****

**Titre**

**Effets de l’administration de tétrahydrobioptérine en conditions physiologique et pathologique : de la neurobiologie au comportement**

**Résumé**

La tétrahydrobioptérine (BH4) est le cofacteur requis pour l’activité des enzymes responsables de la synthèse de la dopamine, la sérotonine et l’oxyde nitrique. Par conséquent, la BH4 est nécessaire au bon déroulement de nombreux processus physiologiques centraux et périphériques dont la neurotransmission, la réponse inflammatoire, la régulation du stress oxydatif, la fonction vasculaire et endothéliale et le métabolisme. Or la BH4 peut facilement être oxydée et dégradée. Ainsi des diminutions des niveaux centraux de BH4 ont été observées dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques à composante inflammatoire dont la maladie d’Alzheimer et la dépression majeure. La diminution des niveaux de BH4 dans ces pathologies pourrait participer à la survenue de symptômes et à l’aggravation de ceux-ci. Malgré ces observations, les effets d’une administration de BH4 sur la fonction cérébrale en condition physiologique et pathologique et les comportements en s’y rapportant restent largement inexplorés.

L’objectif de cette thèse a été de caractériser les effets d’une administration de BH4 périphérique sur la neurobiologie et le comportement chez la souris. Nous nous sommes intéressés aux effets de BH4 sur le système dopaminergique mésolimbique et la motivation en condition physiologique et lors d’une inflammation aiguë. Puis, dans un second temps, nous avons exploré le potentiel thérapeutique de la BH4 dans le traitement de la maladie d’Alzheimer.

Nous avons tout d’abord démontré que la BH4 traversait la barrière hémato-encéphalique et qu'une injection périphérique permettait d’augmenter les niveaux centraux de BH4. Nos travaux ont montré qu’en condition physiologique, l’administration de BH4 potentialise la libération de dopamine stimulée dans le nucleus accumbens et les comportements motivés. En condition de neuroinflammation aiguë induite par le LPS, l’administration de BH4 permet d’atténuer la neuroinflammation. Par conséquent, la BH4 pourrait avoir des effets bénéfiques dans le traitement des troubles motivationnels induits par l’inflammation. Dans notre deuxième étude, nous avons démontré que l’administration chronique de BH4 permet de corriger les déficits mnésiques observés dans le modèle murin triple transgénique de la maladie d’Alzheimer. Le traitement en BH4 induit également une diminution d’un marqueur inflammatoire ainsi qu’une amélioration de la tolérance au glucose. Cependant, ces améliorations mnésiques, métaboliques et inflammatoires ne s’accompagnent pas d’une diminution des pathologies amyloïde et tau.

L’ensemble de ces travaux a permis une meilleure caractérisation des effets neurobiologiques et comportementaux de la BH4 et renforce son potentiel thérapeutique.

**Abstract**

Tetrahydrobiopterin (BH4) is the required cofactor for the activity of the enzymes involved in the synthesis of dopamine, serotonin and nitric oxide. BH4 is therefore necessary for many central and peripheral physiological processes including neurotransmission, inflammatory response, oxidative stress regulation, vascular and endothelial function, and metabolism. However, BH4 is prone to oxidation and degradation, and decreased BH4 brain level has been observed in many neuropsychiatric diseases including Alzheimer's disease and major depression. Consequently, the decrease in BH4 levels in these pathologies could contribute to the onset and aggravation of symptoms. Despite these observations, the effects of BH4 administration on brain function and related physiological and pathological behavior remain largely unexplored.

The aim of this thesis was to characterize the effects of peripheral BH4 administration on brain function and related behaviors. We investigated the effects of BH4 on the mesolimbic dopaminergic system and motivation in physiological condition and during acute inflammation. Then, we explored the therapeutic potential of BH4 in the treatment of Alzheimer's disease.

We first demonstrated that BH4 crossed the blood-brain barrier and that a peripheral injection of BH4 increased its cerebral levels. Under physiological condition, administration of BH4 potentiates dopamine release into the nucleus accumbens and motivated behaviors. In acute LPS-induced neuroinflammation, administration of BH4 reduced neuroinflammation. Therefore, BH4 may have beneficial effects on dopaminergic disorders induced by inflammation. In our second study, we demonstrated that chronic administration of BH4 reversed memory deficits observed in the transgenic triple murine model of Alzheimer's disease. We also observed a decrease in neuroinflammatory marker and an improvement in glucose tolerance. However, these memory, metabolic and inflammatory improvements were not accompanied by a decrease in amyloid and tau pathologies.

This work contributes to a better characterization of the neurobiological and behavioral effects of the BH4 and reinforces its therapeutic potential.

**Membres du jury:**

**Dr. François GEORGES** Université de Bordeaux Président - Examinateur

**Dr. Denis HERVE** Université de Paris Rapporteur

**Dr. Sylvie CHALON** Université de Tours Rapportrice

**Dr. Caroline MENARD** Université Laval Examinatrice

**Dr. Pierre TRIFILIEFF**  Université de Bordeaux Membre invité

**Dr. Fathi MOUSSA** Université de Paris Membre invité

**Dr. Sylvie VANCASSEL** Université de Bordeaux Directrice de thèse

**Dr. Frédéric CALON** Université Laval Directeur de thèse

**Lieu et date de soutenance** : le 20 décembre 2018 à 14h dans l’amphithéâtre Broca Nouvelle-Aquitaine

**Liste des publications:**

F Ducrocq F, A Hyde, **H Fanet**, A Oummadi, R Walle, V De Smedt-Peyrusse, S Layé, G Ferreira, P Trifilieff, S Vancassel.

*Decrease in operant responding under obesogenic diet exposure is not related to deficits in incentive or hedonic processes*. Obesity 2018 (in press)

Marina Romaní-Pérez, Amandine L. Lépinay, Lucille Alonso, Marion Rincel , Lin Xia, **Hortense Fanet**, Stéphanie Caillé, Martine Cador, Sophie Layé, Sylvie Vancassel, Muriel Darnaudéry.

*Impact of perinatal exposure to high fat diet and stress on responses to nutritional challenges, food-motivated behaviour and mesolimbic dopamine function*. I J Obesity 2016. 41(4):502-509.

**Fanet H**, Ducrocq F, Tournissac M, Oummadi A, Lo A, Bourassa P, De Smedt-Peyrusse V, Azzougen B, Capuron L, Layé S, Moussa F, Trifilieff P, Calon F, Vancassel S.

*Tetrahydrobiopterin administration facilitates amphetamine-induced dopamine release and motivation in mice*. In prep.

**Fanet H**, Tournissac M, Lo A, Leclerc M, Caron V, Tremblay C, Moussa F, Vancassel S, Calon F.

Tetrahydrobiopterin improves recognition memory in the triple transgenic mice model of Alzheimer’s disease. In prep.

**Liste des communications:**

*Tetrahydrobiopterin as a potential treatment for Alzheimer ‘s disease : a study in 3xTg-AD mice*. Calon F, Tournissac M, Lo A, Tremblay C, Bourassa P, Emond V, Moussa F, Vancassel S, **Fanet H**. Society For Neuroscience 2018 San Diego.

*Exploring the effects of tetrahydrobiopterin on motivation, dopamine release and acute inflammation in mice.* **Fanet H**, Oummadi A, Lo A, Ducrocq F, Tournissac M, Bourassa P, Moussa F, Capuron L, Layé S, Caillé-Garnier S, Trifilieff P, Calon F and Vancassel S.

Society For Neuroscience 2018 San Diego

*La tétrahydrobioptérine (BH4) augmente la libération de dopamine et la motivation. Implications dans les maladies à composante neuroinflammatoire.* **Fanet H**, Ducrocq F, Oummadi A Tournissac M, Trifilieff P, Moussa F, Capuron L, Layé S, Vancassel S & Calon F. 18ème journée de la recherche de la Faculté de pharmacie de l’Université Laval, Québec (Canada) Novembre 2018 **[ORAL]**

*Dopamine synthesis during neuroinflammation : A focus on Tetrahydrobiopterin.***Fanet H**, Ducrocq F, Oummadi A, Trifilieff P, Moussa F, Capuron L, Layé S, Calon F and Vancassel S. Journée de la recherche, Québec (Canada) Novembre 2017 **[ORAL]**

*“Dopamine synthesis: A focus on tetrahydrobiopterin.* ***”* Fanet H**., Ducrocq F., Oummadi A., Trifilieff P., Moussa F., Capuron L., Layé S., Calon F. and Vancassel S.

**NeuroFrance 2017, Bordeaux.**

*« Dopamine synthesis during neuroinflammation: A focus on tetrahydrobiopterin ».* **Hortense Fanet**, Fabien Ducrocq, Asma Oummadi, Fathi Moussa, Sophie Layé, Frédéric Calon, Sylvie Vancassel.

International Dopamine meeting 2016, Vienna, Autriche.

*Impacts de la neuroinflammation sur le système dopaminergique : Focus sur la GTP-CH1.* **Fanet H**, Ducrocq F, Oummadi A, Trifilieff P, Moussa F, Capuron L, Layé S, Calon F & Vancassel S4ème journée de Nutrition et Neurosciences, Bordeaux (France) Avril 2016 ;

***“Effect of high fat diet on motivation and dopamine biodisponibility in the ventral striatum of mice.”*** Fabien Ducrocq, **Hortense Fanet**, Agnès Aubert, Alexia Mathou, Sophie Layé and Sylvie Vancassel.

12th Meeting of the French Society for Neuroscience, 2015, Montpellier.

*Modulation nutritionnelle de l’impact de la neuroinflammation sur la neurotransmission monoaminergique chez la souris.* **Fanet H**, Capuron L, Layé S, Calon F & Vancassel S. 3ème journée de Nutrition et Neurosciences, Bordeaux (France) Avril 2015 **[ORAL]**

**Situation actuelle :**

**Doctorat en cotutelle Sciences Pharmaceutiques et Neurosciences** 09/2014 – *aujourd’hui*

Faculté de pharmacie, Université Laval, Canada - Centre de recherche du CHU de Québec

Université de Bordeaux, France – NutriNeuro, UMR INRA 1286

**Diplômes :**

**Master en Neurosciences et Neuropharmacologie** 09/2012 – 09/2014

Université de Bordeaux, France

**Licence en Biologie Générale** 09/2008 – 09/2012

Université J. Fourier, Grenoble, France

**BAC Scientifique** 09/2008 – 09/2012

Lycée Pablo Néruda, St-Martin d’Hères, France

**Parcours professionnel :**

**2014-Aujourd’hui :** Doctorante en cotutelle

Neurosciences, NutriNeuro, UMR 1286 INRA, Bordeaux, France - Université de Bordeaux.

Sciences pharmaceutiques, Axe neurosciences du CHUL, Québec, Canada – Université Laval

*Effets de l’administration de tétrahydrobioptérine en conditions physiologique et pathologique : de la neurobiologie au comportement.*

**Stage de deuxième année de master** 01/2014 – 07/2014

Equipe « Polarité planaire et plasticité » M. Montcouquiol/N. Sans – INSERM U862

Université de Bordeaux, France

*Directeurs* : Dr Nathalie Sans, D.R.

*Sujet*: Etude nanométrique du rôle de Scrib1 dans la dynamique des épines dendritiques

**Stage de première année de master** 04/2013 – 06/2013

Equipe « Neuropsychopharmacologie de l’addiction » S. Caille – INCIA – CNRS UMR 5287

Université de Bordeaux, France

*Directeurs* : Dr Stéphanie Caillé, C.R.

*Sujet*: Sensibilisation à la nicotine chez la souris adolescente