le patient délirant. En d'autres termes, notre but consistait à recréer (et le cas échéant à analyser) chez le rat, le pattern de raisonnement caractéristique de cette population de patients, c'est-à-dire une surestimation de la probabilité de survenue de l'US en présence du CS lorsque ce dernier est un mauvais prédicteur (induction d'une forte réponse conditionnée au son dans les groupes NonContingent, sans altération des processus élémentaires de traitement de l'information dans les groupes Contingent).

Résumé des résultats effectivement atteints

Au cours des 24 mois du projet, nous avons pu asseoir plus avant la validité de l'approche uni-symptomatique en général et de notre modèle en particulier.

1. Au plan théorique, nous avons étudié avec nos collègues de l'Université de New-York, la validité des modèles animaux dits « globaux », tels les modèles attentionnels de schizophrénie, comme l'inhibition latente et le blocage. Nous avons analysé l'ensemble des données existantes dans ce domaine. Les résultats de cette analyse montrent que, bien que ces modèles possèdent une validité pharmacologique indéniable, leur rationnel théorique, en particulier dans le champ des processus pathologiques de traitement de l'information, est quasi inexistant (Escobar et al., 2002). Dans un tel contexte, l'approche uni-symptomatique des déficits cognitifs en pathologies psychiatriques semble non seulement plus prometteuse chez l'homme

(pour une conclusion similaire, voir Garety et Freeman, 1999), mais également plus facilement transposable (et donc analysable) aux espèces non-humaines.

2. Au plan expérimental, nous avons montré au sein de l'Inserm U405, que l'atropine (un antagoniste cholinergique utilisé en clinique, mais qui induit de façon très spécifique chez l'homme en cas de surdosage, une symptomatologie délirante - délire atropinique) induisait de façon dose-dépendante chez le rat une surestimation de la probabilité de survenue de l'US en présence du CS. Ce résultat semble très spécifique des agents cholinergiques, puisque nous ne l'observons pas avec d'autres substances pharmacologiques qui induisent chez l'homme des états confusonoiriques comme l'amphétamine, la kétamine, et le LSD. De plus, nous avons montré que la physostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé spécifiquement

en clinique pour la réversion des délires induits par l'atropine, reversait (également de façon dose-dépendante) la surestimation induite par l'atropine (Carnicella et al., 2002, soumis). Par ailleurs, nous avons montré que l'altération des processus probabilistes induite par l'atropine était spécifique du système cholinergique nicotinique, et non du système muscarinique. En effet dans notre préparation, nous supprimons de façon dose-dépendante les effets de l'atropine par l'injection de nicotine (un agoniste spécifique des récepteurs nicotiniques), alors que l'oxotremorine (un agoniste muscarinique) demeure sans effet (Carnicella et al., 2002a, en préparation). Au plan cognitif, ces résultats sont particulièrement intéressants dans la mesure où ils montrent que, dans une préparation de conditionnement Pavlovien (impliquant donc des processus associatifs dans l'établissement de la réponse conditionnée observée), la suppression de cette réponse telle qu'observée avec l'atropine (surestimation de la probabilité de survenue de l'US) s'effectue alors même que les associations élémentaires (CS-US et Contexte-US) ne sont pas affectées par cette substance pharmacologique. En d'autres termes, s'il semble bien établi aujourd'hui que l'établissement d'un raisonnement probabiliste normal chez l'homme et d'autres espèces animales se fait sur la base de processus associatifs (voir par exemple Allan, 1993 ; Baker et al., 1996 ; Wasserman et al., 1996), nos résultats montrent que la suppression induite de ce phénomène relève de processus de plus haut niveau que les simples processus associatifs. A notre connaissance, ces résultats constituent la première démonstration expérimentale que l'altération d'un phénomène associatif ne s'effectue pas selon des lois associatives, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de continuum obligatoire entre les règles qui régissent la psychologie et celles qui régissent la psychopathologie. Bien qu'à l'heure actuelle cela soit purement spéculatif, nous pensons que l'atropine induit une distorsion de la mémoire du temps, cette distorsion ne permettant plus la prise en compte des régularités événementielles passées, conduisant de fait à une surestimation de la probabilité de survenue d'un effet en présence d'une cause putative.

Au plan neurobiologique, nous avons achevé avec nos collègues de l'ULP/CNRS UMR7521, le programme de recherche tel que défini dans le projet. Nos résultats montrent que la lésion de l'hippocampe, une structure clairement altérée chez les patients souffrant de schizophrénie, induit une surestimation des probabilités chez le rat (Oberling et al., 2002, en préparation). Dans le champ d'application des sciences cognitives, ce résultat est particulièrement encourageant dans la mesure où l'hippocampe est considéré comme une structure cérébrale majeure dans l'analyse en temps réel des relations entre les événements. Sur la base de ces résultats chez le rat et de l'analyse des troubles associatifs chez les patients souffrant de schizophrénie, nous avons émis l'hypothèse que l'hippocampe constitue chez ces derniers, la structure cérébrale dont le fonctionnement dans la comparaison (et non pas dans l'établissement) des différents liens

associatifs, est altéré (Escobar et al., 2002).

Nous avons par ailleurs tenté de mettre en relation le déficit d'estimation des probabilités à la suite de l'injection d'antagonistes cholinergiques avec une (des) structure(s) cérébrale(s) du système nerveux antérieur (septo-hippocampique et basalo-cortical). Pour ce faire, nous avons réalisé des déplétions cholinergiques de l'ensemble de ces deux systèmes (injection intra-cérébro-ventriculaire d'IgG192-saporine), et de chacun de ces systèmes en particulier (injection septale - injection dans le noyau basal magnocellularis). Quel que soit le type de lésions réalisées, nos résultats montrent que les lésions demeurent sans effet sur l'estimation des probabilités par le rat, quand bien même l'analyse histologique et comportementale reproduit les résultats obtenus par d'autres groupes de recherche. Ces résultats suggèrent une participation complexe (vraisemblablement phasique et non tonique) du système cholinergique dans les processus de traitement probabiliste (Carnicella et al., 2002b, en préparation).

Le projet prévoyait par ailleurs la caractérisation au niveau cellulaire du substrat cérébral impliqué dans la surestimation des probabilités chez le rat lorsque l'on utilise un CS non plus neutre, mais chargé affectivement (un son de forte intensité qui produit une réaction de peur chez l'animal). En effet, ainsi que mentionné précédemment, nous avons montré initialement que les rats surestiment la probabilité de survenue de l'US en présence du CS, lorsque ce dernier possède une forte tonalité affective (Oberling et al., 2000), ce qui constitue un parallèle frappant avec l'augmentation du biais de raisonnement probabiliste chez les patients délirants lorsque l'on utilise des tâches de raisonnement impliquant du matériel chargé affectivement, et non plus neutre. En collaboration avec nos collègues des Instituts de Physiologie et d'Histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, nous avons réalisé la contre-partie comportementale de cette étude, ainsi que les coupes de cerveau des animaux, nécessaires à une analyse par hybridation in situ des structures cérébrales. Malheureusement, la dotation obtenue ayant été inférieure à la dotation demandée, nous n'avons pu acquérir les sondes histologiques nécessaires à l'étude. Les coupes histologiques sont donc actuellement conservées par congélation, dans l'attente de pouvoir acquérir le matériel nécessaire à leur révélation.

Pour des raisons budgétaires identiques, nous avons dû renoncer complètement au projet neurodéveloppemental, qui prévoyait d'étudier les processus d'analyse des probabilités aux âges pré et post-pubertaires, après lésion de l'hippocampe chez le rat dans la période néonatale.

Nouvelles collaborations scientifiques envisagées

Nous envisageons d'étendre la poursuite de ce projet de modélisation animale en étudiant plus particulièrement le rôle du substrat cérébral cholinergique dans les processus d'analyse de probabilités en collaboration avec le Dr Pereira de Vasconcellos (Inserm U338, Strasbourg, collaboration effective depuis novembre 2001) et le groupe du Pr. Alvarez (Universidad de Almeria, Espagne) dans le cadre d'une demande de Projet d'Action Intégrée en 2003. Par ailleurs, le Pr. Feldon et son groupe (Zurich, Suisse) souhaite développer avec notre groupe, une approche pharmacologique sur

ce modèle, afin de déterminer des classes médicamenteuses potentiellement actives sur la symptomatologie délirante. Enfin, nous envisageons d'étudier les processus de raisonne-

ment probabiliste chez l'homme (sujets sains et patients) en collaboration avec le groupe du Dr Murphy (University of Hertfordshire, UK).

Publications issues du projet

Escobar M., Oberling P., and Miller R.R. Associative deficit accounts for the disrupted latent inhibition and blocking in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2002, 26, 203-216.

Carnicella S., Pain L., and Oberling P (2002). Atropine alleviates the degraded contingency effect, which is reinstated by physostigmine in rat : Implications for delusion disorders in human (manuscrit soumis)

Oberling P., Carnicella S, Angst M.J., Kelche C., and Cassel J.-C. (2002). Fimbria-fornix/cingular bundle lesion alleviates the degraded contingency effect in rats. (manuscrit en préparation).

Carnicella S, and Oberling P. (2002a). Pharmacological characterization of atropine-induced alleviation of the degraded contingency effect in rats. (manuscrit en préparation).

Carnicella S, Cassel J.-C., and Oberling P. (2002b). Effects of septo-hippocampal and/or basalo-cortical cholinergic depletion using the immunotoxin IgG192-saporin on the degraded contingency effect in rats. (manuscrit en préparation).