

**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES DHAR EL MAHRAZ**

FES

THESE DE DOCTORAT

Discipline : Biologie

Spécialité : Environnement

UFR : Biologie appliquée à la production végétale et à la protection de
l'environnement

Thème

**Flore algale des eaux usées de la ville de Fès et étude de la capacité de
certaines espèces à éliminer la charge azotée, phosphatée et quelques
métaux lourds (Chrome et Cadmium)**

Présenté Par

Rachid Abdou Zerhouni

Soutenue publiquement le 20 Décembre 2003 devant le jury :

Y. MSATEF	Présidente	Faculté des Sciences DM. Fès
M. FEKHAOUI	Rapporteur	Institut Scientifique. Rabat
M. CHAOUCH	Rapporteur	Faculté des Sciences DM. Fès
D. BOUYA	Rapporteur	Faculté des Sciences DM. Fès
M. HASNAOUI	Examineur	Faculté des S. & T. Beni Mellal.
M. HADJI	Examineur	R.A.D.E.E. Fès

Résumé

La qualité de l'eau est une priorité environnementale. Les impératifs du développement imposent au Maroc d'accorder une place de plus en plus importante aux techniques préventives contre la pollution de l'eau et surtout, de mettre l'accent sur le traitement des eaux usées par la recherche de procédés adaptés aux conditions marocaines.

Le présent travail a pour objectif principal, d'étudier la flore algale des eaux usées de la ville de Fès et rechercher parmi cette flore des espèces pouvant avoir une performance dans l'élimination de la charge azotée et phosphatée ainsi que certains métaux lourds très toxiques tels le chrome hexavalent et le cadmium.

La caractérisation physico-chimique des eaux usées, réalisée au cours d'un suivi durant un cycle a permis de constater que les eaux usées étudiées sont relativement chargées en divers polluants. Elles se caractérisent par une charge organique élevée et des teneurs en ammonium, orthophosphates et en sulfates également élevées par contre, par de faibles teneurs en oxygène. Les mesures des métaux lourds et de quelques éléments toxiques réalisées par activation neutronique, ont montré l'existence de nombreux métaux lourds parmi lesquels le chrome, le fer, le zinc, le mercure, l'arsenic, le cobalt, l'argent, le strontium, le brome et le baryum. Par rapport aux études précédentes, on constate une baisse des teneurs en métaux lourds, mais malgré cela, la teneur en certains d'entre eux reste très élevée et dépasse les normes admises pour l'irrigation, particulièrement pour le chrome.

L'étude de la flore algale réalisée mensuellement a montré l'existence dans les eaux usées, de plus de 60 taxons dominés par les Diatomées. L'étude a montré également qu'il y a une répartition spatio-temporelle en fonction de la charge polluante et la faible oxygénation. Parmi les Chlorophycées inventoriés, trois espèces, en l'occurrence *Chlamydomonas reinhardtii*, *Chlorella pyrenoidosa* et *Scenedesmus quadricauda* ont été les plus abondantes et les plus présentes durant tout le cycle.

L'étude de la capacité d'épuration de ces trois micro-algues, réalisée dans les conditions contrôlées a montré que le prélèvement de l'ammonium, des nitrates et des orthophosphates, a été à des taux d'abattement élevés, cette performance se trouve atténuée en présence du chrome et du cadmium dans le milieu.

L'étude de la sensibilité des trois espèces algales au Cd et Cr, nous a permis de tester la capacité d'épuration (prélèvement des phosphates, nitrates, ammonium et réduction de la DCO...) et également l'influence des métaux lourds (Cr et Cd) sur cette capacité et sur la croissance des micro-algues elles-mêmes. La technique de marquage nous a permis d'évaluer les teneurs des métaux lourds que peut absorber chacune des trois espèces algales.

Mots clés : Algues, cadmium, chrome, eaux usées, biosorption, azote, phosphates.

Summary

The quality of water is an environmental priority. Imperatives of the development compel to Morocco to grant an increasingly important place to the preventive techniques against the pollution of water and especially, to put an emphasis on the wastewater treatment by searching for processes adapted to the Moroccan conditions.

The aim of this work is to study wastewater algal flora of the city of Fez and to search among this flora species that can have a performance in the elimination of nitrogen and phosphorus load as well as some toxic heavy metals such as chromium and cadmium.

The wastewater physical-chemical characteristics, which have been measured during a cycle, have permitted to note that the studied wastewater is relatively loaded by various pollutants and characterized by a high organic load and contents in nitrogen, phosphorus and sulphate and by weak contents in oxygen. The measured of heavy metals and some toxic elements by neutronic activation, has shown the existence of chromium, iron, zinc, mercury, arsenic, cobalt, silver, strontium, bromine and barium. In relation to the previous studies, we note a decrease of contents in heavy metals, but despite that, the content in some of them remains very elevated and exceeds the admits norms for the irrigation, particularly for the chromium. The study of algal flora realized monthly has shown the existence in wastewater of more than sixty taxa dominated by Diatoms. The study also shows that there is a spatial and temporal distribution according to the polluting load and the weak oxygenation. Among inventoried Chlorophyceae, three species namely *Chlamydomonas reinhardtii*, *Chlorella pyrenoidosa* and *Scenedesmus quadricauda* have been the most abundant and the most prevailing during all the cycle.

The study of the removal capability of these three micro-algae, achieved under controlled conditions has shown that the uptake rate of ammonia, nitrates and phosphorus, has increased, but this performance is found lessened in presence of chromium and cadmium in the media.

To evaluate the sensitivity of alga cells to heavy metals, the alga strains were exposed to chromium as $K_2Cr_2O_7$ and cadmium as $CdCl_2$. ^{51}Cr and ^{109}Cd were used to trace the biosorption of chromium and cadmium through the three strains of alga. To evaluate the removal amount of heavy metals, microscopic cell counting was carried out.

It seems that the use of this algae in wastewater treatment system provides many advantages; it is an efficient means for a significant reduction amount of nutrients (phosphorus, nitrogen,) and heavy metals uptake (chromium and cadmium...).

Key words: Algae, cadmium, chromium, wastewater, biosorption, nitrogen, phosphorus.

Sommaire

Introduction	1
CHAPITRE I : Aperçu bibliographique	4
A- Les eaux usées	4
I- Définition	4
II- Caractéristiques	4
B- Traitement des eaux usées	6
I- Les différentes étapes de traitement	6
1/ Traitement primaire	6
2/ Traitement secondaire	7
3/ Traitement tertiaire	7
II- Les différents types de traitement	7
1/ Les systèmes intensifs	8
a/ Les boues activées	8
b/ Le lit bactérien	8
c/ La biofiltration	9
d/ Les techniques membranaires (ou microfiltration)	9
e/ Traitement biologique de l'azote et du phosphore	9

f/ La méthanisation	11
a-1) Définition	11
a-2) Principe de la méthanisation	11
a-3) Les sous produits	12
a-4) Applications	12
a-5) Performances épuratoires	12
g/ L'épuration physico-chimique	12
 2/ Les systèmes extensifs.....	13
 a/ Le lagunage à microphytes	13
a-1) Description des micro-algues les plus abondantes dans le traitement par lagunage	14
a- 1 - 1— Les Cyanobactéries	14
a- 1 - 2— Les Euglénophycées	15
a- 1 - 3— Les Chlorophycées	15
a- 1 - 4— Les Bacillariophycées	16
a-2) Caractéristiques des micro-algues les plus courantes en épuration par lagunage.....	17
a- 2 - 1— Les algues photo-autotrophes	17
a- 2 - 2— Les algues hétérotrophes	17
a- 2 - 3— Les algues mixotrophes	18
a-3) La croissance des algues	18
a- 3 - 1— Définition	18
a- 3 - 2— Les phases de croissance	19
a- 3 - 3— Influence de l'azote et du phosphore	19
a- 3 - 4— Influence de l'oxygène	21
a-4) Mode de nutrition des algues	21
a- 4 - 1— Synthèse et catabolisme des réserves algales	22
a- 4 - 2— Assimilation photosynthétique du carbone	22
a- 4 - 3— Echanges de matières organiques eau – algue	22
a- 4 - 4— Influence de la température	23
a- 4 - 5— Influence du pH	23
a- 4 - 6— Influence de l'alcalinité et de la dureté de l'eau	24

a- 4 - 7— Cycles saisonniers et nycthéméraux	24
a-5) Interactions algo-bactériennes dans les systèmes de traitement des eaux usées	26
b/ Le lagunage à macrophytes aquatiques	26
b-1) Les mécanismes de l'épuration.....	26
b-2) Les systèmes de traitement	27
b- 2 - 1— Système avec macrophytes émergentes (Hélophytes)	27
b- 2 - 2— Système avec macrophytes flottantes (Euhydrophytes)	27
b- 2 - 3— Système avec macrophytes submergées (Pleustophytes)....	27
C- Traitement des boues	28
I- l'incinération	28
II- l'épandage agricole	28
D- Réutilisation des eaux usées	29
I- Le domaine agricole	29
II- Le domaine industriel	30
III- Le domaine urbain et périurbain	30
IV- Le domaine aquacole	32
V- Le domaine alimentaire	32
E- Les métaux lourds	32
I- Définitions	32
II- caractéristiques des métaux lourds les plus courants dans les eaux usées	33
1/ Le cadmium	33
2/ Le plomb	34
3/ Le mercure	34
4/ Le chrome	35
5/ Le zinc	36
6/ Le bore	36

7/ Arsenic .	36
III- Les rejets des métaux lourds dans l'eau	38
IV- Les métaux lourds dans les boues	40
V- Traitement des métaux lourds	40
1/ les traitements biologiques	40
a/ La biosorption	40
b/ Phytoremediation	41
b-1) La phytoextraction	41
b-2) La phytovolatilisation	41
b-3) La rhizofiltration	42
b-4) La phytostabilisation	42
b- 4 -1— Hypertolérance	42
b- 4 -2— Hyperaccumulation	42
2/ Les traitements physico-chimiques	42
a/ Coagulation	43
b/ Filtres à sable lents	43
c/ Filtration sur charbon actif	43
d/ La préchloration	43
e/ Les résines échangeuses d'ions	43
f/ L'électrolyse	43

CHAPITRE II : Matériel et méthodes 44

A- Milieu d'étude 44

I- Présentation 44

II- Données géographiques et climatiques 44

III- Données humaines 44

IV- Données environnementales 45

B- Caractérisation des eaux usées	46
I- Sites et prélèvements	46
1/ Les matières totales	50
2/ La DBO (Demande Biochimique en Oxygène)	50
3/ La DCO (Demande Chimique en Oxygène)	51
4/ Les autres paramètres physico-chimiques des eaux usées	52
a/ Phosphore	52
b/ Azote	53
b-1/ Les nitrates	53
b-2/ L'ammonium	53
c/ Conductivité électrique	53
d/ Le pH	54
e/ La température	54
f/ L'alcalinité	54
g/ Les sulfates	54
h/ L'oxygène dissous	55
i/ La dureté	55
II- Analyse des métaux lourds	55
III- Etude de la flore algale des eaux usées	57
1/ Conditionnement, détermination et isolements	57
a/ Conditionnement	57
b/ Identification des espèces algales	57
c/ Isolements	60
c-1) <i>Chlorella pyrenoidosa</i>	60
c-2) <i>Scenedesmus quadricauda</i>	60
c-3) <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	60
2/ Techniques de culture des algues	64
a/ Les milieux de culture	64
a-1) Milieu de culture liquide	64
a-2) Milieu solide	65

b/ Agitation des cultures	65
3/ Evaluation de la biomasse algale	65
a/ Les numérations cellulaires	66
b/ Dosage de la chlorophylle a	66
C- Etude de la capacité d'épuration des algues	68
I- Elimination des orthophosphates, nitrates et ammonium	68
II- Abattement de la DCO	68
III- Sensibilité des algues au chrome et au cadmium	69
IV- Etude de l'absorption du chrome et du cadmium par les algues	69

Résultats et discussion

CHAPITRE III : Caractérisation physico-chimique des eaux usées ...	71
--	----

A- Paramètres physico-chimiques	71
I- Température	71
II- Matières totales	72
III- Conductivité électrique	73
IV- Le pH	74
V- La DCO (La demande chimique en oxygène)	74
VI- La DBO (La demande biologique ou biochimique en oxygène)	75
VII- Alcalinité	78
VIII- L'oxygène dissous	79
IX- La dureté	79
X- Les sulfates	80
XI- Les orthophosphates	81
XII- Azote	81

1/ Nitrates	82
2/ Ammonium	82
B- Les teneurs en métaux lourds et quelques éléments toxiques	83
C- Discussion et conclusion	85
 CHAPITRE IV : La flore algale des eaux usées	 88
 A- Répartition saisonnière de la flore algale	 88
B- Répartition spatiale de la flore algale	89
C- Comparaison de la flore des eaux usées et d'Oued Sebou .	93
D- Discussion et conclusion	94
 CHAPITRE V : Etude de la capacité d 'épuration des algues	 98
 A- Cinétique de croissance	 99
B- Prélèvement des nitrates, des ions ammonium et des orthophosphates par les trois espèces algales	 99
I- Cinétique de prélèvement des nitrates, des ions ammonium et des orthophosphates par les trois espèces algales	99
II- Comparaison des taux de prélèvement des nitrates et des ions ammonium par les trois espèces algales	101
III- Comparaison des taux de prélèvement des orthophosphates par les trois espèces algales	101
 C- Prélèvement des nitrates, des ions ammonium et des	

orthophosphates par les trois espèces algales en présence du chrome(VI) et du cadmium	104
I- Effet du chrome sur le prélèvement des nitrates, des ions ammonium et des orthophosphates	105
II- Effet du cadmium sur le prélèvement des nitrates, des ions ammonium et des orthophosphates	107
D- Abattement de la DCO, de la conductivité électrique et variation du pH	111
E- Discussion et conclusion	114
CHAPITRE VI : Sensibilité et biosorption du chrome (VI) et du cadmium par les trois espèces algales	118
A- Sensibilité des espèces algales au chrome	119
I- <i>Chlorella pyrenoidosa</i>	119
1/ Effet du chrome sur la croissance	119
2/ Effet du chrome sur la chlorophylle a	120
II- <i>Scenedesmus quadricauda</i>	120
1/ Effet du chrome sur la croissance	120
2/ Effet du chrome sur la teneur en chlorophylle a	121
III- <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	121
1/ Effet du chrome sur la croissance	122
2/ Effet du chrome sur la chlorophylle a	122
B- Sensibilité des espèces algales au cadmium	123
I- <i>Chlorella pyrenoidosa</i>	123
1/ Effet du cadmium sur la croissance	123
2/ Effet du cadmium sur la chlorophylle a	124
II- <i>Scenedesmus quadricauda</i>	124

1/ Effet du cadmium sur la croissance	124
2/ Effet du cadmium sur la chlorophylle a	125
III- <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	126
1/ Effet du cadmium sur la croissance	126
2/ Effet du cadmium sur la chlorophylle a	126
C-Sorption du chrome et du cadmium par <i>Chlorella pyrenoidosa</i>, <i>Scenedesmus quadricauda</i> et <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	127
I- Sorption du chrome par <i>C. pyrenoidosa</i>	127
II- Sorption du chrome par <i>S. quadricauda</i>	128
III- Sorption du chrome par <i>C. reinhardtii</i>	128
IV- Sorption du cadmium par <i>C. pyrenoidosa</i> ,	129
V- Sorption du cadmium par <i>S. quadricauda</i>	129
VI- Sorption du cadmium par <i>C. reinhardtii</i>	130
D- Discussion et conclusion	131
 Conclusion générale et perspectives	136
 Références bibliographiques	139
 Annexes	154

**UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES – DHAR MHRAZ
FES**

U.F.R. de Neuroendocrinologie et environnement nutritionnel et climatique

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTORAT NATIONAL

Discipline : BioInformatique

Spécialité : Electronique et Informatique appliqués à la pharmacologie

Présentée et soutenue publiquement

Par

Saïd ECH CHADI

Le 17 Avril 2004

***Mise au point de nouveaux systèmes
d'automatisation des tests
comportementaux et pharmacologiques***

JURY :

Rabia MAGOUL

Professeur et Directrice de l'UFR à l'U.S.M.B.A Fès,
Président de Jury et Rapporteur

Ali QUYOU

Professeur à l'Université Ibn Tofail Kénitra,
Rapporteur

Willy MAYO

Chargé de recherche à L'Inserm Bordeaux France
Co-directeur de thèse

Laamari HLOU

Professeur à l'Université Ibn Tofail Kénitra
Examineur

Naima SAIDI

Professeur à l'Université Ibn Tofail Kénitra.,
Examineur

Abdellilah ALAOUI

Professeur et Directrice de l'UFR à l'U.S.M.B.A Fès,
Examineur

Mohamed Khaled CHOULLI

Professeur à l'Université Ibn Tofail Kénitra,
Directeur de thèse

A mes parents

Remerciements

Dans cette thèse de doctorat règne l'esprit d'un grand homme, un grand scientifique et initiateur d'une grande école en neurosciences, qui a des disciples partout dans le monde, j'exprime ainsi ma gratitude au Professeur Michel LeMoal, qui m'a accueilli dans ses laboratoires de l'Unité 259 de psychobiologie des comportements adaptatifs à L'INSERM de Bordeaux durant mes deux stages.

Je remercie également et tout particulièrement le Professeur Mohamed Khaled Choulli, un des élèves du Professeur LeMoal et Directeur de l'académie régionale de l'enseignement et de formation de la région Tadla Azilal, qui a pris la responsabilité de ma formation, une formation plus humaine que scientifique. Il m'a appris le dynamisme, la persévérance et de nombreuses autres qualités qui ne peuvent être que constructives à ma personnalité. Sa constante disponibilité, la qualité de ses conseils dans de nombreux domaines et son soutien moral pendant les moments difficiles que rencontre tout jeune chercheur m'ont permis de mener à bien ce travail dont il est à l'origine. C'est grâce à lui que j'ai découvert le domaine des neurosciences comportementales; son implication totale dans ce domaine et ses qualités de pédagogue ont été prépondérantes dans mon orientation vers ce champ de recherche. Je le remercie pour ses conseils, ses encouragements et surtout pour la confiance qu'il m'a conférée. Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Monsieur Willy Mayo, Chargé de Recherche à l'INSERM Bordeaux et co-directeur de cette thèse, a guidé mes premiers pas dans le domaine de développement des tests comportementaux et neuropharmacologiques. Je tiens à le remercier pour sa patience et ses qualités de chercheur qui m'ont été d'une grande utilité pour la mise au point des deux systèmes automatisés et l'interprétation des résultats en modèle mathématique. Qu'il soit ici assuré de toute ma gratitude.

Je remercie chaleureusement le Professeur Ali Quyou, directeur de l'unité de Pharmacologie à la Faculté des Sciences de Kénitra pour son soutien lors de la difficile étape de la rédaction. Il a gentiment accepté d'effectuer les premières corrections du manuscrit et m'a ainsi permis d'en améliorer la qualité, et m'a fait honneur d'accepter de participer à ce jury, et a accepté la

lourde tâche d'être rapporteur de cette thèse. C'est pour moi un plaisir de lui témoigner toute ma sympathie et mon amitié.

Je remercie aussi le Professeur Naïma Saidi Directrice du Laboratoire des Essais Biologiques à la Faculté des Sciences de Kénitra d'avoir bien voulu juger ce travail. Ses conseils et ses remarques constructives qu'elle a formulés après la lecture de mon manuscrit ont été pour moi d'une grande utilité, ses commentaires pertinents et l'intérêt qu'elle a accordé à ce travail m'ont permis d'en améliorer la rédaction.

C'est avec une attention toute particulière que j'adresse mes remerciements au Professeur Rabia Magoul, Directrice de L'UFR d'endocrinologie et environnement nutritionnel et climatique, l'unité doctorale qui a abrité durant les quatre années ma thèse doctorale. Le Professeur Magoul a suivi mes travaux et a apporté le soutien administratif et scientifique nécessaires pour le bon déroulement de cette thèse. Elle a accepté de présider ce jury et d'être rapporteur de cette thèse. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance.

Le Professeur Laamari Hlou, Directeur du Laboratoire des techniques numériques pour les sciences appliquées à la Faculté des Sciences de Kénitra qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury. Il a été pour moi un conseiller permanent et je lui dois l'aspect électronique et traitement d'image de ma formation doctorale. J'aimerais qu'il trouve ici l'assurance de ma profonde amitié et de ma reconnaissance.

Mes remerciements vont également au Professeur Abdelillah Alaoui de la faculté des Sciences de Fès, qui a bien accepté de faire parti de ce jury, pour son soutien scientifique et moral. Je tiens à lui exprimer toutes mes considérations.

Merci également aux Professeurs, Mohamed Taiebi de l'atelier des arts médiatiques, Sadok Khazrouni vice-président de l'Université Ibn Tofail de Kénitra, Khadija Jmari, Ouafae Benkirane, Oulaya Mrabet, Najib Cherkaoui membre du Laboratoire des Essais Biologiques à la Faculté des Sciences de Kénitra qui m'ont soutenu moralement et scientifiquement durant ma formation doctorale.

Je remercie Amine Arfaoui et Abdel hafid Ayoujl que j'ai eu le plaisir d'encadrer pendant ces deux années et qui m'ont apporté l'aide nécessaire pour réaliser les validations du modèle mathématique.

Je remercie aussi Wafa Chraibi pour son soutien unanime, avec qui j'ai développé une relation très fraternelle, j'ai eu le grand plaisir de connaître une si forte personnalité qui a beaucoup de mérite dans la réussite de cette thèse, je lui souhaite bonne chance dans son projet de thèse.

Il m'est agréable de saluer tous mes collègues du laboratoire des Essais Biologiques à qui je laisse sans regret le "bâton de pèlerin" du jeune thésard, et qui ont contribué à rendre agréables ces années passées au laboratoire. Je les en remercie chaleureusement. Amitiés à Abdel moula, Samira, Mustapha, Nadia, Ilham, avec qui des liens humains très serrés ont été établis.

Enfin, je souhaite que tous mes proches trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance pour leur soutien moral et matériel. A Mes parents, mes frères Mounir et Youness et mes soeurs Leila et Hanane qui ont du supporter mes absences et mes humeurs, et m'ont toujours encouragé et soutenu dans mes études. A ma chère Leila qui a partagé avec moi des moments parfois difficiles, parfois de bonheur et qui a cru en moi et m'a soutenu continuellement.

Merci.

Sommaire général

Introduction

Chapitre 1 : *Etude et analyse du comportement animal*

- I. Les bases du comportement animal
- II. Les approches méthodologiques de l'étude comportementale
- III. Modèles animaux en recherche biomédicale
- IV. Les Techniques Comportementales utilisées en Neuropsychopharmacologie Pré clinique
- V. Protocoles et matériels
- VI. Les différentes méthodes de quantification du comportement

Chapitre 2 : *Etude et analyse d'un système automatisé de mesure de l'activité locomotrice*

- I. Bases théoriques et biologiques du comportement moteur
- II. Mesure de l'activité locomotrice
- III. Conclusion

Chapitre 3 : *Développement d'un nouveau système video tracking*

- I. BehavTrack : système de suivi par vidéo
- II. Le contrôle expérimental
- III. Analyses des résultats
- IV. Conclusions

Chapitre4 : *Modélisation mathématique de l'activité locomotrice spontanée*

- I. Les démarches de la modélisation
- II. Validation du nouveau modèle mathématiques
- III. Conclusion

Conclusion

Liste des illustrations

Liste des abréviations

Références bibliographiques

Introduction

Au cours des dernières décennies, le développement de nouveaux médicaments et drogues thérapeutiques connaît une croissance de plus en plus accrue. En phase préclinique, des milliers de substances chimiques sont explorés pour leurs effets thérapeutiques éventuels. Cette phase ou « screening » se base sur une recherche expérimentale utilisant différents tests biologiques et pharmacologiques.

Les industries pharmaceutiques investissent ainsi d'énormes moyens humains et financiers au cours de cette phase décisive de développement du médicament. Le souci du coût et de la rationalité des différents tests biologiques utilisés s'impose comme un choix stratégique.

Parmi ces examens biologiques et pharmacologiques, les tests comportementaux constituent une composante essentielle. De part leur spécificité, ils imposent une lourde gestion. En effet, ces tests se basent sur une expérimentation animale utilisant des effectifs d'animaux de laboratoire important et une large batterie de tests complexes. Ainsi et de plus en plus, l'automatisation de ces tests devient nécessaire.

Les tests comportementaux se basaient essentiellement sur l'observation directe des patterns comportementaux. Par une approche éthologique, l'expérimentateur essaye de dégager Les différences de comportement, liés à un traitement pharmacologique donné.

Cette approche est lourde, et manque souvent d'objectivité et de précision. On assiste dans une deuxième phase au développement d'une batterie de tests semi automatisés capables de quantifier différents paramètres comportementaux de manière plus fiable.

Le développement de l'électronique et de l'informatique a contribué de manière importante à l'automatisation des tests comportementaux. L'utilisation de nouvelles composantes optoélectroniques très performantes, et l'intégration de nouveaux circuits opérationnels analogiques et numériques (triggers, comparateurs, multiplexage) sont des atouts considérables contribuant à l'automatisation des tests comportementaux. Avec l'intégration de l'informatique, ces paramètres sont enregistrés et analysés via des algorithmes bien adaptés et bien optimisés.

On évolue actuellement et de plus en plus, vers une autre génération de tests comportementaux automatisés utilisant les techniques de traitement d'image. Ces techniques de traitement d'image et d'analyse vidéo appelé communément « video tracking » apportent une haute résolution spatiale et temporelle, et de par leur flexibilité dépassent de loin les premiers systèmes basés sur l'optoélectronique.

Les travaux développés dans le cadre de cette thèse intéressent la problématique d'automatisation de différents tests comportementaux et pharmacologiques. Nous avons œuvré à la mise au point de deux systèmes capables de gérer et de quantifier plusieurs patterns comportementaux.

Le premier système basé sur l'optoélectronique est développé pour la mesure de l'activité locomotrice. Par rapport à des systèmes similaires, nous avons amélioré la détection, par de nouvelles composantes optoélectroniques de

bonne portée, d'un bon angle de réception et d'une grande immunité au bruit. Dans ce système les capacités de multiplexage sont extensibles. Le programme pilote s'occupe du comptage, de l'enregistrement, de l'analyse des résultats expérimentaux et permet des applications analytiques poussées.

Le second système automatisé est basé sur le traitement d'image, nous avons pu appliquer de nouvelles techniques de traitement d'image permettant des performances spatiales et temporelles de 25 à 30 images par seconde, en plus de la stabilité de détection. D'autres fonctions permettent des analyses fines des résultats comme le développement de la cinétique de l'activité locomotrice, et des analyses statistiques.

Les applications analytiques que nous avons réussi à développer sur les deux systèmes nous ont permis de modéliser différents profils pharmacologiques induits par diverses drogues.

A titre d'exemple la sensibilisation locomotrice induite par un traitement chronique à la nicotine est établie selon un modèle mathématique précis qui dégage de nouveaux indices comme la vitesse de décroissance au lieu de l'activité globale. Cette modélisation nous a permis également de déceler de significatives différences de réponses liées au sexe.

Les travaux de cette thèse révèlent clairement que des systèmes biologiques complexes peuvent être modélisés selon des équations mathématiques permettant une analyse plus précise de leur structure, et surtout de leur réactivité en présence d'un stimulus, notamment une drogue pharmacologique.

Nous considérons, de part ces travaux, contribuer de manière importante à l'émergence de nouveaux systèmes automatisés dans le champ de la pharmacologie et la neurobiologie du comportement, mais aussi à la

modélisation de la réactivité comportementale induite par différentes drogues pharmacologiques.

CHAPITRE 1

Etude et analyse du comportement animal

Avant de présenter nos travaux de recherche sur l'automatisation des tests neuropharmacologiques et comportementaux, nous allons faire une présentation du contexte d'études. La première partie de ce chapitre traite des différents aspects du comportement animal et le développement des modèles expérimentaux adéquats pour valider une étude neurobiologique et neuropharmacologique. Dans une deuxième partie, les différentes contraintes intrinsèques à toute réalisation de ces tests comportementaux sont exposées. Enfin, dans une troisième partie, un tour d'horizon des tests neuropharmacologiques et comportementaux est établi afin de définir les différentes possibilités technologiques qui s'offrent aujourd'hui à nous.

Sommaire du chapitre 1

Etude et analyse du comportement animal

I. Les bases du comportement animal.....	15
<u>1. L'historique de l'étude du comportement</u>	15
<u>2. Développement et causalité</u>	17
<u>3. L'analyse du comportement des animaux de laboratoire</u>	18
<u>4. Comportement Réfléchi et Réflexes Conditionnés</u>	19
II. Les approches méthodologiques de l'étude comportementale.....	22
<u>1. L'examen Neuro-comportemental</u>	23
<u>2. Le comportement sensorimoteur</u>	23
<u>3. Locomotion</u>	24
a. L'échauffement	25
b. La Rotation.....	26
c. La Marche et la Course.....	27
d. La Nage.....	28
e. L'activité Circadienne.....	28
<u>4. Les comportements typiques à l'espèce</u>	29
a. Toilettage	30
b. L'exploration.....	30
<u>5. L'apprentissage</u>	32
a. La mémoire.....	34
b. L'évitement passif.....	34
c. L'identification des objets	35
d. Préférence de place conditionnée.....	36
e. La navigation spatiale.....	37
III. Modèles animaux en recherche biomédicale.....	39
<u>1. Choix d'un modèle animal</u>	40
<u>2. L'usage d'un modèle animal</u>	42
<u>3. Critères pour évaluer les modèles animaux</u>	44

a. Fiabilité.....	45
b. Les types de Validité.....	45
• Validité Prédictive (Predictive validity)	
• Validité de construction (Construct validity)	
• Validité étiologique (Etiological validity)	
• Validité Convergente et Discriminante (Convergent and Discriminative validity)	
• Validité de face (Face validity)	
4. Exemple de modèles animaux (modèle de l'anxiété).....	50
5. Conclusions.....	51
IV. Les Techniques Comportementales utilisées en Neuropsychopharmacologie Pré clinique.....	52
1. Introduction.....	52
2. Les paradigmes comportementaux utilisés en Neuropsychopharmacologie.....	55
3. Analyse Ethologique des Modèles de Comportement.....	55
4. Les programmes de Renforcement.....	57
5. Méthodologie comportementale et évaluation de drogue et médicament.....	58
a. Procédures de Punition	
b. Nouveaux développements dans les Méthodes Comportementales d'Étude des médicaments Anxiolytiques	
c. Les médicaments comme Stimulus Distinctifs	
d. Les domaines Liés aux challenges de la recherche Comportementaux et les problèmes	
6. Axes futures.....	65
7. Résumé et conclusions.....	66
V. Protocoles et matériels.....	67
1. Labyrinthe radial.....	67
2. Test de « l'open-field ».....	70
3. Labyrinthe en croix surélevé.....	73
VI. Les différentes méthodes de quantification du comportement	
1. Développement des méthodes de mesure du comportement.....	74
2. Développement de l'observation automatisée.....	76

I. LES BASES DU COMPORTEMENT ANIMAL

1. L'historique de l'étude du comportement

L'homme a été toujours fasciné par les comportements des animaux. Cet intérêt a cru avec le besoin de comprendre les bases biologiques qui contrôlent ces comportements. Ce qui a été à la base de la naissance de nouvelles disciplines scientifiques comme la neuropharmacologie (*branche de la pharmacologie associant les méthodes de la biochimie et de la biologie moléculaire et dont l'objet est l'étude des substances chimiques utilisées par les neurones pour communiquer –neurotransmetteur-. Elle constitue la base rationnelle des traitements des maladies du système nerveux central en mettant au point par synthèse des molécules qui vont mimer ou au contraire, bloquer l'action d'un neurotransmetteur donné sur un type de récepteur particulier et modifier le fonctionnement du système nerveux.*) et la neuropsychopharmacologie (*qui lie les frontières entre les neurosciences fondamentales avec les traitements neurologiques et les troubles psychiatriques. Sur les mêmes niveaux, ces différents domaines scientifiques cherchent à interpréter la manière avec laquelle, les molécules comme les drogues et les médicaments affectent le système nerveux central sélectivement*). Au début, beaucoup de questions ont surgi. Aristote, par exemple, c'est toujours demandé sur la disparition des hirondelles à l'hiver, et il a stipulé que ces oiseaux hibernent à cette saison dans la boue.

Mais les études scientifiques du comportement sont très récentes. Comme d'autres disciplines en biologie, elle ont reçu une importante poussée grâce aux travaux de Charles Darwin, qui a inclut tout un chapitre dans son livre « les origines des espèces » sur l'instinct, un terme qui a été utilisé à cette époque pour faire référence aux comportements naturelles des animaux (Richards, 1987).

Il a aussi rédigé un autre livre spécifiquement sur les comportements des animaux, intitulé « L'expression des émotions chez l'homme et les animaux ». Malgré ça, un demi siècle après Darwin, peu de travaux sur le comportement animal ont été réalisés, les biologistes se sont plutôt acharnés

sur la compréhension des principes fondamentaux de la systématique, de la physiologie et de la biologie développementale. Quelques scientifiques de cette époque comme Julian Huxley de la grande Bretagne, Oscar Heinroth de l'Allemagne et Charles Otis Whitman des Etats-Unis, se sont distingués pour leur contribution dans le domaine du comportement. Ce n'est qu'en 1930, qu'une théorie complète sur le comportement animal a émergé des travaux de recherche de Konrad Lorenz et par la suite de ceux de Niko Tinbergen (Tinbergen 1963). Ces scientifiques ont fondés l'école européenne de l'éthologie (L'étude biologique du comportement) comme la définit Tinbergen. En 1972, ce champs a vraiment atteint la maturité, quand Lorenz et Tinbergen ont reçu le prix Nobel en Physiologie, qu'ils l'ont partagé avec Karl Von Frisch, auteur des remarquables travaux sur la danse des abeilles, un comportement qui permet de communiquer l'emplacement de la nourriture entre les abeilles.

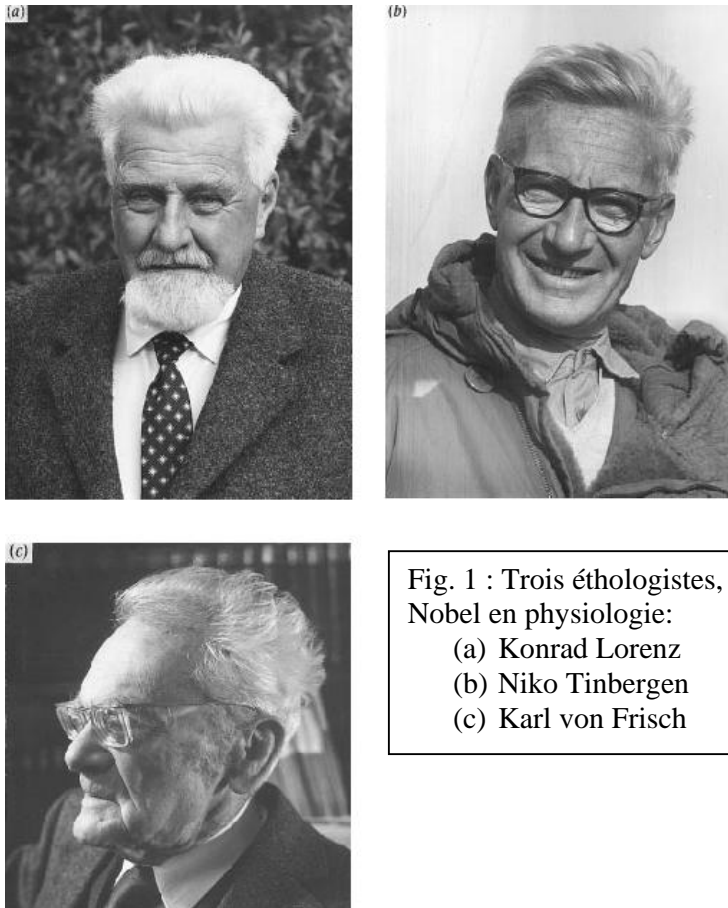


Fig. 1 : Trois éthologistes, ont obtenus le prix Nobel en physiologie:

- (a) Konrad Lorenz
- (b) Niko Tinbergen
- (c) Karl von Frisch

Tinbergen (1963) a suggéré qu'une explication complète du comportement se trouve à 4 niveaux distincts mais complémentaires : phylogénie (histoire évolutive), ontogénie (développement chez un individu), mécanisme et valeur adaptatives. Ce paradigme est maintenant devenu un principe central à l'éthologie.

2. Développement et causalité

La première tempête réelle qui a touché le domaine du comportement animal a soufflé à travers l'Atlantique, elle a confronté les éthologistes avec l'école américaine de psychologie comparative (Plotkin H. 1997; Galef B.G. 1998). Les deux groupes partageaient un intérêt commun pour le comportement des animaux, mais ils ont des approches très différentes vis-à-vis de ce comportement. Les éthologistes ont travaillé en grande partie en Europe continentale et, autant que zoologistes, ils avaient un respect pour l'évolution, et ont été ainsi intéressés par une large variété d'espèces et des différentes voies par lesquelles ils se comportaient. Malgré leur nom, les psychologues comparatifs à cette époque, ont eu tendance à ne pas être concernés par de telles comparaisons et ils ont étudié très peu d'espèce (les rats et les pigeons), leur intérêt était de chercher les lois générales de comportement indépendamment de l'espèce étudiée, et de préférence applicable chez l'homme. Leur réputation était pour le travail expérimental rigoureux dans des conditions de laboratoire soigneusement contrôlées; d'autre part la plupart des éthologistes ont simplement observé leurs sujets se comportant librement et dans des conditions totalement non contrôlées de l'environnement naturel de l'animal. Deux différentes approches aux sujets très semblables ont permis de grands débats sur le sujet de développement du comportement, un sujet sur lequel les visions des deux écoles ont été violemment contrastées.

Le développement est juste un domaine intéressant, à la fois aux biologistes et aux psychologues qui étudient le comportement. Un autre intérêt se situe au niveau de l'étude de ces influences externes et des états internes qui mènent les animaux à se comporter de telle manière. Les outils sensoriels chez les animaux les tiennent informés du changement de leur environnement externe pour qu'ils puissent réagir convenablement aux

différentes sortes de stimulus, échappant ainsi à ceux qui sont potentiellement dangereux, et essayant d'approcher ceux qui lui sont utiles pour sa survie (nourriture, interaction sociale). La compréhension des processus sensoriels impliqués est importante pour faire la lumière sur la manière avec laquelle le comportement est causé et des études comportementales avoisinent ici les intérêts sensoriels du physiologiste et perceptuels du psychologue. Tous ont pour but commun de comprendre comment les événements dans le monde extérieur sont traduits en des signaux nerveux et par conséquent en comportement.

3. L'analyse du comportement des animaux de laboratoire

Le système nerveux est le centre principal de production du comportement, ainsi l'analyse comportementale est l'ultime essai biologique des fonctions neuronales. Dans ce chapitre nous fournissons une vue d'ensemble sur le comportement des rongeurs, des animaux très utilisés comme animaux de laboratoire pour comprendre les différentes fonctions biologiques et physiologiques. Nous fournissons aussi des références détaillées sur les tests comportementaux très utilisés. La plupart des méthodologies comportementales émanent des recherches effectuées sur le rat, et sur les observations menées sur son comportement typique, aussi par le fait que les éthogrammes des différents rongeurs utilisés sont très similaires, ce qui permet de généraliser ces méthodes aux différentes espèces.

Les méthodes comportementales peuvent être conçues comme des étapes séquentielles qui incluent :

- L'apparence générale.
- Le comportement sensori-moteur.
- L'immobilité et ces réflexes.
- La locomotion.
- Comportements spécifiques à l'espèce.
- L'apprentissage et mémoire.

Une autre manière de procéder dans le domaine des neurosciences comportementales est d'utiliser des approches empiriques et inductives (Whishaw et coll. 1983). Les moyennes empiriques considèrent que le comportement animal est soigneusement évalué, sans tenir compte des théories pour permettre sa description. Les moyens inductifs qui résultent des descriptions, des généralisations et des conclusions retracent les effets du traitement. La technique inductive a été largement utilisée comme première étape analytique dans la médecine clinique (Denny-Brown et coll. 1982) et dans la neurophysiologie (Kolb et Whishaw 1996). Par exemple, quand un patient consulte pour une maladie, un médecin prudent passera nécessairement par un examen physique qui comprend un examen des processus sensoriels, de l'état moteur, des fonctions circulatoire...etc. Et seulement après ces examens que le médecin entreprend une conclusion sur la cause des symptômes de la maladie. Dans la neuropsychologie, les sujets sont soumis à une grande batterie des tests comportementaux et cognitifs et les résultats de ces tests seront comparés à ceux obtenus chez d'autres sujets qui ont eu certains troubles comportementaux ou des lésions cérébrales. Des tests cliniques similaires ont été développés pour les rongeurs (Whishaw et coll. 1983).

4. Comportement Réfléchi et Réflexes Conditionnés

C'est un type comportemental de base, très utilisé dans la recherche des effets comportementaux des médicaments. Ce type de comportement est mis en évidence par des stimuli spécifiques et n'implique d'habitude aucun entraînement spécifique ou un conditionnement dans lequel les réponses font typiquement partie du répertoire comportemental de l'espèce, et sont exprimées dans des conditions environnementales appropriées. Bien que les facteurs responsables de la présence de ces comportements soient vraisemblablement cachés dans l'évolution de l'organisme, certaines réponses inconditionnées, appelées des réflexes, peuvent apparaître lors du contrôle expérimental le plus direct et le plus immédiat à l'aide des procédures d'abord découvertes et systématiquement explorés par Pavlov. Telles procédures consistent à étendre la gamme des stimuli capables de produire ou de révéler une réponse. Par exemple, les procédures utilisées pour l'étude des médicaments anxiolytique dans lesquelles un stimulus

couplé à une décharge électrique augmente la réponse à un fort stimulus auditif qui met à jour une réponse de sursaut (Davis M. 1990). Une autre technique consiste à présenter un bref stimulus avant le stimulus qui cause le sursaut, le résultat est une inhibition du sursaut; cette technique est aussi utile dans l'évaluation des effets des médicaments neuroleptiques (Swerdlow NR. et Coll. 1994). Pour l'étude des médicaments qui détériorent ou augmentent la mémoire, des réflexes conditionnés comme ceux de la membrane vibrante de l'oeil de lapin sont très informatifs (Harvey JA. 1987). Ces comportements dépendent principalement des événements antécédents qui mettent en évidence des réponses spécifiques. Typiquement ces réponses n'y subissent pas de différenciation progressive puisque ces réponses, soit à un stimulus conditionné ou inconditionné, sont généralement semblables. Ces procédures n'établissent pas de nouvelles réponses, mais la gamme de stimuli à laquelle qui provoque une réponse est très étendue. Les protocoles utilisés pour la révélation de réflexes conditionnés et inconditionnés ont été automatisés et les techniques de mesure des réflexes en réponse au sursaut, clin d'oeil, ou des stimuli nociceptifs aboutissent à des données précises et justes.

Dans certains cas le comportement obtenu est induit par l'administration d'un médicament, et ensuite un comportement particulier est utilisé pour définir ou évaluer l'activité pharmacologique. Par exemple, l'administration de hautes doses d'amphétamine peut éliciter le comportement stéréotypé; les agonistes 5-HT_{1A}, comme le 8-hydroxy-di-n-propylamino tétraline (8-OH-DPAT) peuvent mettre en évidence le "syndrome sérotonine" qui consiste dans le mouvement de zigzag de la tête, la marche en arrière des pattes de devant et le soulèvement des pattes de derrière. Quand il y a un comportement particulier induit par un médicament, cela suggère souvent que le comportement est obtenu par médiation d'un récepteur particulier à un neurotransmetteur spécifique. Le comportement induit par des drogues est tout à fait utile pour étudier la pharmacologie de systèmes de neurotransmetteur divers. Techniquement, le comportement induit des médicaments est évalué par les observateurs qui utilisent des échelles d'évaluation.

En contraste avec le comportement de réponse, le comportement opérant est contrôlé par des événements conséquents dans lesquels il est établi, maintenu et plus loin modifié par ses conséquences. Les causes du comportement opérant ne sont pas toujours évidentes. Telles réponses peuvent avoir de faible probabilité de présence. De nouvelles réponses sont typiquement établies par la technique "de mise en forme (shaping)", qui consiste à obtenir des réponses comportementales dont les caractéristiques sont choisies, augmentées en fréquence et ensuite différenciées selon la disposition d'une conséquence appropriée comme la présentation d'alimentation à un animal privé d'alimentation. Cette technique a été largement utilisée pour développer des réponses opérantes comme :

- (a) l'appui sur le levier par les rongeurs, des humains et des primates non humains.
- (b) le coup de bec sur bouton par des pigeons.

Le comportement qui s'est développé sous de telles éventualités peut avoir peu ou aucune ressemblance à sa forme originale, et ne peut être compris que par l'examen prudent de l'histoire de l'organisme. Bien que quelques comportements apparaissent souvent uniques ou nouveaux, il est probable que le produit final apparaît comme un processus continu directe et se rapporte séquentiellement aux conditions précédentes. La façon avec laquelle des réponses opérantes ont été développées, maintenues, et même modifiées, a été le sujet d'une large étude et a eu un énorme impact sur le développement de la neuropsychopharmacologie comportementale. Plusieurs variables importantes qui influencent la présence de comportement, comme le renforcement, la punition et des programmes précis sous lesquels ces événements résultent, ont aussi une importance critique dans la détermination de la manière avec laquelle un médicament affectera le comportement.

II. LES APPROCHES METHODOLOGIQUES DE L'ETUDE COMPORTEMENTALE

Les trois principales manières utilisées pour évaluer le comportement sont :

- Les mesures « end-point »,
- Les cinématiques, et
- La description du mouvement.

Les mesures « End-point » sont les mesures des conséquences des actions, par exemple, la pression sur le levier, l'entrée dans un bras de labyrinthe, ou un faisceau infra rouge interrompu (Ossenkopp et al. 1996). Quant aux cinématiques, elles permettent de représenter l'action, en incluant les mesures de distance, la vitesse et les différentes trajectoires (Fentress et Bolivar, 1996 ; Fish, 1996 ; Whishaw et Miklyaeva, 1996). Le mouvement peut être aussi décrit en utilisant un langage formel, qui est bien adapté à l'étude du comportement, comme la notation du mouvement de « Eshkol Wachmann » (Eshkol et Wachmann 1958). Ce système a été utilisé pour la description des différents comportements sociaux (Golani 1976), les jeux solitaires (Pellis 1983), la posture des pattes antérieures utilisaient pour atteindre les objets (Whishaw et Pellis 1990), la marche (Ganor et Golani 1980) et la récupération des lésions cérébrales (Golani et coll. 1979 ; Whishaw et al. 1993). Pour une description compréhensive du comportement, toutes ces trois méthodes sont recommandées. Les mesures « Endpoint » fournissent une excellente méthode pour la quantification du comportement, mais les animaux sont extrêmement mobiles et peuvent montrer des comportements compensateurs après pratiquement chaque traitement. Il existe plusieurs manières, ils peuvent appuyer sur le levier, entrer dans une allée ou interrompre un faisceau. Les cinématiques

fournissent quant à eux une excellente quantification du mouvement, mais en l'absence d'une description de chaque segment du corps, une ambiguïté apparaît sur la source du mouvement. La notation du mouvement offre une excellente description du mouvement mais la quantification dans ce cas reste difficile.

1. L'examen Neuro-comportemental

Il existe des tests rapides qui peuvent être exécuté sur un animal dans sa propre cage, alors que d'autres nécessitent que l'animal soit hors de la cage, plusieurs tests ne nécessitent pas d'équipement spécial, ils sont simples et rapides.

Apparence	Inspecter la forme du corps, les yeux, les vibrisses, les pattes, le pelage et la queue, et la coloration.
Examen en cage	Examen de la cage de l'animal, incluant la litière, le nid, stockage de l'alimentation et les crottes.
Manipulation	Retirer l'animal de sa cage et évaluer sa réponse à des manipulations, comme les mouvements et le tonus du corps, la vocalisation, soulever ses lèvres pour examiner la dentition, spécifiquement les incisives, inspection des orteils et les ongles. Inspection des organes génitaux et le rectum.
Mesures du corps	Le poids de l'animal et mesure des proportions du corps (la tête, le tronc, les pattes, et la queue), Mesure de la température interne avec un thermomètre rectal ou auriculaire.

Tableau 1. *L'examen de l'Apparence et de la sensibilité.*

2. Le comportement sensorimoteur

L'objectif des tests sensorimoteurs est d'évaluer les aptitudes (capacités) sensorielles et motrices de l'animal (*voir tableau 2 p.22*). Ces tests évaluent les capacités de l'animal d'orienter les objets dans l'environnement dans chaque modalité sensorielle. Le terme *sensorimoteur* dérive de la

reconnaissance de la difficulté de déterminer si l'absence d'une réponse est apparentée à une incapacité de détecter un stimulus ou à une incapacité de répondre à un stimulus détecté. Dans le but de cette étude, de telles distinctions ne sont pas nécessaires, mais il serait utile d'indiquer les positions de certaines théories qui suggèrent que de telles distinctions ne sont pas possibles (Teitelbaum et coll. 1983).

La cage	Les réponses à des stimuli auditifs, olfactifs, somatosensoriels, le goût, vestibulaire et visuelles. La cage peut fournir de simple observation de l'animal. Les trous dans les côtés et les plafonds de la cage donne le nombre des entrées pour tester le toucher de l'animal, ou sa réaction à la présentation des objets, ou de l'alimentation. Les animaux sont très sensible à l'insertion des objets et traite la récupération des objets comme un « jeu ». Si on ouvre légèrement la cage, l'animal atténue sa réponse aux stimuli introduits, cela montre un changement de comportement.
L'Open Field	Les réponses à des stimuli auditifs, olfactifs, somatosensoriels, le goût, vestibulaire et visuelles. Les mêmes tests peuvent être administrés. Généralement les animaux pris hors leurs cages sont très intéressés par l'exploration, ignorant ainsi les objets auxquels ils répondait dans leur cages

Tableau 2. *Les comportements sensoriels et sensorimoteurs*

3. Locomotion

Le comportement locomoteur inclut tous les actes par lesquels l'animal se déplace d'un endroit à l'autre (*voir tableau 3 p.23*). Il inclut toutes les actions de l'initiation du mouvement, qui se réfèrent souvent au début, au comportement de rotation, au comportement explorateur et à une variété des modèles de mouvement sur des plate-formes sèches, humides ou verticales.

L'activité générale	Enregistrements vidéo, détecteurs de mouvement, la roue de l'activité, open field
Initiation du mouvement	L'effet de réchauffement : les mouvements sont initiés en séquence rostral caudal (en estrade), les petits mouvements précèdent les grandes, et un mouvement latéral précède le mouvement e avant, qui précède à son tour les mouvements verticales.
Rotation et escalade	Les composantes du mouvement peuvent être détecté par le placement de l'animal dans une cage, une allée ou un tunnel.
La marche et la nage	Les rongeurs ont des patterns de marche et de nage très distinguées, les rats et les souris marche par un mouvement des pattes en distiques diagonaux avec les pattes antérieurs en premier avant les pattes postérieures controlatérales. Ils nagent en utilisant les pattes postérieures en tenant les pattes postérieures sous le menton pour assister la direction.
L'activité exploratoire	Les rongeurs sélectionnent leur habitation comme centre de l'exploration, où ils tournent et font leur toilettage, et font des navettes pour accroître la distance parcourue, les déplacements à l'extérieur sont lents, et comporte plusieurs pauses et des redressements, une fois remis dans la cage les déplacements redeviennent plus rapides.
L'activité circadienne	La majorité des rongeurs sont nocturnes et sont plus actives dans partie nuit de leur cycle. Un pic d'activité apparaît au début et à la fin de la partie nuit du cycle. Inclut dans ce cycle, des cycles rapides de l'alimentation, spécialement durant la partie nuit du cycle circadien.

Tableau 3. *La locomotion.***a. L'échauffement :**

Le mouvement est organisé suivant trois dimensions. L'initiation de la locomotion, ou l'échauffement, peut être observé chez l'animal placé soigneusement au centre de l'open field (Golani et coll. 1979). Il y a 4 principes de l'échauffement :

1. Les mouvements latéraux, en avant et verticaux sont des dimensions indépendantes du mouvement. Durant l'échauffement, on observe que l'animal alterne entre les mouvements latéraux, en avant et verticaux.
2. Les petits mouvements précèdent les grands mouvements. Par exemple, une petite rotation latérale de la tête est suivi immédiatement par une grande rotation de la tête, puis en avant, jusqu'à ce que l'animal fait un tour complet.
3. les mouvements rostraux (en estrade) précèdent les mouvements caudaux. Ceci dit la rotation de la tête précède les mouvements des pattes de devant, qui précède les mouvements des pattes arrières.
4. La relation entre les mouvements est telle que les mouvements latéraux précèdent les mouvements verticaux. Dans un nouvel environnement, l'échauffement peut être long, tandis que dans un milieu familier, il peut être très rapide (i.e un animal peut simplement tourner puis marcher). Presque tous les traitement du système nerveux ou les traitement pharmacologique peuvent affecter cet échauffement. Conceptuellement, l'échauffement est censé être une réflexion des processus évolutionnaire, ontogénétique et anatomique du cerveau (Golani 1992). Fonctionnellement, l'échauffement permet à l'animal d'examiner systématiquement l'environnement dans lequel il va se déplacer.

b. La Rotation

Les rongeurs ont une variété de stratégie de rotations. La rotation peut être incorporée dans la locomotion en avant, dans tel cas un animal fait tourner sa tête et utilise un modèle de la marche normal. Incorporé dans ce pattern,

il peut faire plusieurs tours avec l'arrière train, pivotant ainsi en partie ou en totalité de son arrière train, ces deux patterns (modèles) de rotation sont incorporés dans une variété d'autres comportements incluant la locomotion, l'agression, le jeu et le comportement sexuel. Chez le rat, il y a un dimorphisme sexuel dans les patterns utilisés (Field et coll. 1997).

L'incidence de rotation aussi bien que les formes de rotation sont largement utilisée comme indice du fonctionnement asymétrique du cerveau (Miklyaeva et coll. 1995). Par exemple, les animaux ayant des appauvrissements unilatéraux en dopamine tourne ipsilatéralement à leur lésion si on leur donne de l'amphétamine et controlatéralement à leur lésion si on leur donne de l'apomorphine. Certaines publications ont suggéré que l'orientation de la rotation peut être utilisée comme indice de guérison après des traitements thérapeutiques (Freed 1983). Les analyses de Miklyaeva et ses collaborateurs montrent, cependant, que les rats appauvris tendent à ne pas exercer de force avec leurs pattes controlatéralement à leur lésion et cet affaiblissement persiste sans tenir compte de l'orientation de la rotation ou du traitement par médicament. Par conséquent il est très approprié d'utiliser les analyses de l'utilisation des pattes plutôt que l'orientation de la rotation dans l'évaluation de la récupération fonctionnelle (Olsson et coll. 1995 ; Schallert et coll. 1992). Les causes de l'orientation de la rotation induites par les médicaments restent énigmatiques.

c. La Marche et la Course

La source majeure de propulsion chez les rongeurs vient de ses pattes de derrière. Durant la locomotion lente, les pattes avant sont utilisées pour le contact et l'exploration du substrat et des murs (Clarke 1992). Le contact des pattes avec des surfaces irrégulières ou le mur de la cage peut être utilisé comme test du fonctionnement normal des pattes avant. Par sa

simplicité, le nombre de fois des contacts des pattes avec les parois quand l'animal se redresse, peut constituer une mesure sensible des fonctions des pattes avant (Kozlowski et coll. 1996).

d. La Nage

Dans une piscine, les mouvements de la nage peuvent être observés. Les rats sont semi-aquatiques, leurs environnements naturels étant usuellement les bords des ruisseaux et des rivières. Les rats sont des nageurs expérimentés, et se propulsent par leurs pattes arrière. Des changements de la manière avec laquelle l'animal nage, peuvent apparaître avec l'évolution, l'âge et sous l'effet de certaines molécules ou des lésions cérébrales (Whishaw et coll. 1981b).

e. L'activité circadienne

Les tests de l'activité circadienne impliquent l'enregistrement de l'activité générale des animaux au cours du cycle jour-nuit. Usuellement le cycle de l'activité est entraîné par l'arrivée de la lumière à 8h00 et son extinction à 20h00, les rongeurs sont typiquement actifs durant la partie obscure du cycle. Le test nécessite une salle spéciale dans laquelle la lumière peut être commandé par une minuterie. Les appareils de tests sont des cages équipées par des cellules photoélectriques à chaque extrémité. Les cellules photoélectriques sont connectées à un ordinateur qui enregistre le nombre des faisceaux interrompus. L'ordinateur est programmé pour enregistrer le score réalisé à chaque cellule. Si on place l'animal dans les cages d'activité à 12h00, il est initialement très actif dans l'exploration de l'appareil, mais l'habituation apparaît au cours de la première ou la deuxième heure. A 20h00, quand la lumière s'éteint, il y a une poussée d'activité suivie par une période de diminution de l'activité durant l'obscurité. Juste avant la lumière à 8h00 les animaux montrent une autre poussée d'activité. Durant

les périodes de lumière qui suivent, les animaux sont typiquement inactifs. Ces caractéristiques de l'activité circadienne peuvent être enregistrées par un simple enregistrement d'une durée de 24 heures et une session d'enregistrement peut fréquemment révéler des différences significatives entre le groupe de contrôle et le groupe d'expérimentation. Plus d'analyses détaillées de l'activité circadienne peuvent être examinées telles que les effets de la lumière, du son, de l'alimentation et sont ensuite évaluées (Mistleburger et Mumby 1992).

4. Les comportements typiques à l'espèce

Plusieurs mouvements effectués par les rongeurs sont suffisamment stéréotypés, et sont reconnaissables d'un événement à un autre, et d'un animal à un autre dans la même espèce. Cependant certaines actions complexes sont mentionnées comme mouvements typiques à l'espèce (*voir tableau 4 p.28*). Ces mouvements incluent le toilettage, la nidation, le jeu, le comportement social, le comportement sexuel et le soin apporté aux petits.

Toilettage	Les mouvements de toilettage sont liés à l'espèce et ils sont utilisés pour le nettoyage et la régulation de la température. Ils commencent avec des mouvements de nettoyage par la patte et procèdent par le lavage du visage, nettoyage du corps et des pattes et de la queue
Exploration / Néophobie	La réponse des espèces à de nouveaux territoires et objets varie beaucoup. Les objets sont explorés visuellement ou par olfaction, par évitement ou par implication. Les espaces sont explorés par de lents voyages dans l'espace et des retours furtifs au point de départ. Les espaces sont subdivisés en des bases, des territoires familiers, et frontières.
Sommeil	Les rongeurs font apparaître tous les aspects typiques du sommeil incluant le repos, la somnolence, le sommeil calme et le sommeil à mouvement d'œil rapide. La plupart des rongeurs

	<p>sont nocturne, ainsi il dort durant la journée avec l'apparition des périodes d'activité majeure au lever et au coucher de soleil.</p> <p>Leurs cycles dans leurs habitats naturels varient largement avec les saisons.</p>
--	--

Tableau 4. *Quelques comportements spécifiques à l'espèce*

a. Toilettage

Berridge (1990) a fourni une description comparative du comportement de toilettage d'un nombre des espèces de rongeurs, incluant la plupart des rongeurs utilisés comme animaux de laboratoire.

Sa méthode consiste à filmer l'animal à travers un miroir placé sous la cage de l'animal, le toilettage est induit par la pulvérisation d'un peu d'eau sur le pelage de l'animal. La séquence de toilettage typique consiste en la marche en avant de l'animal et quelques tremblements du corps de l'animal pour enlever l'eau de son pelage, puis il s'assoie sur ses hanches, dans cette posture il exécute un nombre d'actes de toilettage dans une séquence relativement constante. Au début l'animal lèche ces pattes puis il essuie son nez avec un mouvement circulaire des pattes, suivie par un lavage du visage, qui consiste à appliquer des essuyages avec les pattes avant, les mouvements successifs des essuyages deviennent de plus en plus rapides jusqu'à ce que la patte arrive à l'arrière des oreilles, puis il essuie vers le bas du visage. Une fois l'animal a fini la séquence de nettoyage de la tête. Le toilettage commence par le museau et puis avec des mouvements caudaux vers le bas du corps, elle consiste en une centaine d'actes de toilettages individuels.

b. L'exploration

Les mouvements d'un animal peuvent être observés en le plaçant dans de petits environnements ou des champs ouverts. Golani et ses collaborateurs

ont décrits quelques aspects géométriques du comportement de l'exploration chez les rongeurs (Eliam et Golani 1989 ; Golani et coll. 1993 ; Tchernichovski et Golani 1995). L'animal traite usuellement la place dans laquelle il est placé comme « sa maison de base ». Il reste immobile, se redresse, tourne et fait son toilettage dans son logis, souvent avant l'exploration du reste de l'open field. Quand il se redresse, il utilise le mur comme support. Quand il commence à explorer, il tend son avant train et sa tête et examine l'aire entourant sa « base », il commence éventuellement à faire des navettes, usuellement le long des parois des murs de l'enceinte. L'exploration se poursuit par des brèves excursions suivies par un rapide retour à la base, les excursions deviennent graduellement longues jusqu'à ce que tout l'environnement soit exploré. Durant le parcours de l'exploration, l'animal peut choisir un autre endroit comme nouvelle base, et facilement reconnaissable car il tourne autour et y fait ses toilettages, typiquement les départs de la base sont plus longs que les retours. Un test d'exploration de 10 min peut fournir de riches informations comportementaux à analyser, incluant le nombre de nouvelles bases, nombre de voyages, cinématique des excursions et des retours, nombre d'arrêt, nombre de redressement, l'incidence des toilettage, la durée des voyages,...etc. (Golani et coll. 1993 ; Whishaw et coll. 1994).

Une autre particularité du comportement dans l'open field est l'habituation. Avec le temps les animaux montrent normalement une diminution de leur activité dans l'enceinte. Par ailleurs, ils présentent un changement de comportement et passent plus de temps en toilettage ou restent immobiles durant de longues durées une fois familiarisées avec l'environnement. Les animaux avec diverses lésions prosencéphales, telles les lésions du cortex

frontal, ou de l'hippocampe, s'habituent lentement, même après une exposition plus prolongée dans l'open field (e.g. Kolb 1974).

5. L'apprentissage

La recherche sur la base neurale de l'apprentissage suggère qu'il y ait un nombre de systèmes de mémoire et d'apprentissage partiellement indépendants, ceci incluent la mémoire à court terme (censé être la fonction du lobe frontal), la mémoire des objets (la fonction du cortex rhinal), la mémoire émotionnelle (les fonctions des amygdales et des circuits neuronaux liés), la mémoire spatiale explicite et implicite (la fonction du néocortex et des formations hippocampales). Une rapide vue d'ensemble sur les capacités d'apprentissage chez les animaux exige par conséquent un certain nombre de tests, afin d'exploiter tous ces système (*voir tableau 5 p.32*).

Les tests largement utilisés chez les rongeurs incluent :

- L'évitement passif (*Passive avoidance*),
- Préférence de place conditionnée (*Conditioned place preference*),
- Réponse émotionnelle conditionnée (*Conditioned emotional response*),
- Test de reconnaissance d'objets (*Object recognition task*),
- Labyrinthe aquatique dit de Morris (*Morris Water Maze*),
- Labyrinthe radial à 8 branches (*Radial Arm Maze*).

Bien que ces tests fournissent une méthode rapide pour examiner les déficits fonctionnels de mémoire et d'apprentissage, tous ces tests sont sensibles à de multitudes fonctions et des régions cérébrales. Sur ce point, on souligne qu'un grand nombre de tests sont très variables et diversifiés,

ce qui nécessite une bonne documentation sur l'origine et la signification (Olton et coll. 1985 ; Vanderwolf et Cain 1994).

Le conditionnement classique ou l'apprentissage conditionnel	Des stimuli inconditionnés sont appariés avec des stimuli conditionnés et la force d'une réponse inconditionnée à des stimuli conditionnés est mesurée. Presque tous les différentes combinaison des stimuli, environnementaux, traitements ou comportementaux peuvent être utilisés
Le conditionnement instrumental	Les animaux sont renforcés pour exécuter des actes moteurs comme courir, sauter, rester immobile, presser des leviers, ou ouvrir des verrous.
L'apprentissage de l'évitement	Les réponses passives incluent l'évitement préférentiel de certaines places ou objets, et qui sont associés à des stimuli nocifs comme le choc électrique. Une réponse active incluant la fuite d'un stimulus nocif.
Identification d'objets	Inclut une simple reconnaissance d'un ou plusieurs objets, qui correspondent à l'exemple donné ou pas en une modalité sensorielle. Les tâches sont formelles dans lesquelles l'animal a une réponse instrumentale ou par inférence, où la reconnaissance est déduite du comportement explorateur.
L'apprentissage spatial	Sur une plate forme sec ou aquatique, les tâches spatiales peuvent être observés en utilisant des signaux allothétiques (allothetic cues), qui sont externes et relativement indépendants du mouvement, ou des signaux idiothétique (idiothetic cues), qui inclut des signaux issus des systèmes vestibulaires ou proprioceptifs, le flux sensoriel produit par ces propres mouvements. Les animaux ont besoins de partir loin de leurs locations de départ ou y revenir. Les tâches de réplique nécessitent une réponse aux signaux détectés. Les tâches de place nécessitent un déplacement en utilisant la relation existante entre un nombre de signaux, les tâches de correspondance nécessitent un apprentissage d'une réponse basé sur la simple information qui concerne l'essai.
La mémoire	La mémoire inclut la mémoire procédural dans laquelle la réponse et les signaux restent constants d'un essai à un

	<p>autre et la mémoire de travail dans laquelle la réponse et les signaux changent d'un essai à un autre. Les tâches sont construites pour mesurer un ou tous les types d'apprentissage. La mémoire est typiquement divisée en objet, émotionnelle, et spatial et chaque catégorie peut être à son tour subdivisée en mémoire sensorielle et motrice.</p>
--	---

Tableau 5. L'apprentissage**a. La mémoire**

La mémoire est soit procédurale et de travail. *La mémoire procédurale* est une mémoire des lois qui gère les tâches de résolution des problèmes. Par exemple, la loi peut être de trouver un pellet d'alimentation à la fin d'un couloir, ou la localisation d'une plate forme quelque part dans une piscine. *La mémoire de travail* est une mémoire d'essai unique, qui consiste à « trouver l'alimentation dans le dernier essai ». On pense que chaque système sensoriel ou moteur peut être impliqué dans la mémoire procédurale spécifique au système ou la mémoire de travail. Par exemple, le chemin visuel sous-jacent la perception des objets est fort probablement impliqué dans le stockage des informations sur les objets. La mémoire est aussi décrite comme mémoire à court terme, lorsque celle-ci est utilisée pour de brefs moments, à long terme, utilisée pour de longues durées (Dudai 1989 ; Martinez et Kesner 1991).

b. L'évitement passif

L'appareil de l'évitement passif est constitué d'une boîte à deux compartiments reliés par une porte. Un des compartiments est peint en blanc, et l'autre en noir, et le plafond des deux chambre est construit en grille qui peut faire circuler un faible courant électrique pour le choc. L'animal est placé dans le compartiment blanc chaque jour durant trois jours, et retiré après avoir traversé la porte pour gagner le compartiment noir. La plupart des rongeurs montrent une forte préférence du compartiment noir, dans le troisième jour, le passage de l'animal entre les compartiments est très rapide. Maintenant, l'animal reçoit un choc électrique dès qu'il essaye de gagner le compartiment noir, après une heure

à 24 heures, l'animal est une autre fois, placé dans le compartiment blanc, et on mesure le temps qu'il met pour rejoindre de nouveau le compartiment noir nocif. Usuellement, un arrêt de 5 minutes pour entrer est utilisé. L'évitement passif est une mesure très sensible aux effets des drogues et des médicaments qui affecte la mémoire comme l'atropine bloqueur muscarinique (ou la scopolamine). Certains types de dommages cérébrales, incluant des dommages du système limbique et le globus pallidus et leurs transmetteurs sont aussi sensibles à ce test (Bammer 1982 ; Slagen et coll. 1990).

c. Identification des objets

La reconnaissance des objets peut être testée dans une boîte à 3 compartiments, appelée aussi la boîte de Mumby (Mumby et Pinel 1994 ; Mumby et coll. 1989), ou dans des tests similaires (Ennaceur et Aggleton 1997). Le compartiment central de cette boîte est un espace d'attente connecté aux deux autres compartiments des deux côtés, compartiment 1 et compartiment 2 par deux portes. Une porte est fermée et l'animal entre dans le compartiment 1 où il trouve deux trous qui contiennent de l'alimentation, l'un d'eux est couvert par l'objet « exemple », lorsque l'animal déplace l'objet il est récompensé par la nourriture trouvée. Ensuite le rat fait la navette vers le compartiment de repos jusqu'à ce qu'il lui soit permis d'accéder au compartiment 2. Là il trouve aussi deux trous d'alimentations, l'un est couvert par un objet identique à celui trouvé au compartiment 1 avec un nouveau objet. Pour obtenir la récompense, il doit déplacer le nouvel objet. De nouveaux exemples et de nouveaux tests sont donnés avec de nouveaux objets. La mesure du nombre de succès définit la mémoire de l'animal pour laquelle les objets ne fournissent pas de renforcement dans deux essais successifs. Le test de reconnaissance des objets chez les rongeurs est similaire aux tests de non correspondance (Nonmatching-to-sample tests) développé pour les primates. Les mémoires à court terme et à long terme pour les objets peuvent être mesurées par l'introduction d'un retard de durée variable après chaque essai. La reconnaissance des objets dans les environnements naturels utilise des méthodologies très similaires à celles décrites dans cette section, mais les temps passés pour sniffer et examiner les objets sont différents.

d. Préférence de place conditionnée

Les tests de préférence de place conditionnée prennent leur avantage du fait que les objets, les événements ou les substances présentés à l'animal, devient conditionnés par leurs positions (Cabib et coll. 1996 ; Schechter et Calcagnetti 1993). Typiquement, une boîte à deux compartiments est utilisée et la mesure correspond au temps passé dans les compartiments. Par exemple, si l'expérience tente de déterminer si le traitement perçu est agréable, l'animal reste dans un seul compartiment où se trouve la substance qui lui apporte ce plaisir, une fois non drogué, l'animal accède aux deux compartiments. Si l'animal passe plus de temps dans le compartiment origine « conditionné », il serait évident d'affirmer que l'animal a perçu le traitement comme une récompense positive, s'il montre une préférence pour l'autre compartiment, alors il perçoit le traitement comme une récompense négative. Le test de préférence de place conditionnée peut être modifié pour mesurer la force des mémoires et leurs durées par des intervalles variables entre les exemples et les essais.

e. La navigation spatiale

Un grand nombre de labyrinthes a été utilisé pour mesurer la navigation spatiale. L'idée centrale pour tous ces tests consiste à :

- 1- apprendre à l'animal la recherche de l'alimentation dans un ou plusieurs endroits,
- 2- ou, échapper vers un refuge dans différents endroits.

La plupart de ces tests se font sur des plate-formes sèches, mais à cause de l'habileté du rat dans la nage, des tests ont été développés dans des piscines. Les tests les plus utilisés sont le labyrinthe radial à 8 bras (radial arm maze) et le labyrinthe aquatique de Morris (Morris Water maze).

La labyrinthe radiale se présente sous forme d'une boîte centrale ou de plate-forme sur laquelle se trouve un nombre de couloirs (Jarrard 1983 ; Olton et coll. 1979). L'alimentation est placée à la fin d'un ou plusieurs bras, la tâche de l'animal est d'apprendre à localiser de l'alimentation après un ou plusieurs jours de tests, cette expérience évalue la capacité à former une mémoire procédurale de ce test. Les performances de l'animal peuvent

être interrompues pour voir s'il peut « reprendre là où elle était arrêtée » pour évaluer la mémoire de travail.

Le labyrinthe aquatique devient de plus en plus populaire, principalement parce qu'il ne nécessite pas de privation alimentaire pour motiver l'animal (McNamara et Skelton 1993 ; Morris 1984 ; Sutherland et Dyck 1984 ; Whishaw 1985). Bien que ce test soit excellent pour le rat, qui est semi aquatique, il peut s'avérer moins utile pour les autres espèces (Whishaw 1995). C'est une piscine circulaire de 1.5 m de diamètre, remplie d'eau opacifiée avec de la poudre de lait. Une plate forme de 10 cm est placée dans la piscine de telle façon qu'elle soit invisible à la surface de l'eau (sous la surface de l'eau de 1 cm). L'animal est placé dans l'eau, en face du mur de la piscine, et pour fuir l'eau, le rat doit parvenir à la plate forme. Durant les tests successifs, l'animal est placé dans l'eau à différents endroits, et sa réponse en temps décroît jusqu'à devenir très rapide vers la plate-forme à un lieu fixé qui est censé être une mesure de la mémoire spatiale procédurale. Si la plate-forme est déplacée à maintes reprises vers de nouveaux lieux, la tâche devient principalement un test de mémoire spatiale de travail (Whishaw 1985).

Enfin, les tâches spatiales essaient de mesurer trois aspects du comportement spatial.

- Les tâches de place mesurent si l'animal peut situer l'alimentation ou la plate-forme en utilisant les propriétés relationnelles des signaux ambiants, usuellement les signaux visuelles.
- Les tâches du signal mesurent si l'animal peut localiser un article d'alimentation ou la plate forme en utilisant des signaux visibles marquant l'endroit de la cible.
- Les tâches de réponse mesure si l'animal peut utiliser les signaux du corps, par exemple tourner à gauche ou à droite pour localiser un objet.

Il est largement supposé largement que ces différents types de l'apprentissage spatial sont régulés par différents systèmes neuronaux.

Ainsi l'accomplissement de plus d'une tâche peut être utilisé pour dissocier les fonctions spatiales.

III. MODELES ANIMAUX EN RECHERCHE BIOMEDICALE

Le modèle est défini comme une préparation expérimentale développée dans le but d'étudier des conditions similaires chez la même espèce, ou chez une espèce différente. Généralement, les modèles sont des préparations animales qui tentent de mimer les conditions humaines, incluant les psychopathologies humaines.

Bien que le terme *modèle animal* soit très utilisé, il peut être utile de le définir pour permettre de mieux comprendre les contextes où il apparaît. *L'American National Research Council Committee on Animal Models for Research and Aging* a formulé la définition suivante : « *En recherche biomédicale, un modèle animal est un modèle permettant l'étude de données de référence sur la biologie ou le comportement, ou chez lequel on peut étudier un processus pathologique spontané ou induit, celui-ci ayant un ou plusieurs aspects communs avec un phénomène équivalent chez l'humain ou d'autres espèces animales.* » [Traduction]

Les modèles animaux utilisés en recherche biomédicale, et particulièrement ceux qui servent à l'étude des maladies et autres affections touchant les humains, peuvent être clarifiés comme suit :

- **Modèles naturels (parfois qualifiés de « spontanés »).** Maladies ou conditions présentes naturellement chez les animaux et identiques à des maladies ou affections humaines. Le diabète, l'hypertension, l'arthrite et les déficits immunitaires en sont quelques exemples. On a caractérisé et conservé des centaines de souches et de stocks d'animaux atteints de maladies héréditaires. Le laboratoire Jackson détient l'une des plus grandes collections de ces précieux modèles animaux chez les souris.
- **Modèles expérimentaux.** Modèles chez lesquels les scientifiques reproduisent expérimentalement une affection ou une maladie. Par exemple, la streptozotocine est une substance chimique qui permet de provoquer le diabète en endommageant les cellules productrices d'insuline du pancréas; il est également possible de produire un

certain type de cancer à l'aide d'un cancérogène chimique ou de déclencher chirurgicalement un accident vasculaire cérébral.

- **Modèles génétiquement modifiés.** Groupe particulier de modèles expérimentaux dont on a manipulé le code génétique pour provoquer la maladie à étudier. Dans le génome des animaux génétiquement modifiés, on a inséré un ADN étranger, ou bien certains gènes ont été remplacés ou neutralisés (modèles *knock-out*). Ces modèles permettent l'étude du fondement génétique de certaines maladies, la susceptibilité ou la résistance à celles-ci, etc.
- **Modèles négatifs.** Certains animaux sont résistants à une affection ou maladie donnée. En étudiant les causes de cet état, on peut trouver des indices sur la résistance à la maladie et ses fondements physiologiques.
- **Modèles orphelins.** Affections apparaissant naturellement chez un animal et pour lesquelles il n'existe pas d'équivalent chez l'humain. Autrefois, la tremblante du mouton entraînait dans cette catégorie, mais cette maladie constitue maintenant un modèle utile pour l'étude des encéphalopathies spongiformes humaines dont on entend si souvent parler (ESB ou « maladie de la vache folle ») ainsi que de l'encéphalopathie des cervidés, qui touche les cerfs.

1. Choix d'un modèle animal

L'espèce et le modèle convenant le mieux à une recherche donnée peuvent être identiques à ceux qui ont déjà été sélectionnés par d'autres chercheurs pour des travaux du même type. Cependant le chercheur devra effectuer son choix en tenant compte du nombre croissant de modèles animaux qui sont créés, y compris les nouvelles mutations spontanées et les animaux génétiquement modifiés.

Voici certains des facteurs qui peuvent influencer le choix du modèle animal effectué par le chercheur:

- Pertinence du modèle ou du système d'organes pour l'étude envisagée;

- Caractéristiques génétiques du modèle;
- Modèles naturels par opposition à expérimentaux. Les modèles naturels et artificiels de maladie peuvent être utiles selon les objectifs de l'étude envisagée;
- Réponses de l'animal aux procédures;
- Aspects environnementaux importants pour ce modèle;
- Données générales disponibles sur l'animal et sur le modèle en particulier;
- Disponibilité de l'espèce;
- Nombre nécessaire pour que l'expérience soit statistiquement valide;
- Besoins pour ce qui est de l'âge et du sexe;
- Durée de vie de l'animal employé comme modèle ;
- Taille de l'animal employé comme modèle;
- Prix de l'animal et coût des soins à lui prodiguer;
- Installations nécessaires pour héberger l'animal de façon convenable;
- Expertise en entretien des animaux. Certains modèles nécessitent non seulement un type d'hébergement particulier mais également des soins spéciaux.

Parmi tous ces facteurs, il y a des considérations de nature scientifique et des aspects purement pratiques, mais tous ces points revêtent une certaine importance pour le succès du programme de recherche.

Après avoir choisi le modèle animal convenant le mieux à son programme de recherche (souche particulière de souris à laquelle il faudra fournir un logement et des soins spécialisés, animal de ferme comme le porc, etc.), le chercheur devra passer en revue les nombreux facteurs (non expérimentaux) qui risquent d'influencer le résultat de son étude. Il devra identifier ces points et les prendre en compte à toutes les étapes pour éviter qu'ils faussent l'expérience ou accroissent la dispersion des résultats.

Les nombreux facteurs non expérimentaux qui peuvent influencer la

réponse du modèle animal peuvent être regroupés comme suit:

- Facteurs liés à l'animal;
- Facteurs physiques ou environnementaux ;
- Facteurs liés à l'entretien, aux soins et à la manipulation;
- Facteurs liés à la manipulation aux fins de la recherche.

2. L'usage d'un modèle animal

D'une part, on peut essayer de développer un modèle animal qui imite un syndrome psychique en sa totalité et pour faire, il faut établir l'homologie entre le comportement de l'animal affecté et le syndrome à modéliser. Généralement les signes et les symptômes qui sont caractéristiques du syndrome particulier chez l'homme sont identifiés. La capacité de la manipulation expérimentale pour inciter des changements homologues du comportement chez l'animal d'essai est alors déterminée. Dans les premières années de l'apparition de la neuropsychopharmacologie, Le terme modèle animal signifiait souvent une telle tentative de reproduire un trouble psychiatrique chez un animal de laboratoire. Cette approche est pleine de difficulté, en partie parce qu'il repose généralement sur les arguments de ressemblances apparentes (la validité apparente) qui est difficile à défendre et en partie parce que les symptômes qui définissent un trouble psychiatrique donné sont souvent définis en termes subjectifs. En outre, les symptômes de définition des troubles psychiatriques et même les catégories de diagnostic sont eux-mêmes révisées et redéfinies continuellement. Il n'est pas rare pour des catégories de diagnostic d'être divisé en de nouvelles entités multiples ou combinés dans une nouvelle catégorie lorsque l'expérience clinique révèle les limites des précédentes catégories.

D'autre part, le but limité du modèle animal est de fournir une voie d'étude systématique des effets de traitements potentiels thérapeutiques. Dans un tel cas, le modèle peut ou ne peut pas imiter le trouble psychiatrique réel. Le modèle est alors seulement destiné à refléter l'efficacité des agents thérapeutiques connus et mener ainsi à la découverte de nouveau

pharmacothérapies. Parce que le but explicite du modèle est de prévoir l'efficacité de traitement, le principe guidant cette approche a été nommé "l'isomorphisme pharmacologique" (Matthysse S. 1986). Comme illustré ci-dessous et discuté ailleurs (Matthysse S. 1986, Segal DS et Geyer MA. 1985), le fait que de tels modèles sont développés et validés par référence aux effets des médicaments thérapeutiques connus limite fréquemment leur capacité d'identifier de nouveaux médicaments ayant des structures chimiques différentes ou de nouveaux mécanismes d'action. En conséquence, une limite inhérente de cette approche est qu'elle n'est pas conçue pour identifier de nouvelles thérapeutiques qui pourraient traiter les symptômes du trouble et qui est réfractaire aux traitements actuels. Un exemple d'une telle limite est trouvé dans l'utilisation de paradigmes de discrimination de drogue utilisés pour identifier des nouveaux composés de traitement. Dans ces paradigmes, l'animal est entraîné pour reconnaître l'état de drogue incité par une drogue prototypique. Généralement on exige que l'animal presse sur le levier droit ou gauche, selon qu'il ait été traité avec le salin ou la drogue d'entraînement. Les nouvelles thérapeutiques potentielles sont alors identifiées par leur capacité de remplacer la drogue prototypique avec laquelle l'animal a été accoutumé. Parce que ces paradigmes comptent seulement sur la réplique subjective de la drogue incitée à laquelle chaque animal répond et pas sur n'importe quel "endpoint" qui peut être validé par référence à d'autres comportements chez les animaux ou chez l'homme, de telles procédures peuvent seulement identifier des drogues ayant un effet semblable.

Une autre approche au développement de modèles animaux est plus théoriquement basée sur des constructions psychologiques, qui sont censées être affectées par le trouble psychiatrique de notre quête. Comme l'identification de ce qu'on nomme des processus psychologiques ou des dimensions comportementales (Matthysse S. 1986, Segal DS et Geyer MA. 1985). Cette approche est la plus fructueuse quand des expériences conceptuellement liées sont entreprises, et chez une population appropriée de sujets et chez un modèle animal. C'est-à-dire les études des sujets appropriés sont nécessaires pour établir les définitions opérationnelles des constructions hypothétiques et la pertinence des constructions au trouble

particulier. En conséquent, les études parallèles de la construction théoriquement homologue, des processus, ou la dimension sont exigées pour déterminer la similitude du modèle animal aux phénomènes humains. Un aspect important et avantageux de cette approche est que la validation des constructions hypothétiques et son homologie d'espèce mutuelle peut être établie par les études chez l'homme normal et chez les animaux, en plus des sujets souffrants des troubles psychiques ou des animaux expérimentalement manipulés. Ainsi, cette approche accroît et bénéficie de la littérature psychologique et neuroscientifique appropriée aux constructions hypothétiques sur lequel le modèle est basé. Dans un sens, cette approche reconnaît explicitement que l'étude expérimentale du trouble chez l'homme implique autant de processus de modelage de même que l'étude des troubles dans un modèle animal.

3. Critères pour évaluer les modèles animaux

Dans cette section, les critères pour l'évaluation de modèles animaux seront explorés. Le besoin extrême de la confiance dans la validité prédictive sera souligné. Les critères de validation sont les standards généraux qui sont appropriés à l'évaluation de n'importe quel modèle. Au cours des années, plusieurs revues ont discuté des critères utilisés dans l'évaluation de modèles animaux (Matthysse S. 1986, Segal DS et Geyer MA. 1985 ; Hinde RA. 1976, Markou A et coll. 1998, Mckinney WT et Bunney WE. 1969). La plupart de ces discussions sont basées sur une supposition qui n'est pas toujours explicite. À savoir, il est généralement présumé qu'il y a l'homologie, ou au moins l'analogie, parmi les caractéristiques physiologiques et comportementales des diverses espèces; de là, les extrapolations peuvent être faites des animaux aux humains (Russell RW. 1951). En acceptant ce postulat, la question reste quant aux critères de validation nécessaires et suffisants pour n'importe quel modèle animal. En général, comme mentionné ci-dessus, la validité d'un modèle se réfère à la mesure à laquelle un modèle est utile pour un but donné. Dans la recherche neurobiologique, le but d'un modèle est, le plus généralement, l'élucidation des mécanismes qui régissent la condition humaine. Dans les sections suivantes, serait discutés les deux critères qui permettent la satisfaction d'un modèle dans le domaine neurobiologique : fiabilité et validité

prédictive.

a. Fiabilité

La fiabilité se réfère à la cohérence et la stabilité avec laquelle les variables d'intérêt sont observées et est appropriée aux variables indépendantes et aux variables dépendantes. Cette cohérence doit être évidente aux niveaux suivants :

- a) capacité de manipuler la variable indépendante avec un haut degré de précision;
- b) capacité de mesurer la variable dépendante objectivement;
- c) faible variabilité inter-sujet de la variable dépendante;
- d) faible variabilité intra-sujet de la variable dépendante;
- e) la reproductibilité du phénomène sous des conditions semblables;
- f) la reproductibilité des effets de manipulations (Markou et coll. 1998).

Avoir un système expérimental fiable et reproductible est essentiel à l'étude scientifique. Néanmoins, bien que de faibles variabilités inter et intra-sujets est d'habitude désirable, il doit être souligné qu'il y a des cas dans lesquels l'étude de la variabilité du système modèle pourrait mener à une meilleure compréhension du phénomène. La variabilité ne peut pas toujours être considérée comme une erreur.

b. Les types de Validité

Plusieurs types de validité ont été décrits et définis (Campbell DT et Fiske DW 1959, Cronbach LJ et Meehl PE 1955, Mosier GI. 1947), incluant : la validité prédictive; de construction; concourante ou convergente; discriminante; étilogique; de face. Selon le but désiré de l'expérience que l'on veut valider, les différents types de validité sont appropriés. Parce que le but primaire des modèles animaux est d'augmenter notre compréhension d'un phénomène humain. Comme formalisée par les positivistes logiciens du cercle de Vienne, la compréhension scientifique est la capacité de prévoir (Bridgman PW. 1945). C'est-à-dire un phénomène est défini par ses corrélations avec l'antécédent ou des phénomènes conséquents (Boring EG.

1945). Le positivisme logique considère que seuls observables scientifiques valables sont les corrélations (c'est-à-dire., On ne peut jamais montrer un événement précédant l'autre toujours dans le même ordre), tandis que la causalité est une inférence qui est au-delà de l'évidence (Hume D. 1739). De là, le seul critère d'évaluation significatif pour un modèle animal est la capacité du modèle de mener aux prédictions précises, c'est-à-dire si le modèle a la validité prédictive. Bien que d'autres types de validité, comme celle de construction, étiologique, convergente, discriminante et apparente, soient appropriés aux modèles animaux et l'établissement de tels types de validité a la valeur prédit, la validité prédictive et la fiabilité sont les seuls critères nécessaires et suffisants pour l'évaluation initiale de n'importe quel modèle animal. L'établissement des formes multiples de validation fournit l'évidence convergente dans l'appui du postulat d'homologie d'espèce mutuel.

- **Validité Prédictive (Predictive validity)**

La validité prédictive est généralement définie comme la capacité d'un essai à prévoir un critère qui est intéressant au chercheur (Cronbach LJ et Meehl PE 1955). Pour des modèles animaux, le critère est le phénomène humain. Ainsi, un modèle animal a la validité prédictive s'il permet de faire des prédictions du phénomène humain basé sur les performances du modèle. Donc, le développement de modèles animaux exige le développement parallèle des mesures cliniques qui permettent des comparaisons significatives. En référence aux modèles animaux des psychopathologies humaines, le terme validité prédictive est souvent utilisé dans un sens étroit pour se référer à la capacité du modèle à identifier des drogues / médicaments avec une valeur potentielle thérapeutique chez l'homme (c'est-à-dire l'isomorphisme pharmacologique, Matthyse S. 1986, Willner P. 1984). Bien que cette utilisation du terme ne soit pas incorrecte, elle est limitée parce qu'elle ignore d'autres importantes voies dans lesquelles un modèle peut mener avec succès aux prédictions (Segal DS. Et Geyer MA. 1985). Par exemple, l'identification de n'importe quelles variables qui influencent, aussi bien la préparation expérimentale que le phénomène modelé de façons semblables ou des corrélations avec d'autres mesures peuvent augmenter la compréhension du phénomène.

- **Validité de construction (Construct validity)**

La validité de construction d'un essai est plus généralement définie comme l'exactitude avec laquelle l'essai quantifie ce qu'il est destiné à mesurer (Cronbach LJ et Meehl PE 1955). Bien que la validité de construction est considérée par les chercheurs dans une variété de domaines comme la propriété la plus importante d'un essai ou d'une mesure (Cronbach LJ et Meehl PE 1955, Willner P. 1984), elle ne peut être établie que rarement. Le processus de la validation de construction d'un essai n'est pas différent de la procédure générale scientifique pour le développement et la mise à l'épreuve de théories (Cronbach LJ et Meehl PE 1955) et pour le développement de modèles animaux. Les conceptions sur lesquelles porte la mesure de l'essai ou d'un modèle changent constamment comme les théories scientifiques et les constructions théoriques sont modifiées. Ainsi, l'utilité d'un modèle et par la même sa validité complète, ne peut pas être déterminée simplement par le degré de sa validation de construction. Néanmoins, le processus de la validation de construction est d'une importance capitale dans le processus de développement et le raffinement de nouveaux modèles. Le modèle est raffiné et permet donc des prédictions plus précises.

- **Validité étiologique (Etiological validity)**

Le concept de validité étiologique est étroitement rapproché du concept de validité de construction. Un modèle a une validité étiologique si l'étiologie du phénomène dans le modèle animal et la condition humaine est identique. A ce titre, l'évaluation de la validité étiologique implique une évaluation des conditions d'incitation et les hypothèses implicites ou explicites de l'étiologie de la maladie. En conséquence, comme la validation de construction, le processus de validation étiologique est une composante fondamentale de recherche scientifique. Quand la validité étiologique peut être établie, le modèle peut devenir extrêmement utile dans le développement de traitements. Les limites de modèles orientés pour le traitement tout basés sur l'isomorphisme pharmacologique, faisant allusion à ce qui a été prédit, peuvent être surmontées si un modèle basé sur l'étiologie est ainsi trouvé. Malheureusement, on connaît peu sur l'étiologie

des troubles psychiatriques. De là, la validité étiologique dans ce contexte est généralement limitée aux hypothèses. En effet, le but de développement de modèles animaux doit souvent permettre l'identification et donc l'évaluation d'une hypothèse sur l'étiologie de la maladie. Dans un tel cas, on ne pouvait pas exiger qu'un modèle ait la validité étiologique pour que le modèle soit considéré utile. L'intérêt récent des contributions génétiques aux troubles psychiatriques promet le développement d'une classe de modèles animaux basés sur la validité formulée d'une hypothèse étiologique. Puisque des gènes spécifiques et des produits de gène deviennent liés avec des troubles spécifiques, les biologistes moléculaires seront capables de produire des animaux mutants ou transgéniques ayant des anomalies potentiellement homologues génétiquement. Les études comportementales et pharmacologiques des animaux génétiquement modifiés seront alors importantes dans l'identification des changements phénotypiques associés à la mutation, la mise à l'épreuve des hypothèses de l'étiologie de la maladie et l'exploration de traitements potentiels thérapeutiques. La combinaison d'approches génétiques et moléculaires biologiques avec des approches comportementales et pharmacologiques pourraient bien revitaliser l'intérêt aux modèles étiologiquement basés sur des troubles psychiatriques.

- **Validité Convergente et Discriminante (Convergent and Discriminative validity)**

Un modèle ou un essai est une validité convergente (ou concourante) et discriminante seulement par rapport à d'autres modèles, essais ou mesures. La validité convergente est le degré auquel un essai corrèle avec d'autres essais qui tentent de mesurer la même construction (Campbell DT et Fiske DW 1959). La validité discriminante est le degré avec lequel un essai mesure les aspects d'un phénomène qui diffèrent des autres aspects du phénomène que d'autres essais évaluent (Campbell DT et Fiske DW 1959). La validité discriminante est indiquée par des corrélations faibles entre les mesures fournies par des modèles divers. En ce qui concerne cette forme de validité, un modèle n'est non valable que s'il est fortement corrélé avec d'autres modèles. A ce titre, la validité convergente et discriminante repose principalement sur l'évaluation des mesures dépendantes. La validité

convergente et discriminante est exigée pour l'établissement de la validité de construction. Il a été discuté qu'un opérationnalisme convergent (aussi appelé des mesures convergentes) doit remplacer un opérationnalisme simple dans des sciences comportementales (Campbell DT et Fiske DW 1959). L'opérationnalisme convergent se réfère au processus de définir une construction par une multiplicité de méthodes ou d'opérations. Le problème est qu'une opération simple ne pourrait pas mesurer ce qu'on souhaite mesurer et peut mener donc à des conclusions erronées. Avec l'opérationnalisme convergent, on pourrait mieux approcher la mesure de la construction d'intérêt. L'évaluation de validité convergente importe le plus dans l'approche décrite ci-dessus dans laquelle un modèle est basé théoriquement sur un processus psychologique où la dimension comportementale qui est formulée par hypothèse a été affectée par un trouble psychiatrique.

- **Validité apparente (Face validity)**

La validité de face se réfère à la similitude phénoménologique entre le comportement (c'est-à-dire, la variable dépendante) exposé par le modèle animal et les symptômes spécifiques de la condition humaine (Mosier GI. 1947). Bien que la validité de face semble être souhaitable et soit certainement un critère intuitivement attirant avec lequel des modèles peuvent être validés (Ellenbroek BA. et Cools AR. 1990, Willner P. 1986), un tel critère n'est pas en réalité nécessaire, il peut induire en erreur et est difficile de défendre rigoureusement. Parce que la majorité de modèles implique une espèce autre que celle que l'essai tente d'imiter, il est peu réaliste de s'attendre à ce que les deux espèces exposent des symptômes ou des phénoménologies semblables, même dans des cas où on connaît l'étiologie de la condition (Matthysse S. 1986, Segal DS. Et Geyer MA. 1985). Au contraire, trouvant des ressemblances entre certains aspects du comportement ou la physiologie des animaux et chez l'homme n'implique pas nécessairement des étiologies semblables (Ahlenius S. 1991, Hinde RA. 1976). De plus, l'établissement de la validité de face d'un modèle est objectivement impossible, parce que les contraintes pour la validité

apparente d'un modèle implique presque invariablement des arguments subjectifs et arbitraires qui ne sont pas nécessairement acceptés par tous les chercheurs dans le domaine (voir Willner P. 1984 pour les exemples de modèles avec la validité apparente proposée). Tandis que la validité apparente peut fournir un point hypothétique de départ pour le développement d'un modèle animal, il ne peut pas être employé pour établir la validité du modèle. En résumé, la validité de face de la plupart des modèles de la psychopathologie humaine est difficile d'établir avec objectivité et est sans rapport à l'utilité potentielle du modèle pour la compréhension de la maladie. Il doit être compris que la validité de face se réfère à la similitude superficielle dans la symptomatologie entre le modèle et le trouble (par exemple. Les changements des niveaux d'appétit ou d'activité qui sont des variables dépendantes) et peut être distinguées de la validité de construction, qui compte sur des ressemblances dans des processus ou des mécanismes sous-jacents (par exemple les constructions hypothétiques spécifiant des mécanismes qui mènent aux changements dans des niveaux d'appétit ou d'activité). Ainsi, tandis que la validité de face n'amoindrit pas le modèle animal, elle ne fournit pas d'appui scientifique pour un modèle.

4. Exemple de modèles animaux (modèle de l'anxiété)

Ce modèle est basé sur l'observation d'un animal exposé au stress de la hauteur, dans une plate-forme en forme de croix placée à une hauteur suffisante, qui est formée de 4 bras; deux bras ouverts et deux autres fermés surmontés par des murs où l'animal peut se réfugier. Ce paradigme est un exemple de modèle qui tente de reproduire le syndrome psychiatrique dans sa totalité, dans lesquelles les contraintes de la validité apparente et de l'isomorphisme pharmacologique sont offertes comme support principale. Il est argumenté que ce modèle a une bonne validité apparente car il présente des similarités entre les caractéristiques comportementales des animaux anxieux et les signes de l'anxiété chez l'homme. Par exemple,

L'anxiété montre une diminution de locomotion, et de performance. Cependant les symptômes similaires (i.e validité apparente) n'implique pas nécessairement une homologie (Ahlenius S. 1991, Hinde RA. 1976). Ainsi ces contraintes du modèle de validité apparente ne répondent pas à la question de l'utilité du modèle. La validité prédictive en terme d'isomorphisme pharmacologique du modèle est indiqué par le fait que les traitements pharmacologiques efficaces cliniquement sur l'anxiété comme les benzodiazépines, sont efficaces pour la réduction de l'anomalie comportementale et « physique », observé chez l'animal qui est exposé aux facteurs de stress (Willner P. 1984, Willner P. 1986). Ainsi le modèle a une bonne validité prédictive en terme d'identification potentielle des pharmacothérapies utiles pour l'anxiété.

5. Conclusion

Tandis qu'il ne peut y avoir aucun modèle animal parfait, il est clair que chaque modèle a des avantages et des inconvénients qui doivent être reconnus pour utiliser le modèle efficacement dans la recherche de troubles psychiatriques. Donc, des modèles animaux multiples sont nécessaires pour chaque trouble psychiatrique pour permettre la recherche des aspects divers de la maladie et fournir la validation convergente des découvertes de recherche. Encore plus, chaque modèle est utile pour un but spécifique, par exemple, l'identification de potentiel pharmacothérapique ou la recherche de constructions spécifiques hypothétiques. Les critères de validation que chaque modèle doit subir pour démontrer son utilité dans la recherche neurobiologique sont déterminés pour un but défini du modèle. Cependant, le degré auquel la performance du modèle permet aux prédictions précises d'être faite de la condition humaine, ou la validité prédictive, est le seul critère nécessaire et scientifiquement significatif pour la validation de n'importe quel modèle animal. Ainsi, le processus de développement et la validation de modèles animaux doivent converger avec le processus d'identifier les mesures fiables de la phénoménologie humaine.

IV. LES TECHNIQUES COMPORTEMENTALES UTILISEES EN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIE PRECLINIQUE

1. Introduction

Parmi les domaines biologiques qui se sont basés sur les mesures comportementales depuis leur naissance, il y a la neuropsychopharmacologie, où ces paradigmes expérimentaux constituent une composante centrale pour l'évaluation des effets des médicaments, depuis ses débuts, il y a environ 40 ans. La découverte de la chlorpromazine et la démonstration que ce médicament a produit des effets différentiels sur le comportement d'évitement et le comportement d'évasion, a fourni ainsi une forte impulsion au développement des essais pour évaluer les effets comportementaux des médicaments potentiellement antipsychotiques (Cook L. et coll. 1953, Courvoisier S. et coll. 1953). La première évolution de la neuropsychopharmacologie a coïncidé aussi avec le développement et l'élargissement du domaine du conditionnement opérant. En effet, beaucoup de techniques et de procédures utilisées pour le contrôle du comportement opérant, ont été adoptées et avec grand enthousiasme par les pharmacologistes comportementalistes pour mettre l'accent sur l'importance du comportement dans la détermination des effets des médicaments (Dews PB. 1955, Kelleher RT. et coll. 1968, Pickens R. et coll. 1977). Les premiers chercheurs ont compris rapidement l'utilité et la puissance des techniques comportementales dans la manifestation des effets spécifiques et systématiques dans un organisme intégré et le domaine de la pharmacologie comportementale a apparu comme une discipline dans le plus grand contexte de la neuropsychopharmacologie.

Dans un contexte général, la recherche comportementale peut être vue comme ayant deux objectifs majeurs. Dans le premier cas, le comportement est utilisé pour répondre aux questions où la pharmacologie constitue l'axe primaire, et une mesure comportementale est étudiée pour évaluer les effets des médicaments comme toute autre préparation expérimentale. Par exemple, un comportement comme celui de l'activité locomotrice ou l'appui sur levier entretenu par l'alimentation permet une comparaison des rapports

dose-réponse et de l'antagonisme pharmacologique et il peut être aussi développé comme une méthode pour le "screening" de nouveaux composés cliniques à condition qu'il croise certains autres critères qui sont décrits plus en détail ci-dessous. Dans le deuxième cas, l'étude de comportement est cette fois-ci l'axe primaire, et les médicaments sont utilisés pour disséquer et élucider certains phénomènes comportementaux. Par exemple, plusieurs études ont montré que l'existence de conditions environnementales ou des expériences comportementales antérieures peut modifier profondément les effets qualitatifs et quantitatifs d'un médicament (Barrett JE. et coll. 1987, Mckearney JW. et coll. 1978, Miczek KA. et coll. 1982). La sensibilité du comportement à ces influences a des implications sur la compréhension de la signification des conditions environnementales sur les substrats neuropharmacologiques sur lesquels les effets de médicaments agissent et unifie les analyses comportementales et neuropharmacologiques de l'action du médicament. Si les «endpoints» pharmacologiques ou comportementaux ont des intérêts primaires, les domaines de recherche ont contribué considérablement à la fois,

(a) à notre compréhension de la manière avec laquelle les médicaments affectent le système nerveux central et

(b) à notre appréciation de la manière avec laquelle ces effets peuvent être déterminés dans des conditions environnementales actuelles et préexistantes.

Les expériences impliquant l'étude des actions de systèmes de signalisation moléculaires au niveau cellulaire prennent une signification supplémentaire quand ces processus peuvent être rapprochés significativement à des activités comportementales intégrées de l'organisme. Comme notre compréhension des mécanismes moléculaires et les cibles des médicaments augmentent, il sera aussi important de comprendre les rapports fonctionnels de ces processus à des diverses réponses comportementales.

Il y a une ironie particulière entre la complexité et la sophistication croissante des procédures de la biologie et la simplicité des tests comportementaux. Le fait que certains des efforts actuels d'intégrer la biologie moléculaire avec la pharmacologie comportementale semblent avoir régressé face à l'utilisation de procédures plus simples, ne doit pas

être interprété comme une indifférence pour les avancées sophistiquées qu'a connue la pharmacologie comportementale pendant les décennies passées. Dans un sens, cette situation est semblable à celle qui a existé très tôt dans le domaine de la neuropsychopharmacologie où des procédures relativement simples ont été utilisées au début pour évaluer les actions des médicaments comme la chlorpromazine, la chlordiazepoxide et l'imipramine. Ces médicaments ont été apportés au laboratoire de comportement expérimental après la mise en évidence de leur efficacité clinique. L'établissement d'activité clinique pourrait alors être utilisé pour développer des procédures plus complexes qui permettent de distinguer les composés cliniquement efficaces et des actions neuropharmacologiques différentes. En effet, des procédures comportementales comme celles de l'évitement conditionné et du "conflit" ou de la punition ont été extraordinairement couronnées de succès dans la prévision de l'efficacité clinique et l'activité pour les médicaments antipsychotiques et anxiolytiques, respectivement. Des nouvelles procédures ont été aussi présentées pour l'évaluation de l'activité des antidépresseurs, fournissant un large tableau de procédures comportementales avec de bonnes valeurs prédictives pour de nombreux troubles cliniques (Porsolt RD. Et coll. 1991, Serden LS. Et coll. 1985). Malgré ces avancées significatives, il y a un besoin ininterrompu de nouvelles procédures qui oriente l'apparition de nouvelles disciplines émergentes et il y a aussi une nécessité de l'analyse continue et le raffinement des techniques existantes. Ainsi de nouveaux axes de recherche apparaissent à l'exemple des études faites sur les animaux "knock-out" et transgéniques.

L'objectif principal de ce paragraphe est de fournir une base et une vue d'ensemble de l'utilisation et l'évaluation de Techniques comportementales dans l'étude d'action des médicaments (Ivrsen IH. Et coll. 1991 et Willner P. 1991). Ce paragraphe tentera aussi de traiter des moyens par lesquels des techniques plus récentes peuvent être significativement et efficacement incorporées dans le domaine de neuropsychopharmacologie comportementale.

2. Les paradigmes comportementaux utilisés en Neuropsychopharmacologie

Il est très important d'apprécier les processus complexes impliqués lorsqu'une recherche neuropsychopharmacologique est intensifiée pour inclure des questions comportementales. Un des aspects les plus frappants parmi d'autres qui évaluent la recherche comportementale a souvent été le manque d'appréciation pour des principes apparemment simples que des analyses expérimentales et des examens minutieux et intensifs, sont d'importance accablante. Souvent, par exemple, de grandes précautions sont prises dans la préparation des solutions, l'homogénéisation des mélanges de cerveau, tandis que moins d'attention est donné aux questions d'habituations des animaux à l'environnement et aux conditions de mise à l'épreuve expérimentaux, le traitement, ...etc, malgré le fait que ces variables peuvent aussi avoir une grande influence. Certains de ces obstacles peuvent, bien sûr, être surmontés en étudiant les variables qui sont assez fortes pour ignorer l'influence de tels paramètres, mais, dans de nombreux cas, il n'est pas possible de les ignorer parce que les variables contrôlant le comportement manifestent des influences subtiles mais perturbatrices.

Un progrès substantiel a été réalisé dans le développement de techniques stables qui permettent l'étude objective et quantitative de comportement dans le temps, manipulable sur une gamme de valeurs de paramètre contrôlables, reproductibles dans et à travers l'espèce et sensible à quelques interventions pharmacologiques et environnementales. Dans le domaine de la neuropsychopharmacologie, l'adoption et l'utilisation répandue de ces procédures a eu l'avantage multiple d'élargir notre compréhension du comportement, l'élucidation des principes et des mécanismes d'action des médicaments et la manifestation des interactions dynamiques entre le comportement et les substrats neurochimiques influençant, et l'action des médicaments et le comportement.

3. Analyse Ethologique des Modèles de Comportement

Les procédures expérimentales qui engendrent des modèles de comportement plus complexes spécifiques aux espèces animales ont été le

centre d'approche éthologique. Ces types de comportements se sont développés dans des situations naturelles. La pression de choix a abouti au développement de fonctions sensorielles et motrices, le comportement sexuel, le soin apporté aux jeunes, la cohésion sociale et la dispersion, et des interactions avec d'autres espèces dans la niche écologique. Ces modèles de comportement complexes sont le résultat de processus ontogénétiques et phylogénétiques; ils sont typiques à l'espèce et n'exigent aucun conditionnement explicite pour leur expression, bien qu'ils puissent être modifiés par l'expérience. Il est possible de se reproduire dans des conditions qui contrôlent les particularités du répertoire comportemental qui est caractéristique de l'exploration, la fouille et l'appétit, la reproduction, le soin maternel, l'attachement et la séparation du groupe, aussi bien que l'agression et la défense (Blundell JE. et coll. 1987, Mackintosh JH et coll. 1977, Miczek KA. Et coll. 1982).

En particulier, En neuropsychopharmacologie, les approches éthologiques à l'étude d'action des médicaments sur le comportement émotionnel tirent leur raisonnement de l'argument de Darwin sur les émotions, développés de la même manière que la morphologie d'un organisme. Les analyses éthologiques du comportement émotionnel essayent de tracer sa causalité distale et proximale dans la phylogénie et l'ontogénie de l'organisme et déterminent sa fonction. Quand des techniques expérimentales réussissent à engendrer un comportement émotionnel avec une fonction adaptative comme des appels de détresse par un individu dans une situation de séparation du groupe, alors l'action sélective du médicament sur ce comportement indique la modulation des mécanismes biologiques fonctionnels et significatifs.

Les méthodes éthologiques quantitatives sont plus informatives lorsque les analyses sont complétées par des enregistrements audio et vidéo, incorporant les mesures comportementales traditionnelles de la latence, la fréquence et des paramètres de durée, aussi bien qu'une quantification du modèle temporel et séquentiel (Miczek KA. Et coll. 1992). Des niveaux d'analyse de plus en plus sophistiqués évaluent non seulement la présence ou l'absence de ces comportements, mais aussi les actes typiques à l'espèce, les positions, les expositions et les gestes qui sont entièrement développés

en intensité et en latence. Des analyses précises des éléments du répertoire comportemental d'un animal détectent l'action comportementale sélective des médicaments; c'est-à-dire ils évaluent "le coût comportemental" pour un effet désiré d'un médicament. Comme la disponibilité des agents qui traitent l'augmentation des troubles neurologiques et psychiatriques et la sélectivité des médicaments censés traiter ces désordres s'améliore, il sera possible d'utiliser cette information pour concevoir des procédures plus sensibles et sélectives pour l'évaluation d'activité pharmacologique.

4. Les programmes de Renforcement

Une des techniques les plus importantes qui émerge dans le domaine de la recherche comportementale est l'étude de comportement utilisant les programmes de renforcement. Plusieurs particularités du conditionnement opérant, incluant sa fréquence de présence, sa forme particulière et sa sensibilité à de nouvelles modifications et interventions, dépendent du programme de renforcement. Un programme de renforcement est, par définition, une prescription pour le début et la fin des stimuli distinctifs en temps et par rapport aux réponses d'un organisme (Morse WH. Et coll. 1966). La plupart des programmes sont des variations des conditions qui prennent des dispositions pour qu'un événement conséquent suit une réponse ou bien après un nombre indiqué de réponses (des programmes de proportion) ou bien après une période spécifiée de temps (des programmes d'intervalle). Sous les deux sortes de programmes (de proportion et d'intervalle), le renforcement peut être arrangé pour suivre ou bien un nombre fixé ou variable de réponses ou une période fixe ou variable de temps. Dans la plupart des conditions de laboratoire ainsi que dans les conditions environnementales, des conséquences comportementales appropriées arrivent par intermittence. Les propriétés du comportement qui ont des dimensions analytiquement utiles, comme le taux et le modelage de réponses, peuvent être souvent observés seulement quand des conditions où des événements conséquents sont par intermittence prévus. Bien que cela puisse sembler paradoxal, le comportement est en réalité renforcé et intensifié par un renforcement intermittent plutôt qu'un renforcement continu. Les programmes de renforcement ont encouragé la définition des

particularités comportementales fiables quantitatives et reproductibles et ont permis l'étude d'importants processus comportementaux.

En plus de leur capacité d'établir et de maintenir un comportement durable qui apparaît fiable et minutieux, les programmes de renforcement offrent d'autres avantages pratiques. Quand la présentation de l'alimentation est arrangée par intermittence sous un programme qui engendre et maintient le comportement, il est possible de maintenir le comportement sur de longues périodes avec moins de souci de satiété, permettant ainsi une évaluation adéquate de l'activité pharmacologique au cours du temps. Si l'événement de maintien est l'auto-administration d'un médicament, il est possible d'en extraire des aspects dynamiques de l'abus aux drogues, puisque les stimuli peuvent être conduits avec l'injection de drogue et le comportement peut apparaître lors du contrôle de ces stimuli en même temps que la drogue (Katz J.L. Et coll. 1987). Il y a eu une évolution progressive des procédures pour répondre à des questions dans le domaine d'abus aux drogues comme la sollicitation (craving) et le sevrage. Les techniques comportementales utilisées dans ce domaine ont servi comme base non seulement pour l'évaluation des drogues d'abus, mais aussi des principes (comme le renforcement) qui amorcent, perpétuent et maintiennent le processus de l'addiction et de la dépendance.

5. Méthodologie comportementale et évaluation de drogue et médicament

Le nombre de méthodes utilisées pour évaluer des processus comportementaux divers et examiner les effets comportementaux des drogues et médicaments a augmenté radicalement ces dernières années. Une raison principale à cette augmentation a été la disponibilité croissante de quelques drogues et médicaments qui, étaient à la base ou bien des récepteurs traditionnels ou bien neurochimiques liés à ces études, censés posséder certains types d'activité, garantissant ainsi des études utilisant des techniques in vivo sensibles et sensibles. Il y a aussi un intérêt garantissant aux nouvelles procédures parce que beaucoup de nouvelles entités chimiques sont basées sur des techniques moléculaires qui impliquent

l'utilisation de récepteurs multipliés; ces événements, ont offert un potentiel énorme, Il reste à les valider en utilisant des techniques comportementales. Finalement, ces dernières années quelques drogues et médicaments ont semblé déjà être cliniquement efficaces, leur activité dans "des modèles" animaux traditionnels a été inconsequente ou absente, incitant ainsi le besoin de réévaluer des procédures existantes et/ou développer de nouveaux modèles. Le domaine de la pharmacologie comportementale est loin d'être statique; ces événements, couplés avec les résultats obtenus dans des études cliniques, promettent d'aboutir à de nouvelles techniques qui fourniront une meilleure sensibilité et sélectivité pour étudier les effets comportementaux de drogues et médicaments.

a. Procédures de Punition

Parmi les principes plus convaincant dans l'étude de comportement opérant, ceux du renforcement et de punition. Ces principes se réfèrent précisément aux processus qui, respectivement, augmentent et diminuent des réponses spécifiques au début ou à la fin d'un événement. Le renforcement et la punition sont les processus descriptifs, empiriques qui se réfèrent aux rapports entre le comportement et ses conséquences. L'utilisation de procédures de punition, comme cela sera discuté ci-dessous, a fourni une des méthodes dominantes pour l'évaluation des médicaments efficaces dans le traitement de l'anxiété. Les travaux récents sur la neurobiologie de l'anxiété et le développement des médicaments anxiolytiques avec les nouveaux mécanismes d'action illustrent certains succès et défis de la recherche préclinique comportementale. Les procédures comme ceux développées dans les premières périodes de la psychopharmacologie expérimentale moderne par Geller et Seifter (Geller I. et coll. 1962) qui a commencé à caractériser les actions comportementales des médicaments anxiolytique ont été bien raffinées (Cook L. et coll. 1975, Pollard GT. Et coll. 1990, Sanger DJ. 1991) et ont permis une utilité plus important de ces procédures. L'utilisation de comportement de punition (parfois mentionné comme une procédure de conflit), dans lequel la réponse alimentaire maintenue d'un animal est supprimée par un stimulus comme une décharge électrique, a fourni une procédure sensible et systématique pour l'étude des

effets dose dépendants des anxiolytiques type benzodiazépine qui pourraient être inhibés ou modifié complètement par des antagonistes des récepteurs benzodiazépine (Barrett JE. 1991). Ces procédures sont telles qu'elles ont permis le contrôle d'effets des médicament en fonction du temps et par occasions répétées sur des paramètres comportementaux prédictives d'actions des anxiolytiques cliniquement appropriées en comparaison à ceux indicatifs des effets sédatifs ou des effets suppressifs. Ces particularités satisfont à des critères pharmacologiques et comportementaux fondamentaux et sont obtenues chez diverses espèces animales, incluant l'Homme. En plus, ces procédures ont continué à jouer un rôle intégral dans l'analyse d'activité des drogues et médicaments avec le récent développement partiel des agonistes du benzodiazépine qui ont une plus faible efficacité positive intrinsèque, mais conservent des avantages thérapeutiques significatifs (Haefely W. 1990, Martin JR. 1993). Sans aucun doute, ces procédures continueront à jouer un rôle important dans le développement des médicaments anxiolytiques qui sont exempts d'effets secondaires indésirables.

b. Nouveaux développements dans les Méthodes Comportementales d'Étude des médicaments Anxiolytiques

Une forte impulsion pour les récents développements dans le domaine de la pharmacologie comportementale des anxiolytiques semble avoir été la découverte de médicaments agissant par des mécanismes nouveaux où des procédures de punition conventionnelles ont apparu moins efficaces. C'était le cas, par exemple, avec les médicaments type 5-HT_{1A} comme la buspirone qui, quoique cliniquement actif, n'a pas été facilement détecté en utilisant les modèles de rongeur typiques d'anxiété comme la procédure de gel (freezing) et il était nécessaire de trouver des méthodes différentes ou plus sensibles pour détecter les actions de ces médicaments (Barrett JE. 1993). Dans ce cas, les procédures de punition utilisant le pigeon ont fourni un moyen utile d'évaluer les nouveaux anxiolytiques et antidépresseurs type 5-HT_{1A}. Ce domaine de recherche et l'utilisation de modèles animaux pour d'autres troubles cliniques est discutés dans les Modèles Animaux de désordres Psychiatriques.

Cependant un résultat de ces efforts étendus se porte sur les différentes méthodes d'évaluation de l'activité des médicaments anxiolytiques, incluant des méthodes utilisant des approches basées sur l'éthologie (Lister RG. 1990). Une approche éthologique utilisée dans l'étude des anxiolytiques s'est focalisée sur des réponses vocales chez des mammifères dans des situations de communication des états affectifs. La gamme de vocalisations inclut : (a) des ultrasons monotones émis par les rats qui sont séparés de leur litière, (b) des appels modulés par des singes de rhésus juvéniles et (c) le répertoire vocal émis par des adultes exposés aux demandes environnementales et sociales (Gardner CR. 1985, Kalin NH. 1989, Miczek KA. Et coll. 1994, Winslow JT. Et coll. 1991). Des réponses vocales ont été modulées dans un mode réversible agoniste, systématique, dose dépendant, par des anxiolytiques prototypique aussi bien que par plusieurs classes de substances potentiellement anxiolytique avec des effets et des actions sur les sous unités du récepteur peptidergique, sérotonergique et le N-méthyle-D-aspartate (NMDA).

c. Les médicaments comme Stimulus Distinctifs

Une des méthodes les plus populaires dans la pharmacologie comportementale a été l'utilisation de médicaments comme des stimuli distinctifs. A l'origine, cette procédure consiste à utiliser un médicament comme un stimulus dont la présence engendre une réponse renforcée. L'utilisation d'un médicament pour gagner le contrôle distinctif du comportement est très différente de celle pour laquelle un médicament permet un comportement réfléchi semblable. Quand un médicament est développé comme un stimulus distinctif, il est souvent dit que c'est une "occasion" pour avoir une réponse, indiquant que son administration ne suffit pas pour produire la réponse mais elle peut résulter des conséquences antérieures de la présence de ce stimulus. Typiquement quand un médicament est établie comme un stimulus distinctif, une simple dose d'un médicament est choisie et, après son administration, une de deux réponses est renforcée (d'habitude, avec les rongeurs ou les primats non humains cela consiste à appuyer sur un des deux leviers simultanément disponibles, avec

le renforcement prévu par l'intermittence après un nombre fixé de réponses correctes). Alternativement, quand le salin est administré, les réponses sur l'autre dispositif sont renforcées. Sur quelques sessions expérimentales, une discrimination se développe entre l'administration du médicament et du salin. Une fois établi, il est possible d'exécuter plusieurs études complémentaires pour examiner les aspects du stimulus des médicaments de la même manière que l'on pourrait examiner d'autres stimuli physiques. Ainsi, il est possible de déterminer des gradients "d'intensité" ou des fonctions d'effet dose. Il est aussi possible d'utiliser des techniques de discrimination des médicaments comme moyen d'exploration des changements de la fonction du neurotransmetteur après l'exposition à des neurotoxines ou d'autres types des interventions qui peuvent changer des récepteurs dans le système nerveux central (Barrett JE. et coll. 1994, Cory-Slechta et coll. 1993).

Un des aspects les plus saisissants de cette technique est la découverte d'un rapport étroit entre le profil de généralisation et le récepteur lié aux caractéristiques des médicaments diverses. Par exemple, les animaux entraînés pour distinguer l'effet d'un anxiolytique de type benzodiazépine (comme le chlordiazepoxide) du salin répondent de la même façon à d'autres médicaments qui agissent aussi réciproquement avec le site du récepteur lié aux benzodiazépines (Barrett JE. 1991, Sanger DJ. Et coll. 1993). Cependant, les médicaments anxiolytiques qui produisent leurs effets par d'autres mécanismes, comme les composés 5-HT_{1A}, n'y engendrent pas de réponses semblables occasionnés par les benzodiazépines, suggérant que c'est l'activité modérée par les récepteurs qui est établie en utilisant cette technique et pas l'action du médicament sur la construction psychologique hypothétique (Andrews JS. Et coll. 1992, Mansbach RS et coll. 1987, Nader MA. Et coll. 1989).

Tandis que l'utilité des procédures de discrimination des drogue et des médicaments sélectives par récepteur est devenue de plus en plus apparente aux pharmacologistes et aux chimistes médicaux, la signification comportementale de stimulus corrélés avec l'administration de drogue ou du médicament n'a eu d'intérêt expérimentale que récemment. Les propriétés de stimulus distinctives des médicaments "anxiogène" comme le

pentylentetrazol (PTZ) ou les agonistes benzodiazépine inverses, ainsi que d'autres composés comme les barbituriques et des stimulants psychomoteurs, sont utilisés pour évaluer des états subjectifs (Lubinski D. et coll. 1993). Par exemple, les rats entraînés pour distinguer le PTZ du salin ont répondu par l'appui sur le levier qui commande l'administration du PTZ dans des situations où ils se trouvent menacés par un adversaire agressif ou quand ils sont exposés à l'odeur d'un chat (Ganvin DV. et coll. 1991, Vellucci SV. Et coll. 1988, 56 Vivian JA et coll. 1994). En parallèle, des anxiolytiques de la famille des benzodiazépines ont contrarié un tel état de crainte chez l'animal menacé. Telles observations suggèrent que le stimulus induit par un médicament "anxiogène" se chevauche considérablement avec un état comportemental de crainte qui est engendré par des événements environnementaux spécifiques. Ainsi, il peut être possible d'imiter certains "états" comportementaux par l'administration d'une drogue et l'état lié à la drogue peut être utilisé pour évaluer certaines conditions environnementales qui peuvent engendrer le même jeu de stimulus que ceux rencontrés dans l'environnement. Cette technique a aussi reçu l'attention dans la tentative de déterminer si le sevrage d'une drogue peut aussi produire une réponse anxiogène semblable engendrée par le PTZ (Emmett-Oglesby MW et coll. 1990). Ces études fournissent en plus un moyen utile pour l'évaluation des états "émotionnels" potentiels induits par des conditions environnementales spécifiques.

d. Les domaines Liés aux challenges de la recherche Comportementaux et les problèmes

Le domaine de la recherche d'abus aux drogues a compté lourdement sur la méthodologie comportementale et s'est élargi considérablement dans sa portée au cours des dernières années. Les drogues d'abus ont été analysées en utilisant les mêmes principes de conditionnement décrits ci-dessus et ont compté lourdement sur des procédures comportementales pour analyser les processus de tolérance, la dépendance, le sevrage et de l'addiction (voir les Modèles Animaux de Toxicomanie). Un secteur de développement ininterrompu et peut-être le plus complexe et encore non résolu, est ce se rapportant au domaine d'étude de la mémoire et de l'apprentissage. Encore, il n'y a aucune drogue prototypique disponible et, en conséquence, aucun

essai validé ou procédures qui engendrent la confiance expérimentale. Malgré quelques modèles et procédures, aussi bien qu'un besoin urgent d'évaluer des médicaments potentielles pour le traitement de démence relative à l'âge comme la maladie d'Alzheimer, il est difficile d'évaluer ces médicaments parce que tels modèles semblent manquer de la valeur prédictive et aussi parce qu'il y a, encore, peu de compréhension des mécanismes impliqués dans le processus de la maladie. Beaucoup d'entre ceux qui sont, ceux dans lequel le comportement est dans "la transition", comme pendant la sensibilisation, la tolérance et l'habituation, aussi bien que dans des formes complexes d'apprentissage et des stratégies et techniques spéciales de recherche exigeant maturation parce que l'exposition de l'animal individuel à ces conditions peut produire des effets durables et même irréversibles.

Un autre formidable défi à la recherche préclinique est le développement de procédures expérimentales et analytiques qui capturent en juste proportion les événements comportementaux qui sont épisodiques, peu fréquents, ou cycliques dans la nature. Beaucoup de désordres affectifs sont caractérisés par le comportement explosif et intense comme des explosions psychotiques ou les phases dépressives qui peuvent s'imposer dans le répertoire comportemental seulement une fois ou deux fois par an. Dans la recherche préclinique, des protocoles expérimentaux productifs ont seulement commencé à apparaître qui engendre le comportement intense et agressif (Miczek KA. Et coll. 1994) ou cela englobe l'évaluation de rythmes comportementaux et biologiques (Teicher MH. Et coll. 1989). Tandis que la signification de ces événements phasiques et peu fréquents pour la neuropsychopharmacologie est apparente, ils exigent aussi des nouvelles méthodologies expérimentales et analytiques.

Un des problèmes principaux dans chacun de ces domaines de recherche sur l'anxiété, l'abus de la drogue, l'apprentissage et la mémoire et l'agression est que la prolifération de procédures a fréquemment surpassé leur évaluation expérimentale prudente et leur validation. Par exemple, dans l'étude d'effets des médicaments anxiolytique, il y a au moins 30 procédures différentes de la procédure de conflit de Geller-Seifter aux procédures utilisant la vocalisation ultrasonique, des réponses aux sursauts

conditionnées, ou l'activité dans les open fields. Durant la dernière décennie une gamme de procédures a été présentée qui a essayé d'éviter des protocoles de conditionnement complexes et a utilisé le comportement de recherches et social supprimé par des conséquences aversives comme la lumière brillante ou un environnement peu familier (File SE. 1985, Lister RG. Et coll. 1990, Treit D. 1985). Tandis que ces procédures offrent la convenance d'être rapide et simple et avoir aussi l'attrait de grande validité, ces avantages doivent être contrastés avec les problèmes entourant le vaste engagement de l'expérimentateur (par exemple, des mesures plus subjectives, le temps pour exécuter des évaluations et analyser les résultats), l'utilisation unique de chaque sujet en raison de l'habituation rapide et la variabilité apparente selon une série de variables non contrôlées. En outre, une autre difficulté potentielle consiste en ce que le choix non critique d'une procédure pour l'évaluation d'une drogue (médicament) peut rapporter une information d'utilité limitée. Le problème est complexe à cause de la difficulté reconnue de n'importe quel type d'évaluation de drogue (médicament) in vitro ou in vivo qui peut être tout à fait bonne pour la découverte d'une drogue (médicament) qui fonctionne par un mécanisme particulier pour lequel l'essai a été conçu, mais qui ne peut pas détecter l'activité potentielle clinique comparable d'une drogue (médicament) qui fonctionne par un mécanisme biochimique différent auquel les "screens" ne sont pas sensibles. Ce dilemme peut seulement être résolu par une compréhension fine et détaillée des questions comportementales, biochimiques et cliniques comme le progrès dans chacun de ces secteurs continue à s'étendre.

6. Axes futures

Comme mentionné plus tôt dans ce chapitre, il y a de récents développements dans le domaine de la neurobiologie moléculaire que, dans la conjonction avec des techniques comportementales, fournissent des outils puissants expérimentaux pour examiner le rapport entre des récepteurs et le comportement. Deux techniques qui recevront sans aucun doute une utilisation plus répandue dans la neuropsychopharmacologie :

- Les Approches Oligonucléotides antisens dans la Neuropsychopharmacologie
- Les Techniques d'Inactivation de Gènes : Souris Mutante et Études "Knock-out"

7. Résumé et conclusions

Les techniques et les principes d'analyse comportementale et l'action de drogue / médicament récapitulée dans ce chapitre indiquent la richesse et les bénéfices potentiels tirés en combinant une étude prudente de comportement avec l'analyse d'effets de drogue / médicament. Une drogue / médicament n'est pas simplement une molécule avec des effets statiques, unitaires, mais peut manifester un tableau d'effets comportementaux selon plusieurs particularités bien caractérisées de l'environnement précédent et immédiat. L'étude de drogues / médicaments dans le contexte de neuropsychopharmacologie contribue, en même temps à une compréhension du comportement et aux systèmes qui favorisent l'action de drogue / médicament et le comportement. Il y a un nombre accablant des procédures qui ont été développés pour étudier les effets comportementaux de drogues / médicaments plus de la durée de temps puisque la discipline de neuropsychopharmacologie a été au début établie. Beaucoup ont été utilisés à plusieurs reprises et ont servi bien la science, aidant pour établir une place en vue dans le domaine pour caractériser les effets comportementaux de drogues / médicaments et pour la compréhension neuropharmacologique des mécanismes étant à la base de processus comportementaux. Avec l'apparition et l'incorporation de nouvelles techniques moléculaires dans le domaine de la neuropsychopharmacologie, ce sera un temps stimulant pour adapter et étendre des procédures existantes pour fournir le type de synergie possible quand des domaines différents se mêlent.

V. PROTOCOLES ET MATERIELS

1. Labyrinthe radial:

Le labyrinthe radial à huit branches permet d'évaluer les capacités spatiales d'apprentissage et de mémoire (Olton et Samuelson, 1976). Avec la procédure utilisée dans cette étude (les 8 bras du labyrinthe sont renforcés avec une pastille de nourriture), cette épreuve met en jeu principalement la mémoire de travail (Honig, 1978 ; Olton, 1978), puisque l'animal doit apprendre à retrouver les différents « buts » spatiaux (bras renforcés du labyrinthe) au cours d'une session, sans revenir dans un bras précédemment visité afin de ne pas explorer un bras « vide ». Pour cela, l'animal doit se souvenir des bras visités et des bras restant à explorer. Les composantes de la mémoire de travail sont spécifiques d'une session et représentent un stockage temporaire des informations en relation avec la performance en cours de réalisation. Le labyrinthe radial met en jeu également de façon substantielle une mémoire de référence initiale, précédant la mise en jeu de la mémoire de travail durant la phase d'apprentissage, puisque l'animal doit apprendre « la règle du jeu », à savoir la présence d'une pastille de nourriture à chaque extrémité des bras du labyrinthe.

Le labyrinthe radial est composé de 8 bras (70 cm de long, 14 cm de large) rayonnant à partir d'une plate-forme centrale et espacés de façon équivalente. Des parois verticales, en plexiglas transparent, entourant la plate-forme centrale (20 cm de haut) et chaque bras (20 cm de haut près de la plate-forme et 13 cm à l'extrémité). Les bras présentent à leur origine une porte amovible dont l'ouverture et la fermeture peuvent être commandées manuellement ou automatiquement, et à leur extrémité une cupule (2.5 cm de diamètre et 1 cm de profondeur) servant à placer une pastille de nourriture (45 mg). Des cellules photoélectriques sont positionnées au centre du bras et au niveau de la plate-forme centrale. Le test s'effectue dans une pièce comportant de nombreux indices visuels, dont la disposition est stable tout au long du test. L'illumination de la pièce est d'intensité moyenne (100 lux au niveau du sol du labyrinthe) et elle est

identique au niveau de chaque bras et de la plate-forme. Un bruit blanc (66 dB) est diffusé pour atténuer les bruits environnants.

Le test se déroule en deux phases.

- 1) *La phase d'habituation* au test se déroule sur une période de trois jours avec 2 présentations par jour. Elle consiste à habituer les animaux au labyrinthe (bruit lors de l'ouverture et de la fermeture des portes) et au renforcement alimentaire (pastille de nourriture à l'extrémité de chaque bras). Au cours de la première présentation des deux premiers jours, l'animal est confiné pendant 1 minute dans un bras fermé contenant la pastille de nourriture et le fonctionnement d'ouverture et de fermeture des autres portes est déclenché manuellement de façon aléatoire. La deuxième présentation consiste à placer l'animal au centre de l'appareil avec les portes fermées, puis à le laisser revenir au centre après avoir visité un bras. Ainsi, l'animal s'habitue à l'ouverture des portes et à la fermeture de celles-ci lorsqu'il revient au centre. Cette phase d'habituation est très importante et elle doit être poursuivie si certains animaux explorent difficilement un bras ou si ils ne reviennent pas au centre.
- 2) *La phase d'apprentissage* se déroule pendant 10 jours avec une session quotidienne. Elle consiste pour l'animal à visiter les 8 bras renforcés (contenant tous une pastille de nourriture). Au début du test, l'animal est placé au centre du labyrinthe avec les portes fermées. Le test est alors automatiquement déclenché. Après un délai de 6 secondes, toutes les portes s'ouvrent automatiquement et l'animal choisit librement de visiter un bras. Lorsque le faisceau lumineux du bras est interrompu, les 7 portes des autres bras se ferment automatiquement. Lorsque l'animal revient au centre, l'interruption de faisceaux centraux entraînent la fermeture de la porte du bras visité. Chaque fois que l'animal revient au centre, il y est confiné 6 secondes avant l'ouverture des portes et il a alors la possibilité d'effectuer un nouveau choix. Cette procédure évite l'exploration systématique des bras adjacents. En effet, une erreur étant comptabilisée lorsque l'animal revient dans un bras déjà visité,

ce type d'exploration n'entraînerait aucune erreur même si l'animal ne se souvenait pas des bras déjà visités et des bras restant à visiter. La session se termine lorsque le rat a exploré chacun des 8 bras. En cas contraire, un « cut-off » est imposé après 16 visites ou après un délai de 20 minutes.

Les capacités mnésiques de l'animal sont évaluées par le nombre total d'erreurs effectuées c'est-à-dire par le nombre de bras revisités, au cours d'une session quotidienne.

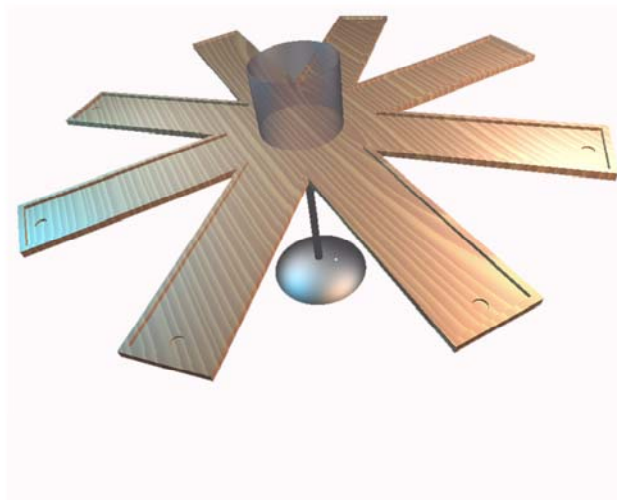
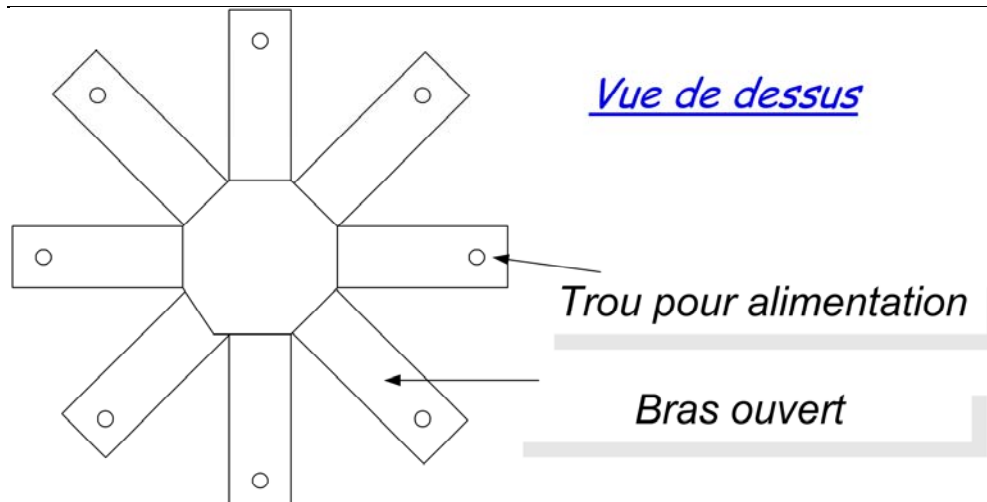


Figure 2. Schéma descriptif du labyrinthe radial à 8 bras, elle est très utilisée pour l'évaluation de la mémoire spatiale, de référence et de travail.

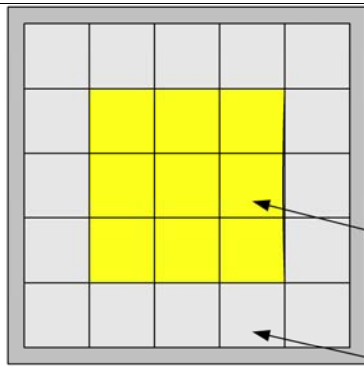
2. Test de « l'open-field »

La réactivité locomotrice de l'animal est mesurée dans un champ ouvert sous une forte intensité lumineuse. Ce test est considéré comme étant un outil de mesure des niveaux d'anxiété (Crawley, 1985). Le centre du test est considéré comme un environnement plus aversif que les bords et particulièrement les coins du test (Archer, 1973 ; Hall, 1934).

Ce test est très sensible aux conditions de luminosité, c'est-à-dire que le comportement est variable suivant ces conditions (Ivinski, 1970 ; Tachibana, 1982 ; Valle, 1970). Ainsi, sous faible luminosité, les animaux ont plutôt tendance à avoir une activité locomotrice importante, qui signifie une exploration de base d'un environnement non aversif et non pas une réponse à la nouveauté (Archer, 1973 ; Igarashi et Takeshita, 1995). A l'inverse, des conditions de luminosité très intense vont exacerber un comportement de fuite et donc de refuge dans les coins du test. Ainsi, il est nécessaire que les conditions expérimentales soient strictement identiques pour tous les animaux. Nos conditions d'éclairage étant intermédiaires entre les deux situations décrites précédemment, le comportement de fuite peut s'exprimer par une hyperactivité locomotrice initiale suivi d'un comportement de refuge dans les coins.

L'appareil est un champ ouvert (1 x 1 m) de couleur blanche, entouré par des parois de 40 cm de haut (Welker, 1957 ; Denenberg, 1969), et est fortement éclairé (420 lux au niveau du sol), il est subdivisé en 25 carreaux de 25 cm².

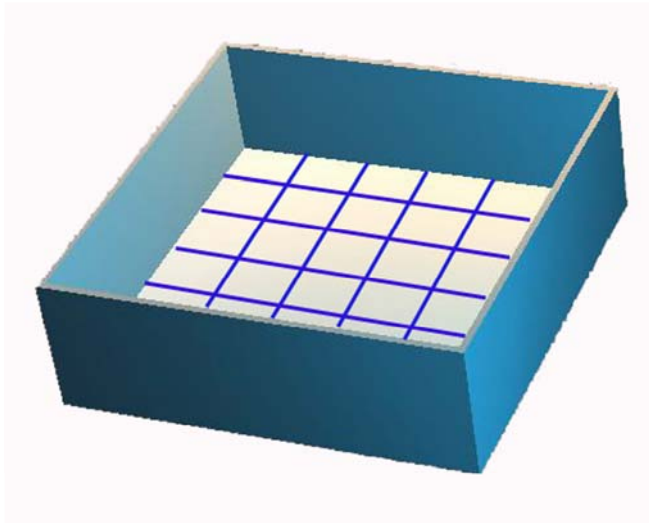
Au début du test, le rat est placé dans un coin du labyrinthe et il peut explorer librement le labyrinthe pendant une période de (5 – 15 min). La tête du rat étant marquée en noir, le rat peut être suivi par un système de vidéo-traceur (vidéo tracking). Le système de vidéo traceur permet de délimiter des quadrants : les quatre coins de l'open field représentent un quadrant et le reste de l'appareil représente un autre quadrant. La distance parcourue et le temps passé dans chaque quadrant sont enregistrés automatiquement à l'aide d'un ordinateur sur 3 périodes de 5 minutes.



Vue de dessus

Carreaux centraux

Carreaux périphériques



Vue 3D

Figure 3. Schéma descriptif du champ ouvert (Open Field), il est très utilisé pour l'évaluation de l'activité locomotrice, l'anxiété et de l'exploration (activité verticales).

3. Labyrinthe en croix surélevé

Ce test est communément utilisé dans la littérature comme un test mesurant l'anxiété, de part sa validation comportementale et pharmacologique chez le rat à la suite de l'administration d'anxiolytiques et d'anxiogènes (Files, 1992 ; Pellow et coll., 1985 ; Pellow et File, 1986 ; Treit et coll., 1993). Ce test comporte quatre bras, deux ouverts et deux fermés avec des parois disposés en croix, surélevés à 50 cm du sol. L'administration d'anxiolytiques augmente le temps passé dans les bras ouverts, alors que l'administration d'anxiogènes augmente le temps passé dans les bras fermés. Ceci suggère que le comportement d'exploration va se traduire par un temps supérieur passé dans les bras ouverts, qui seront considérés comme aversifs ou anxiogènes pour l'animal ; alors que le comportement de fuite va être observé lorsque l'animal passera plus de temps dans les bras fermés, qui seront associées à un refuge.

L'appareil est formé de quatre bras de taille identique (50x10 cm) disposés en croix à partir d'une plate-forme centrale de 10 cm². Deux bras opposés sont ouverts et croisent avec les deux autres bras, dits fermés, entourés par des parois (40 cm de haut). Le labyrinthe est placé 50 cm au-dessus du sol. Les bras ouverts disposent d'une paroi de 3 cm de hauteur pour éviter que les rats ne tombent. L'illumination est de 190 lux au centre de l'appareil, 290 lux dans chaque bras ouvert et de 30 lux dans les bras fermés.

Le test se déroule sur une période de (5-10 min). Au début du test, le rat est placé sur la plate-forme centrale et peut explorer librement l'ensemble du test. Le trajet de l'animal est analysé et enregistré par un système de vidéo traceur (vidéo tracking), relié à un ordinateur.

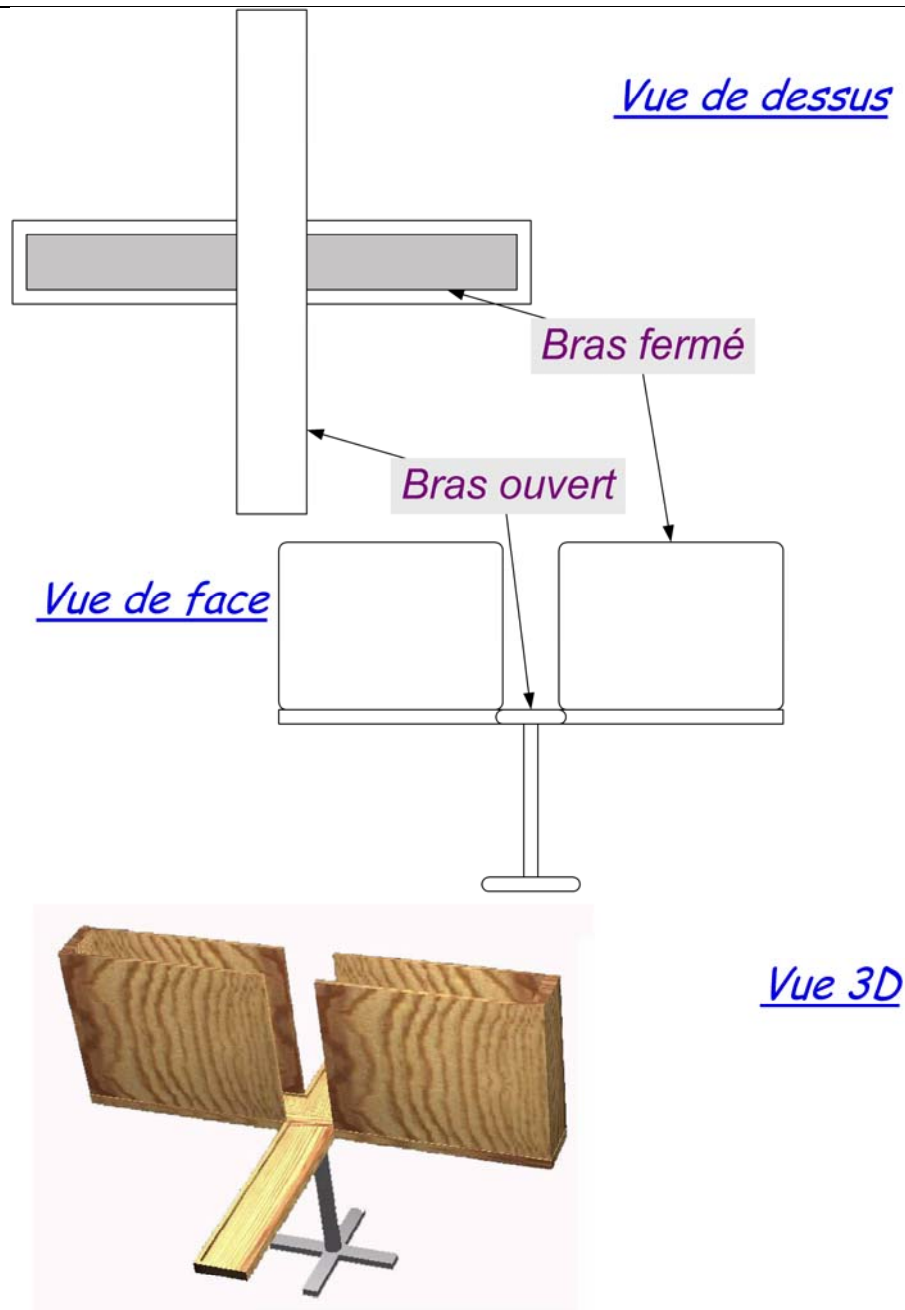


Figure 4. Schéma descriptif du labyrinthe en croix surélevée, elle est très utilisée pour l'évaluation de l'anxiété.

VI. LES DIFFERENTES METHODES DE QUANTIFICATION DU COMPORTEMENT

1. Développement des méthodes de mesure du comportement

Les méthodes de quantification du comportement animal utilisées usuellement dans les études comportementales et neuropharmacologiques, se répartissent entre des méthodes manuelles et d'autres semi-automatisées. Les premières méthodes consistent en la détection des patterns comportementaux et leurs quantifications manuelles ou assistées par ordinateur par saisie des données dans un programme qui enregistre les événements (Noldus LPJJ. 1991 ; Noldus LPJJ. Et coll. 2000).

Ces méthodes exigent peu de matériel cependant le nombre de paramètres comportementaux suivis est très limité. L'observation automatisée permet en revanche d'enregistrer un grand nombre de paramètres comportementaux grâce à des algorithmes informatiques, en évitant les erreurs dues aux fluctuations attentionnelles de l'observateur.

Le suivi vidéo représente une méthode automatisée très améliorée, il effectue l'analyse d'une image vidéo des animaux observés et en extrait des mesures quantitatives du comportement. Cette méthode automatisée est en particulier appropriée pour la mesure du comportement locomoteur, exprimé par des paramètres spatiaux (la distance, la vitesse, la rotation, etc.) que l'observateur humain est incapable d'estimer avec exactitude (Buresova O. et coll. 1986 ; Spruijt BM. 1998 ; Spruijt et coll. 1990 ;).

Les systèmes d'observation automatisés permettent aussi l'étude de comportements de durées brèves et dispersées sur de longues périodes d'inaction (Martin BR. et coll. 1992) et des comportements s'étendant sur de longues périodes, comme ceux analysés dans les études des cycles d'activités et des biorythmes (Olivo RF. et Thompson MC. 1988 ; Spruijt BM. et Gispen WH. 1983).

2. Développement de l'observation automatisée

La technologie de la détection et de l'analyse automatisées du comportement et du mouvement animal s'est développée radicalement dans la dernière décennie. Les premiers systèmes, se basant sur les réseaux de rayons infrarouges, étaient capables de suivre à la trace un seul animal dans des environnements fortement artificiels. Par exemple, l'open field - une plate-forme équipée d'un réseau de rayons infrarouges comme détecteurs de mouvements - (Clarke RL. Et coll. 1985 ; Kirkpatrick T. et coll. 1991 ; Robles E. 1990), ou dans la combinaison avec d'autres méthodes, comme le placement d'une série de capteurs mesurant la tension sous l'arène pour estimer la position de l'animal (Gapenne O. et coll. 1990). Des méthodes diverses ont été employées pour mesurer le mouvement d'un animal avec des détecteurs à touches sensibles. Mesure de la position par des changements de la capacité d'un plat lors que l'animal s'approche de celui ci (Clarke RL. Et coll. 1992), ou les changements de la résistance du corps (Tarpy RM. et Murcek RJ. 1984). D'autres méthodes de détection comparables ont inclus l'utilisation d'ultrasons (Akaka WH. et Houck BA. 1980) et l'effet Doppler à micro-ondes (Martin PH. et Unwin DM. 1980). Un système moderne basé sur le principe du radar est capable de détecter de très petits mouvements et a l'avantage de pouvoir fonctionner dans l'obscurité complète (Knoppien P. et coll. 2000). Le comportement animal peut aussi être mesuré en employant une version informatisée d'une boîte de Skinner (Skinner BF. 1938), dans lequel le sujet doit découvrir un moniteur à touches sensibles (Morisson SK. et Brown MF. 1990 ; Sahgal A. et Steckler T. 1994). Le mouvement des membres peut être contrôlé automatiquement en employant des détecteurs sous forme d'accéléromètre piézoélectrique (May CH. Et coll. 1996).

Cette évolution historique des méthodes de mesure comportementale, fera l'objet des chapitres suivants, le premier concernera la mise au point d'un modèle expérimentale pour mesurer l'activité locomotrice, dans une enceinte artificielle sous forme de couloirs circulaires, et basés sur les faisceaux infrarouges issus des cellules photoélectriques infrarouges.

CHAPITRE 2

Etude et analyse d'un système automatisé de mesure de l'activité locomotrice

La modélisation des troubles psychiques, et des pathologies neurologiques passe nécessairement par une étude comportementale et cognitive, qui consiste à relever les différents paramètres qui sont corrélés avec les mécanismes neuronaux sous jacents.

Supprimé : ,

Dans ce contexte, l'évaluation de l'activité locomotrice bénéficie d'une approche évolutive qui va de l'observation directe aux différentes méthodes automatisées dans le but de déceler les changements critiques qui corrélerent avec les mécanismes physiologiques.

Supprimé : pour pouvoir

Supprimé : bien

Supprimé : ces

Sommaire

Etude et analyse d'un système automatisé de mesure de l'activité locomotrice

I. Bases théoriques et biologiques du comportement moteur	78
1.1. L'instinct	78
1.1. La théorie de commande	78
1.1. La théorie cognitive	79
1.1. Théorie de Motivation	79
1.1. Éveil et stimulation optimale	80
II. Mesure de l'activité locomotrice	81
2.1. Les méthodes observationnelles d'enregistrement de l'activité locomotrice	81
2.1.1. Observation directe	82
2.1.2. Critères de reconnaissance et de classification des comportements	83
2.1.3. Préalables à la mesure du comportement : le choix et la définition des unités comportementales	84
2.1.4. L'observation en pratique	85
2.1.5. Matériels et logiciels d'enregistrement de l'observation directe	88
2.1.6. Techniques d'échantillonnage et d'enregistrement	93
2.2. Les méthodes automatisées d'enregistrement de l'activité locomotrice	93
2.2.1. Automatisation des couloirs circulaires	95
2.2.1.1 La géométrie des couloirs circulaires	95
2.2.1.2. Montage initial de la barrière infra rouge	96
a) L'émetteur	97
b) Le détecteur	98
c) Mise en forme des signaux avec une porte trigger	100

d) Multiplexeur et port LPT	102
2.2.2. Configuration du système de détection	103
2.2.2.1 Système à barrière	104
2.2.2.2 Système réflexe	104
2.2.3. Conception informatique	105
2.2.3.1. Choix de l'architecture	105
2.2.3.2. Structure globale	106
2.2.3.3. Le logiciel "BehavPAD"	107
a) Description	107
b) Analyses Fonctionnelles du logiciel	108
i- Acquisition	
ii- Traitements des résultats	
α - Fusion et Groupage des données	
β – Analyses graphiques et statistiques	
2.3. RESULTATS (<i>Validation de la mesure de l'activité locomotrice</i> <i>entre observation directe et méthode automatisée</i>)	116
2.3.1. Méthodes	116
2.3.2. Résultats	117
2.3.3. Comparaison entre les méthodes	117
2.3.4. Implications des résultats	118
III. CONCLUSION	120

Dans ce second chapitre, nous étudierons les différentes méthodes de mesure de l'activité locomotrice et son analyse. L'utilisation de ces techniques apporte une importante contribution à la compréhension des effets des molécules et de leurs substrats neuronaux. Avec un protocole expérimental adéquat et une prise en compte des facteurs complexes qui affectent ce comportement, les études de l'activité locomotrice peuvent fournir une source riche en données liées aux problèmes de la psychopharmacologie fondamentale et clinique. Les circuits neuronaux qui interviennent dans les différents aspects de la locomotion utilisent des neurotransmetteurs affectés par les drogues et les médicaments comme les neuroleptiques, les benzodiazépines, les opiacés et les psychostimulants.

Supprimé : on se propose d'étudier

Supprimé : design

Supprimé : . Les

En grande partie, la compréhension des mécanismes neuronaux affectés par les drogues d'abus qui agissent de la même manière que les médicaments psychothérapeutiques, passer nécessairement par les études du comportement moteur.

Commentaire [WM1] : ?

Supprimé : ,

Supprimé : est bien orientée

Supprimé :

Mis en forme : Surlignage

Supprimé : à

Les définitions du comportement locomoteur ne sont pas simples. Le terme locomoteur signifie déplacement d'une localisation vers une autre. Chez les rongeurs la locomotion représente une importante composante de l'exploration spatiale, cette activité est une des plus importante dans le répertoire des comportements spontanés chez le rat.

Supprimé : ;

Avant d'entamer la description des différentes méthodes de mesure et la quantification de l'activité locomotrice, nous exposerons quelques données théoriques sur ce paramètre physiologique.

Supprimé : de

Supprimé : on aimerait bien exposer

I. Bases théoriques et biologiques du comportement moteur

La motricité spontanée et les comportements de l'exploration ont été étudiés pendant tout le siècle dernier (Sage, 1971), bien que l'intérêt porté aux effets des drogues et des médicaments sur ces comportements ne s'est amplifié qu'au cours de ces trois dernières décennies. Nous passerons en revue certaines de ces notions théoriques pertinentes dans ce domaine.

1.1. L'instinct

Les premières notions d'exploration étaient influencées par l'école dominante de la pensée, comme la théorie de commande ou l'instinct (instinct or drive theory). Pavlov (Pavlov 1927) a écrit sur "le réflexe investigateur", qui a mis en évidence les réponses chez l'homme et chez les animaux aux changements de stimuli externes. McDougall (McDougall 1908) considérait la curiosité comme "un acte instinctif". Il est à noter que la nouveauté pourrait mettre en évidence la curiosité et la crainte, qui inciterait à son tour des réponses d'action d'évitement ou d'approche.

1.2. La théorie de commande

La théorie de commande a progressivement remplacé celle de l'instinct. Plusieurs observateurs du comportement animal (Richter 1927, Hull 1943) ont suggéré que des stimulants internes comme la faim ou la soif, soient la source de motivation principale qui oriente le comportement. A ce sujet Dashiell (Dashiell 1925) a constaté que des rats affamés exploreraient plus un labyrinthe que les rats rassasiés. Certains

phénomènes comportementaux comme l'alternance spontanée ont suggéré que le comportement d'exploration est indépendant des besoins biologiques naturels (Dember et Fowler 1958). Dans beaucoup de ses travaux sur le comportement de l'exploration, Berlyne (Berlyne 1955, 1960, 1966) a développé une théorie complète et claire d'exploration qui tient compte à la fois des aspects de l'instinct, de la commande et de la théorie moderne de la motivation. Berlyne a cru en l'existence d'une commande d'exploration dirigée par une "curiosité perceptuelle" innée.

1.3. La théorie cognitive

L'exploration a été observée dans un contexte d'acquisition d'information. Cette structure cognitive s'intéresse l'interaction de l'organisme avec l'environnement et les processus associés à la collecte d'information. L'exploration est vue comme un comportement adaptatif parce qu'elle permet la réduction d'événements ou des stimuli imprévus comme le danger (Fowler 1965). Des affirmations plus récentes attirent l'attention sur les processus neuraux spécifiques, en particulier chez l'hippocampe, qui permettent l'apprentissage spatial et la formation "des cartes cognitives" (O'Keefe et Nadel 1978, Olton et Papas 1979). Cette approche souligne le fait que les processus attentionnels jouent un rôle important dans l'incorporation et la fusion de l'information pendant l'exploration.

1.4. Théorie de Motivation

La théorie de motivation a également fourni une base conceptuelle pour les études de l'activité motrice et le comportement d'exploration (Bolles 1967, Bindra 1968). Par cette théorie, des stimuli motivants (des objets ou événements associés à des renforcements positifs) influencent la

production des comportements particuliers et mettent en évidence un grand choix de réponses ou d'états d'activation. Bindra était l'initiateur principal de cette théorie, il a établi d'importantes analogies entre l'activité générale ou l'état d'éveil et l'exploration de stimuli environnementaux, comme le redressement et la locomotion en réponse à des stimuli environnementaux (Beninger et Hahn 1983, Gallagher et coll.1990).

1.5. Éveil et stimulation optimale

Le développement de la théorie d'éveil et le concept de stimulation optimale ont contribué à la compréhension du comportement moteur spontané. Ces modèles essayent d'expliquer le comportement en termes d'un état d'éveil dynamique de l'organisme, produit par les niveaux différents d'intensité des stimuli intéroceptifs et extéroceptifs (Hebb 1995, Leuba 1955). Ceci dit les animaux s'efforcent de réaliser un niveau optimal d'éveil pour exécuter avec efficacité maximale, pour que le comportement ait suivi une fonction inversée U-en forme déterminée par "l'impact de stimulus". Hebb (Hebb 1995) a aussi proposé que l'augmentation du niveau d'éveil jusqu'à un point de stimulation optimale étaient associés à un affect positif, expliquant ainsi la tendance des animaux à chercher la stimulation diverse (et peut expliquer le conditionnement de réponses appétitive). Ces idées ont constitué une importante base conceptuelle pour les notions actuelles du rôle ascendant des systèmes monoamine.

Ce contexte théorique a permis de retrouver les bases psychologiques de la locomotion.

II. Mesure de l'activité locomotrice

2.1. Les méthodes observationnelles d'enregistrement de l'activité locomotrice

Il y a deux types d'observations possibles :

- L'observation naturaliste.
- La manipulation expérimentale.

L'observation naturaliste peut se faire soit en milieu naturel, soit par la reconstitution du milieu naturel. On recrée alors un environnement physique et social complet similaire à celui que devrait avoir en milieu naturel de l'animal étudié.

Supprimé : l'environnement

Sur le terrain, on peut toujours manipuler des variables (des éléments, des facteurs) de la même manière qu'en laboratoire.

Commentaire [WM2] : référence ?

De la même manière, on peut introduire des leurres dans le milieu naturel. Cela permet de simuler une situation naturelle et de déterminer les déclencheurs comportementaux.

Supprimé : Ainsi, le primatologue suisse Kummer, afin de mettre en évidence le système hiérarchique des babouins Hamadryas,

Supprimé : pris

Supprimé : prit le parti d'introduire dans le groupe observé un individu issu d'un autre groupe.

Les manipulations expérimentales s'organisent, en règle générale en laboratoire. L'avantage de l'étude en laboratoire, c'est que l'on peut contrôler toutes les variables : température, type de milieu, nombre d'individus, alimentation, etc. L'inconvénient, c'est qu'on ne pense pas toujours à toutes les variables, car elles sont souvent très nombreuses. Il suffit d'omettre un point important dans l'environnement simulé, pour que l'animal ne puisse plus exprimer le comportement attendu, voire qu'il exprime des comportements pathologiques.

Supprimé : ...

Supprimé : .

Supprimé : , très,

Supprimé : votre

L'étude des animaux en laboratoire exige que l'on place les sujets dans un environnement adapté et « tout confort ». En fait, le plus souvent, il est nécessaire d'observer l'animal dans son milieu naturel pour déterminer ses besoins en comportements usuels. On peut aussi, plus simplement, se documenter sur ces sujets grâce aux travaux antérieurs d'autres chercheurs.

Supprimé : vous placiez vos

Il faut aussi garder à l'esprit qu'un individu dans un groupe présente des propriétés et des comportements qui ne s'expriment pas quand il est seul : c'est le principe de la société animale. Si l'on décide d'observer un seul individu en laboratoire, on doit prendre en compte des comportements induits par l'isolement.

Supprimé : vous

Supprimé : z

Supprimé : vous devez faire

Supprimé : attention aux

2.1.1. Observation directe

Claude Bernard définit l'observation comme « *la constatation exacte d'un fait à l'aide de moyens d'investigation et d'étude appropriés à cette constatation* ». Parmi ces moyens, l'observation directe dans le milieu naturel ou en laboratoire permet une description précise des comportements présentés par un sujet. Cette méthode redevient un instrument de recherche en psychologie et en neurosciences comportementales. En effet, elle présida à son développement comme discipline scientifique mais fut par la suite longtemps négligée au profit de l'observation instrumentale ou indirecte au moyen de tests, de questionnaires ou d'échelles. On se préoccupait davantage de « l'objectivité » et de la fidélité des mesures que de leur richesse et de leur validité externe ou écologique.

Supprimé : ,

L'essor des neurosciences comportementales a remis à l'honneur ce moyen d'investigation. Il permet d'étudier des sujets catégorisés traditionnellement comme non testables ou difficiles à examiner. Il s'avère particulièrement adéquat pour l'évaluation de certains troubles comportementaux chez des sujets institutionnalisés.

Supprimé : intestables ou inexaminales

L'observation directe porte sur des comportements observables apparaissant dans une situation « naturelle » pour le sujet. Elle les étudie « en contexte » et permet de saisir puis d'analyser les interactions entre le sujet et son environnement. Elle consiste d'abord à décrire les comportements, les comparer et les nommer puis à les identifier et les classer selon des critères déterminés en fonction du but poursuivi. Une étude basée sur cette méthode comporte trois étapes: la sélection et la définition des unités comportementales, le choix des critères de classification et l'élaboration d'un plan d'observation.

Dans l'observation directe, l'instrument est constitué par l'observateur qui applique des critères de classification à des événements jugés pertinents. Celui-ci peut manquer de stabilité au niveau de l'identification de ces critères qui peuvent changer au cours d'une séance de l'observation à cause de l'inattention, de la lassitude, de la fatigue ou au contraire s'améliorer du fait de l'apprentissage. Cette inconstance doit être surveillée ou éliminée afin que l'observation offre un minimum de fidélité. De même, les attentes de l'observateur peuvent introduire des biais non intentionnels qui modifient les résultats. La sélection et la définition des unités comportementales à partir de critères descriptifs concrets ainsi que la formation des observateurs réduisent fortement la probabilité de ces biais.

Supprimé : classificatoires

Supprimé : qui

Supprimé : s

Supprimé : 'abaisser

Commentaire [WM3] : peu compréhensible

Supprimé : non-

En résumé, L'observation directe du comportement implique la détermination préalable d'unités comportementales observables, c'est à dire des comportements apparents.

Sont donc exclus ici les comportements inférés tels que processus cognitifs ou émotionnels.

2.1.2. Critères de reconnaissance et de classification des comportements :

Les comportements peuvent être classer en :

- Concrets:
 - Forme ou structure (postures, patterns moteurs...)
 - Conséquences et effets observables
 - Propriétés visibles (par exemple, coloration)
 - Relations (qui est impliqué ? Émetteur - récepteur)
- Théoriques ou abstraits:
 - Causes (probables)
 - Fonctions (postulées)

Mis en forme : Espace Après :
12 pt

2.1.3. Préalables à la mesure du comportement : le choix et la définition des unités comportementales :

Six conditions à rencontrer pour définir les unités comportementales

1. Les unités sont discrètes et exclusives. Un comportement observé ne peut appartenir qu'à une et une seule catégorie définie. Les catégories sont parfaitement distinctes les unes des autres. Il n'existe aucun recouvrement entre deux catégories.
2. Les catégories comportementales sont homogènes. Tous les comportements repris dans la catégorie doivent partager les mêmes propriétés
3. Multiplier les catégories plutôt que fusionner au départ. Il pourrait apparaître après analyse que deux unités comportementales semblables diffèrent en réalité.

Si deux ou plusieurs catégories n'ont pas été définies de manière distincte au départ, il est impossible *a posteriori* de traiter séparément des données qui ont été comptabilisées ensemble.

4. Eviter l'utilisation de catégories "fonctionnelles" dans la mesure où elle confondrait dans la même catégorie différents comportements que l'on ne pourra plus distinguer dans une étape ultérieure de l'analyse, surtout si l'on s'aperçoit qu'une unité comportementale donnée remplit une autre fonction que celle reconnue pour la catégorie initialement visée.
5. Toujours définir et préciser clairement chaque unité comportementale. Chacune d'entre-elles doit pouvoir être observée de manière aisée. Deux catégories ne devraient pas constituer deux manières d'observer la même chose. Un comportement donné doit être aisément reconnu (*fiabilités inter-observateurs et intra-observateurs*).
6. Limiter le nombre d'unités comportementales à relever au cours d'une même observation de manière à permettre une observation correcte et exhaustive des comportements qui ont été retenus.

Mis en forme : Espace Après :
12 pt

2.1.4. L'observation en pratique :

- Établir la liste des comportements à observer
- Établir un plan d'observation
 - aspects temporels (fréquence et/ou durée)
 - échantillon ou séquence complète
- Sélectionner une méthode d'enregistrement des comportements
 - instrumentation (éthographe, vidéo) ou non (papier - crayon)
- Les facteurs à contrôler sont :
 - Intrusion de l'observateur
 - Attentes du sujet et/ou de l'observateur
 - Validité de l'instrument

- Fidélité de l'instrument
 - Validité
 - Exactitude: Attention aux biais systématiques (mauvaise compréhension des critères)
 - Spécificité: ne mesure-t-on pas autre chose également ?
 - Validité scientifique: peut-on répondre à la question de recherche avec ces observations ?
 - Fidélité (Reproductible et constant)
 - Fidélité intra-observateur
 - Fidélité inter-observateur
 - Attention à:
 - la précision (importance de l'erreur aléatoire)
 - la sensibilité (capacité à discriminer des changements)
 - la résolution (capacité de discriminer des situations réellement différentes)
 - Estimation de la fidélité
 - Coefficient de corrélation (linéaire) de Bravais-Pearson, utilisé dans le cas des échelles d'intervalles égaux ou échelles de rapports
- $$r = \frac{\sum XY - \frac{\sum X \sum Y}{n}}{\sqrt{(\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n})(\sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{n})}} \quad (1)$$
- Coefficient de corrélation de Spearman (corrélation de rangs) Échelles ordinales

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n (X - Y)^2}{n^3 - n} \quad (2)$$

- Indice de concordance Échelles nominales

$$O = \frac{\sum A}{\sum A + \sum D} \quad (3)$$

- Coefficient Kappa Échelles nominales

(W de Kendall pour plus de 2 observateurs)

$$k = \frac{(O - C)}{(1 - C)} \quad (4)$$

Où O la proportion d'accords observés, et C la proportion d'accords au hasard.

- Également analyses de régression (notamment pour contrôler les invariants et les transformations d'échelles) et analyses de la variance (typiquement, schémas avec mesures répétées).
- Le dernier point concerne le nombre d'observation nécessaire pour une étude significative, ce nombre est déterminé par :

$$n = \frac{\sigma^2 z_{\alpha/2}^2}{D^2} \quad (5)$$

Où :

- $\sigma = \sqrt{\frac{n \sum x^2 - (\sum x)^2}{n(n-1)}}$ (6) l'estimation de l'écart type de la population.

- **Z** la valeur critique de la variable cumulative normale, selon le niveau de signification statistique attaché à l'estimation (soit $z_{\alpha/2}$).
- **D** = $|\bar{X} - m|$ (7) la différence maximum souhaitée entre la moyenne de la population et la moyenne de l'échantillon.

Mis en forme : Espace Après :
12 pt

2.1.5. Matériels et logiciels d'enregistrement de l'observation directe

L'observation systématique est une approche commune à toutes les recherches dans les domaines des neurosciences comportementales. L'enregistrement des événements et des séquences de l'observation a fait l'objet de développement d'un grand nombre d'outils (matériels et logiciels) pour faciliter la tâche de l'observateur. La méthode de base et qui a été largement utilisé dans ce contexte, est la méthode manuelle, elle se basait sur chronomètre et des tableaux pré établis des différentes comportements à enregistrer, vint après une armada d'outils électroniques, qui assiste l'expérimentateur via des tableaux de bord avec des touches, des boutons... (Gapenne et al. 1990 ; Szalda-Petree et al. 1994), et même parfois des tables digitalisantes (Morrison et al. 1990 ; Sahgal et al. 1994).

Actuellement en utilise des ordinateurs miniaturisés (qui se tiennent à la main) et qui permet via un jeu de touches configurées d'enregistrer les comportements observés.



Fig. 5 : Les Psions utilisés pour l'acquisition des données.

En premier lieu, nos travaux de recherche ont porté sur l'élaboration d'applications informatiques, permettant d'assister l'observation directe du comportement dans certains paradigmes comportementaux, comme le champs libre (open field), le labyrinthe en croix (plus maze) et la boîte à trous (Holeboard). Pour cela, on a développé des applications qui permettent d'enregistrer les événements d'observation directe, on associant dans la configuration chaque événement à une touche de clavier, l'application s'occupe du comptage de la fréquence des événements ainsi que leurs durées, l'étape suivante analyse les données et dresse le tableau sommaire des fréquences et des durées, un tableau final très utile pour l'élaboration des études comportementales. Cependant, un fichier de données sous forme d'une cinétique reste toujours à la disposition de l'expérimentateur, pour pouvoir traiter les données par tout autre logiciel adéquat, pour cela les fichiers sont tous sous format ASCII facilement exploitable. Ainsi le schéma général de toutes ces applications est le suivant :

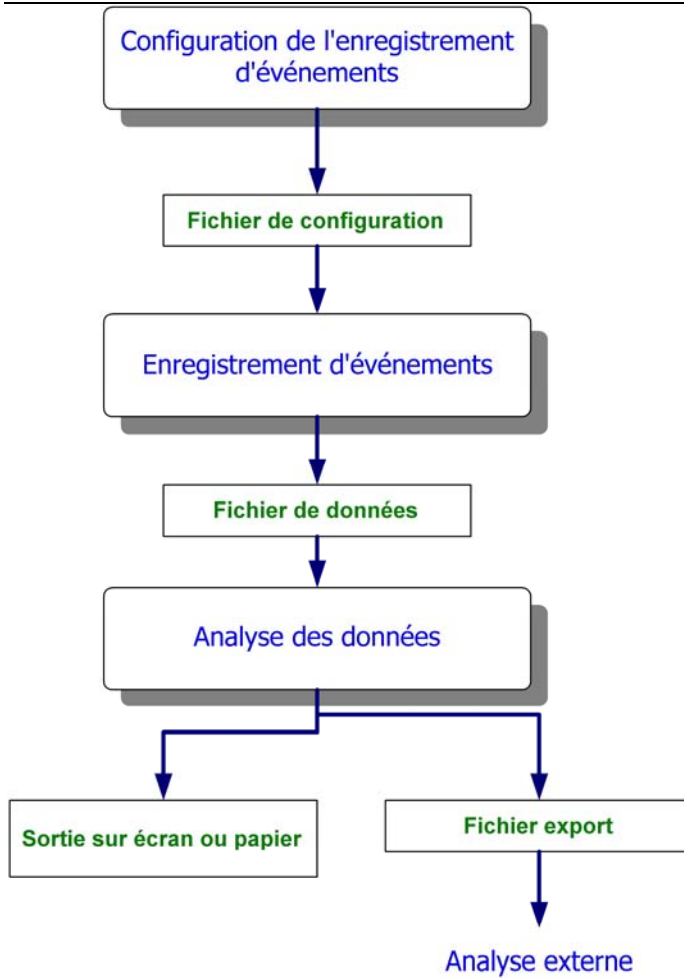


Fig. 6 : Organigramme générale des logiciels d'acquisition de l'observation directe.

Quelques écrans de ces applications :

- Pour le test de la boîte à trous :



Fig. 7 : Ecran du module de l'acquisition du Holeboard.



Fig. 8 : Ecran d'acquisition du module Holeboard.

- Pour le test du champ libre (open field) :

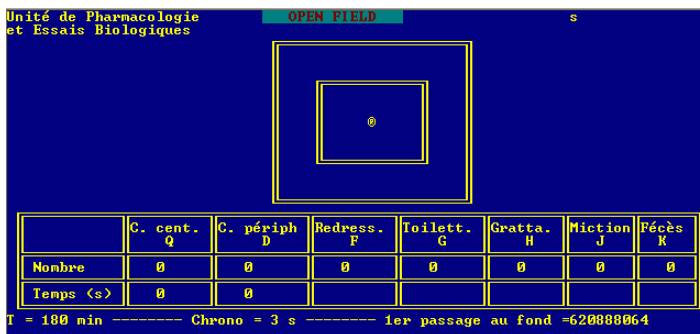


Fig. 9 : Ecran d'acquisition du module Open Field.

- Pour le test du labyrinthe en croix (Plus Maze) :

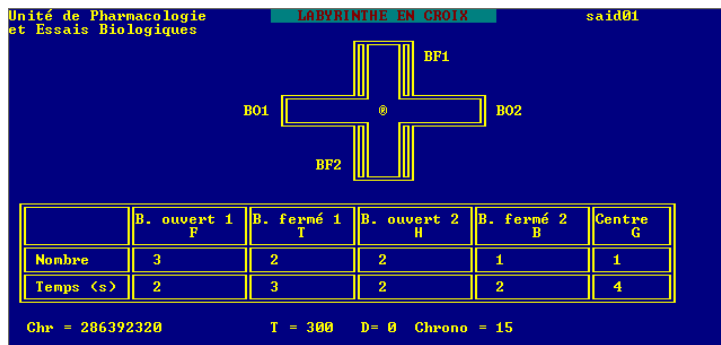


Fig. 10 : Ecran d'acquisition du module Plus Maze.

De nouvelles versions de ces applications sont en cours de développement, elles associent la visualisation via une caméra (observation hors la salle d'expérimentation) avec des saisies sur claviers, dans un environnement Windows ®. L'écran suivant représente un exemple de ces applications.

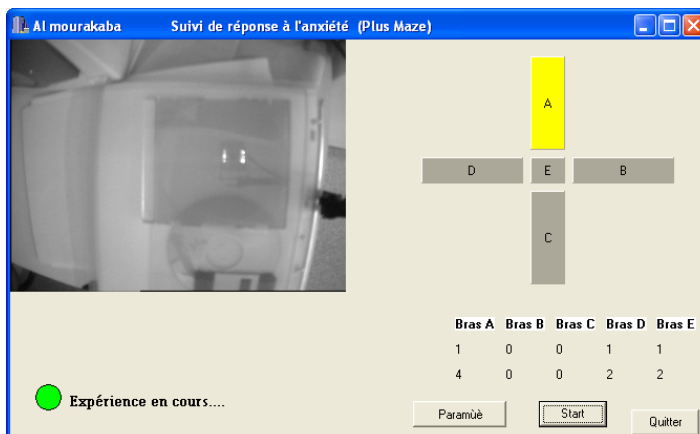


Fig. 11: Ecran du logiciel EthoPAD.

2.1.6. Techniques d'échantillonnage et d'enregistrement

- règle d'échantillonnage
 - **Ad libitum**: « au choix » (non systématique)
 - **Focal sampling** (centration successive): on observe un après l'autre chaque sujet pendant un temps donné (pendant x secondes)
 - **Scan sampling**: on observe ce que fait un sujet à un instant précis (tous les x secondes)
 - **Behavior sampling**: on se centre sur un comportement particulier, sans observer en particulier un sujet
- Quelle règle d'enregistrement ?
 - **Enregistrement continu**
 - **Balayage instantané** (Point sampling)
 - **Présence/absence** (One/Zero sampling)
- On peut aussi enregistrer des séquences plutôt que des comportements isolés ou des relations (matrice sociométrique)

2.1. Les méthodes automatisées d'enregistrement de l'activité locomotrice

Récemment, l'automatisation et l'informatisation de ces tests comportementaux marque une importante évolution dans la mesure de l'activité locomotrice des animaux de laboratoire (Whishaw et al, 1999). Dans ces tests l'activité locomotrice est évaluée par une technique dite "rupture des faisceaux", dans ce contexte plusieurs prototypes ont été développés par différentes entreprises. Par exemple les cages

Omnitech (Omnitech –Colombus, Ohio).

Néanmoins certaines réalisations souffrent de l'utilisation des composantes optoélectroniques encombrantes et on a une faible immunité aux bruits, ce qui affecte énormément la précision des mesures et donne des erreurs de détection, en plus de la rigidité des logiciels pilotes, complexes et peu flexibles.

Pour palier aux différents inconvénients de l'observation directe, nous avons mis au point récemment au sein de notre laboratoire un nouveau système de mesure de l'activité locomotrice utilisant la technique d'interruption du faisceau infra rouge, équipé avec de nouvelles composantes optoélectroniques, avec une technologie très avancée, sophistiquée et miniaturisée, ce qui a facilité leurs adaptations avec la géométrie de l'enceinte expérimentale qui est sous forme de couloirs circulaires. Les barrières infra rouges donnent un signal à grande immunité aux bruits, il est facilement convertible en signal binaire, qui peut être compté par des compteurs logiciels grâce à des algorithmes optimisés, et qui remplace fidèlement les compteurs matériels.

2.2.1. Automatisation des couloirs circulaires

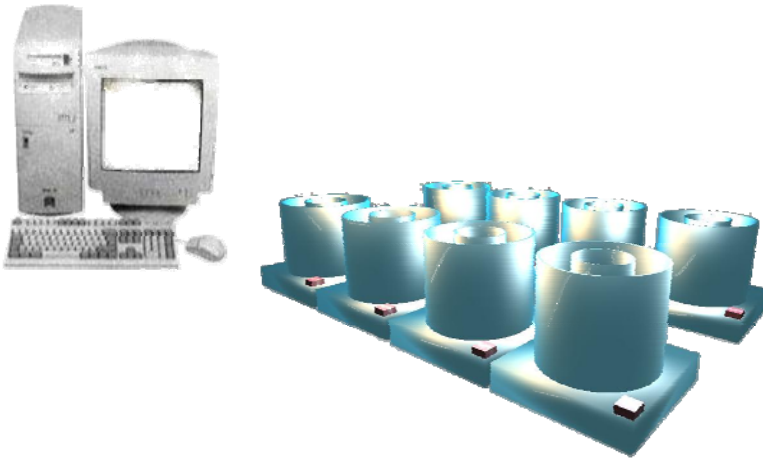


Fig.12 : Disposition des couloirs circulaires.

2.2.1.1 La géométrie des couloirs circulaires:

L'enceinte de mesure est un couloir circulaire entre deux cylindres (fig 12). Le diamètre externe est de 60 cm, le diamètre interne de 40 cm avec une hauteur de 60 cm. La largeur du couloir est 12 cm, ce qui fait un parcours de 1,57 m. Les cylindres sont en fer galvanisé d'une épaisseur de 2 mm, et peints en gris ce qui rend le milieu moins aversif pour l'animal. Les quatre barrières sont placées dans les quatre quadrants du couloir à 2 cm en dessus du plancher. Ils sont cachés derrière un écran de verre pour éviter leur détérioration par les animaux. Cette géométrie assure une bonne uniformité du milieu, ce qui permet d'extraire la composante motrice avec une grande finesse.

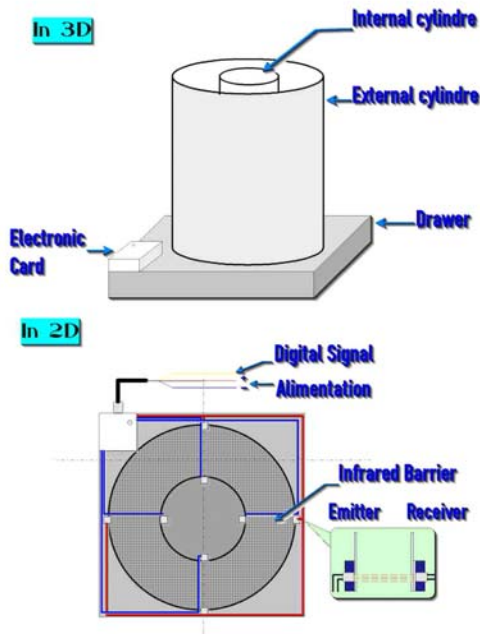


Fig. 13: Diagramme des couloir circulaire et l'implantation des barrières infra rouges.

Quand on a détecté cette absence, une seconde bascule monostable commande pendant une durée réglable de 0,5 à 1,5 seconde un relais dont les contacts sont reliés aux connecteurs.

Le bon fonctionnement de l'émission et de la réception est indiqué par une LED sur chaque boîtier.

2.2.1.2. Montage initial de la barrière infra rouge

Dans ce qui suit, on traitera les parties suivantes de notre système :

- L'émetteur
- Le détecteur
- Mise en forme des signaux avec une porte trigger

- Multiplexeur et port LPT

a) L'émetteur

Puisque que le circuit IR émetteur est le plus facile à réaliser, nous nous sommes attaqués à lui en premier lieu. Donc, nous avons construit l'émetteur et l'avons utilisé avec un détecteur simple qui utilise le transistor IR monté en émetteur commun avec une LED à la sortie. Ceci fonctionnera dès le premier essai! Pour vérifier ceci, nous avons attaché une sonde à l'Infrarouge LED et avons utilisé une résistance réglable pour étalonner l'émetteur pour transmettre un signal carré de 5 kHz.

La figure dessous montre une configuration finale du circuit émetteur

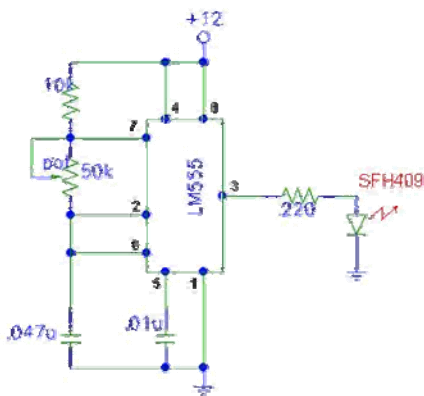


Fig. 14: Montage de l'émetteur SFH409.

b) Le détecteur

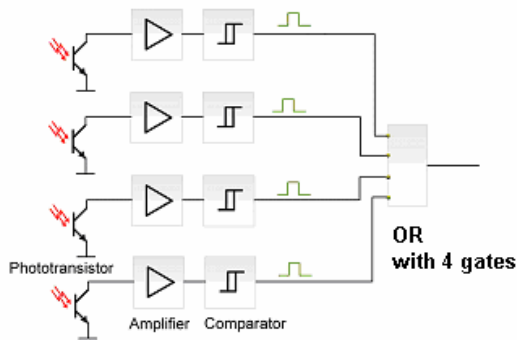


Fig. 15: Synoptique générale de la détection.

Après avoir monté le circuit émetteur avec succès, nous avons décidé de passer au circuit du détecteur. Nous avons construit le détecteur, nous l'avons alimenté, nous l'avons aligné avec l'émetteur, et rien ne s'est passé. En fait, pas moyen de connaître la manière de rapprochement de l'émetteur au détecteur, le détecteur n'enregistrerait pas le signal. Donc, nous avons divisé le détecteur en ses parties composantes et avons testé chaque partie.

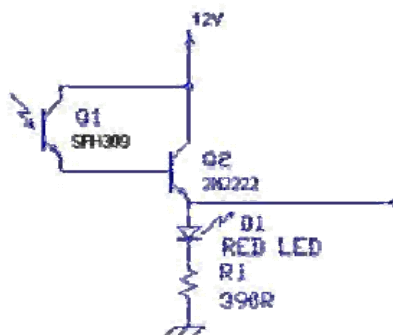


Fig. 16: Montage du phototransistor SFH309.

En premier lieu, nous avons testé l'étage de l'entrée du détecteur. Pour faire ceci, nous avons attaché une sonde à l'entrée du premier AOP et exposé le transistor IR au faisceau IR. En regardant la sortie de la sonde, nous nous sommes rendus compte que dans sa configuration courante, le transistor ne serait pas capable de fonctionner correctement. Pour résoudre ce problème, nous avons eu besoin de changer l'étape de l'entrée (dans ce cas, nous l'avons changé en montage en émetteur commun).

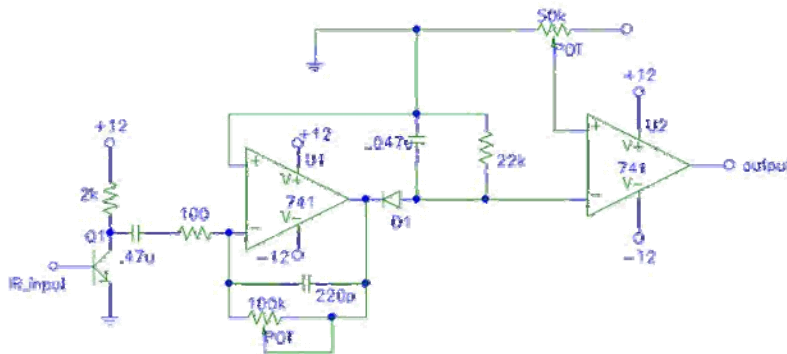


Fig.17 : Etage amplificateur + filtrage.

Ensuite, nous avons testé l'étage comparateur du détecteur. Maintenant que nous avons une bonne étape de l'entrée, nous avons pris juste les filtres amplificateur/passe bande hors du circuit et branchait l'étage de l'entrée directement au comparateur. Alors, nous avons orienté les faisceaux IR vers le détecteur, étalonné le comparateur avec la résistance variable, et a trouvé qu'il a fonctionné. Cependant, nous n'étions à l'aise en utilisant un AOP dans le détecteur sur lequel on ne

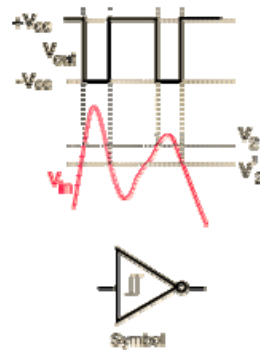
Chapitre 2 : Etude et analyse d'un système automatisé de mesure de l'activité locomotrice connaît rien. Donc, nous avons décidé de changer l'AOP en un LM 741 avec quoi nous avons eu plus d'expérience.

Alors, nous avons regardé l'étage amplificateur du détecteur. Pour faire ceci, nous avons utilisé notre étage de l'entrée corrigée et les portions du comparateur, enlevé les filtres passe-bande, et testé l'unité. A ce moment là, il a fonctionné sans problèmes. Cependant, nous avons décidé de changer encore l'AOP en un LM 741 et il a fonctionné avec cette unité aussi.

Finalement, nous nous sommes attaqués aux filtres passe-bande dans la boucle de la réaction de l'amplificateur. Depuis que nous savions que toutes les autres parties du circuit ont fonctionné, nous avons pensé que ce serait assez facile de dépanner le filtre. Donc, nous avons branché le filtre RLC à l'amplificateur, dirigé la source IR à lui, et on a trouvé qu'il n'a pas fonctionné. Nous avons décidé de changer le filtre par un deuxième capacitive de l'ordre simple dont les caractéristiques étaient simple.

c) Mise en forme des signaux avec une porte trigger

Le signal électrique issu de l'étage précédent est bien corrélé avec le courant phototransistor qui est modulé par la réception du faisceau infra rouge de l'émetteur, cependant, cette modulation doit être transformé en signal binaire qui permet d'attaquer des portes logiques des étages ultérieurs. Cette mise en



Chapitre 2 : Etude et analyse d'un système automatisé de mesure de l'activité locomotrice

forme est réalisable par un dispositif électronique appelé « Trigger de Schmitt ».

Le Trigger de Schmitt est un montage appelé aussi bascule à seuil. Tant que la tension d'entrée n'a pas atteint le seuil de basculement V_2 , la tension de sortie reste au niveau haut. Lorsque la sortie a changé d'état ($S = 0$), la tension d'entrée doit redescendre jusqu'au seuil de basculement V'_2 pour provoquer un nouveau basculement.

Les constructeurs fournissent pour un circuit donné, la caractéristique de transfert. Elle indique les seuils V_2 et V'_2 , pour une tension d'alimentation donnée.

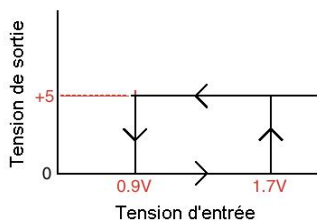


Fig. 18 : Fonction de transfert du trigger 74LS14.

Grâce à ce procédé, l'interruption du faisceau est transformée en un signal binaire exploitable par le reste de la chaîne d'acquisition. Après cette mise en forme, les quatre signaux de chaque couloir circulaires constitueront les entrées d'une porte logique OU, qui permettra d'avoir un 1 binaire pour n'importe quel coupure de faisceau.

d) Multiplexeur et port LPT

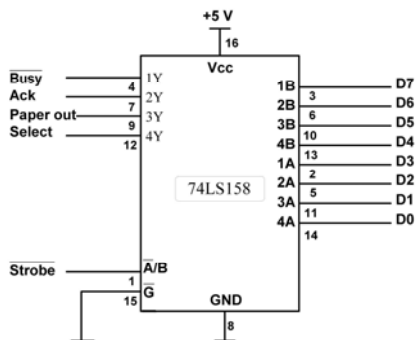


Fig. 19 : *diagramme du multiplexeur 74LS158.*

Pour permettre à l'interface du PC de lire les signaux provenant des couloirs circulaires, On utilise un multiplexeur qui peut lire quatre signaux suivant l'adresse envoyée par le logiciel du contrôle. Il est vraie que le port LPT dispose de 8 entrées binaires, si on considère les 4 broches qu'on peut ajouter aux quatre broches d'entrées standardisés, mais ces entrées de contrôles peuvent être incompatibles technologiquement avec les différentes composantes utilisées dans la carte mère.

On a aussi intégré une mémoire tampon de type 74LS373 entre le multiplexeur et le port LPT, pour synchroniser le transfert des bits.

Sur le port LPT, l'ordinateur lit les quatre signaux simultanément via les broches d'entrées, et adresse et initialise le multiplexage par l'envoi des bits sur les broches de sortie.

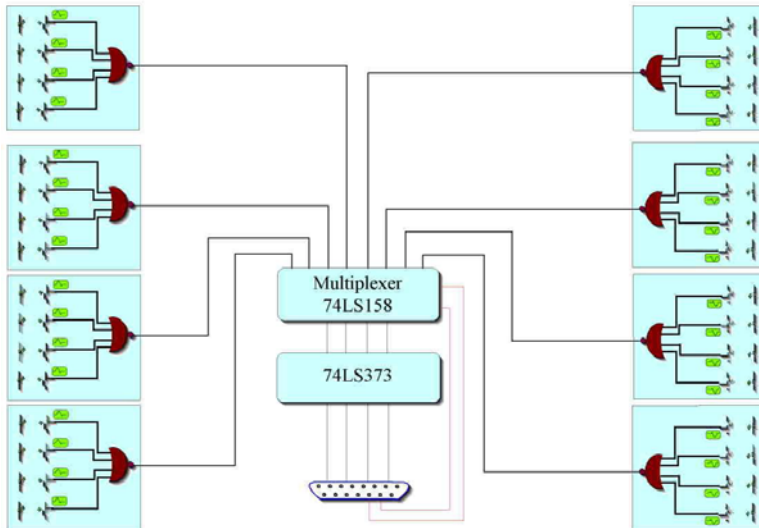


Fig.20 : schéma global du multiplexage.

2.2.2. Configuration du système de détection

Un détecteur de ce type peut détecter tout de sortes de cibles au moyen d'un faisceau lumineux. Qui dit détecteur dit émetteur et récepteur. L'émetteur envoie le rayon sur le récepteur et peut aussi être dévié par un réflecteur. Deux situations, le récepteur envoie l'information si la cible obstrue le rayon (infrarouge ou lumière visible) ; Le récepteur envoie l'information si la cible reflète le rayon sur le récepteur.

L'émetteur émet sa lumière grâce à une diode électroluminescence. Pour le récepteur, on parle de récepteur à phototransistor. Pour les insensibiliser à la lumière ambiante, le courant qui traverse la DEL émettrice est pulsé. Grâce à cela, les détecteurs optiques possèdent un grand rendement lumineux, une insensibilité aux chocs et aux vibrations, leur tenue en température, leur durée de vie quasi illimitée et leur rapidité de réponse.

Avantages :

- Peut détecter quasiment n'importe quoi.
- Peut détecter à grande distance.
- Il possède une sortie statique pour la rapidité de réponse ou une sortie à relais pour la commutation de charges jusqu'à 2 A.
- Lumière infrarouge invisible et indépendant des conditions de l'environnement.

2.2.2.1. Système à barrière

Emetteur et récepteur sont en face l'un l'autre. Le rayon fait office de barrage qui peut atteindre 30 mètres et celui-ci est infrarouge. L'avantage de ce système, c'est qu'il est très bien adapté aux environnements et très précis. L'inconvénient, il est insensible aux objets transparents et l'alignement doit être parfait. Aussi, le câblage pose problème. Application typique : Surveillance de portes et d'entrées. Comptages et positionnement d'objets sur longue distance.



Fig. 21: Système à barrière.

2.2.2.2. Système réflexe

Emetteur et récepteur sont dans le même boîtier. Le rayon est renvoyé sur le récepteur par un réflecteur. Le récepteur agit si le rayon entre le réflecteur et lui est obstrué. Seule des objets suffisamment réfléchissant pourrait passer. Sa portée est de 2 à 3 fois inférieures au système barrage. Application typique :



Fig. 22 : système réflexe.

2.2.3. Conception informatique

Les caractéristiques désirées de la structure logicielle de notre système sont la modularité, les possibilités d'évolution, l'efficacité et la robustesse. La structure présentée correspond à celle utilisée pour répondre aux besoins des laboratoires de recherches dans le domaine des neurosciences comportementales. On y fait donc mention du module d'acquisition de données expérimentales (détection par interruption du faisceau) ainsi que le module d'analyse des données.

2.2.3.1. Choix de l'architecture

L'utilisation d'un ordinateur de bureau nous permet dans un premier temps d'éliminer plusieurs alternatives telles la programmation en assembleur ou autre langage de bas niveau. Il est évident que l'utilisation d'un système d'exploitation évolué et de langages de programmation de haut niveau permet l'implantation d'un logiciel de contrôle complexe et modulaire.

Les éléments qui doivent donc être déterminés avant de pouvoir débiter l'implantation du logiciel de contrôle sont le système d'exploitation ainsi que le/les langage(s) de programmation qui seront utilisés. Afin de choisir notre système d'exploitation, deux critères principaux ont dû être

considérés: la nécessité de boucles temps réel, l'accessibilité du système d'exploitation et le temps de développement des différents modules. La nécessité de boucles temps réel n'était pas très rigoureuse, et la gamme de produits *Microsoft* permet de satisfaire notre besoin.

Pour les langages de programmation utilisés, le choix était relativement facile. Premièrement, notre code de contrôle de bas niveau était déjà développé en langage C et nous le considérons suffisamment stable pour ne pas vouloir le réécrire. De plus, pour utiliser les fonctionnalités temps réel, le code temps réel se devait d'être écrit en langage C. Ensuite, pour notre programme de contrôle de haut niveau, le langage C++ était particulièrement intéressant surtout pour la structuration modulaire, ce qui est une caractéristique inhérente à la programmation orientée objets, et nous voulions obtenir une vitesse d'exécution intéressante. Il était également nécessaire d'utiliser ce langage pour une interface facile avec les boucles temps réel. Finalement, il était le seul langage haut niveau bien connu dans notre équipe.

2.2.3.2. Structure globale

La figure présente la structure du logiciel de contrôle du système d'acquisition. On y retrouve principalement deux sections, soit le module temps réel et le programme de contrôle. Les prochaines pages décrivent chacun des éléments de cette structure, ainsi que les entrées/sorties entre chaque élément.

Il est à noter que cette structure présente strictement ce qui est propre aux différents logiciels de contrôle de mesure automatisés

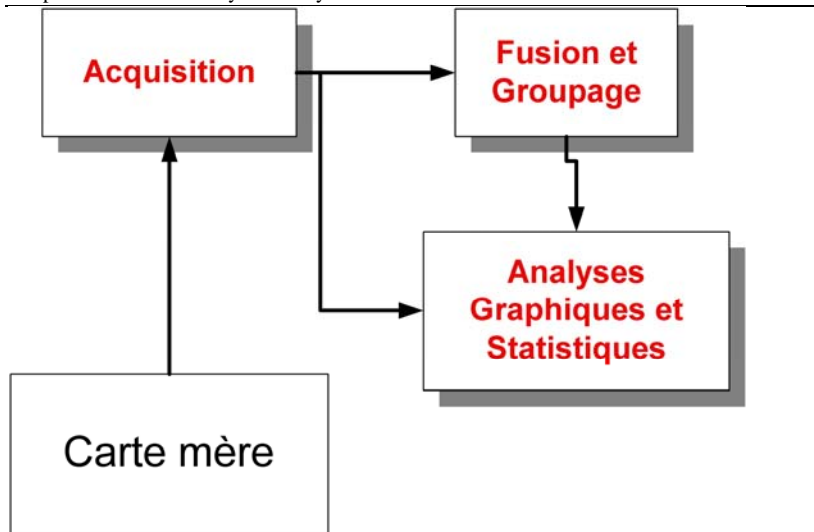


Fig. 23 : Organigramme général du logiciel du control.

2.2.3.3. Le logiciel “BehavPAD”

a) Description

BehavPAD est une application logicielle qui a été développée dans le cadre de cette thèse pour analyser les différents patterns comportementaux qui aident les chercheurs en neurosciences pour développer des patterns comportementaux aux inter et intra individuels à partir des données expérimentales par l'utilisation des algorithmes spécifiques aux différentes étapes d'acquisition, d'analyses et de présentation des données, et l'analyse structurelle des enregistrements du comportement.

Le logiciel BehavPAD est une évolution et une amélioration de la première version DOS développée dans le compilateur TURBO C++ vers une version Windows développé en BORLAND C++ Builder, il a

BehavPAD est particulièrement adapté pour des microanalyses du comportement. Il permet de définir des unités comportementales sous forme de classes temporelles, utilisés pour déterminer la durée de collecte d'information, dans une session de mesure de durée déterminée, ces deux durées constituent les premiers éléments à introduire pour la configuration du logiciel.

L'approche méthodologique utilisée dans ce paradigme est complètement classique. Il commence par la collecte des éléments expérimentaux. Suivie par un traitement utilisant des opérations prédéfinies (mathématiques et statistiques), qui aide à confirmer l'existence de modèles théoriques / mathématiques et qui généralise les résultats du comportement étudié.

Cette application dit permettre :

- Une visualisation des paramètres mesures en temps réel.
- La sauvegarde des mesures avec tous les éléments : Nombre de faisceaux interrompus dans la classe temporelle, et le nombre total des faisceaux interrompus dans toute la session
- Une analyse profonde : avec des outils statistiques, graphiques, et des outils de modélisation du comportement.

b) analyses Fonctionelles du logiciel:

i) Acquisition (fig.24):

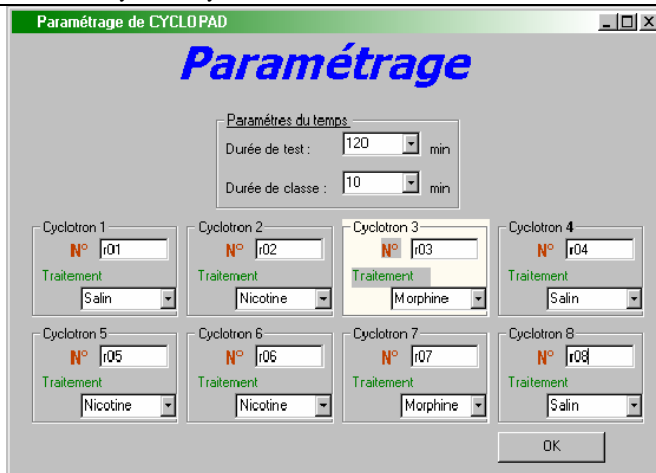


Fig. 24: Ecran des paramètres d'acquisition.

Dans BehavPAD, l'acquisition constitue la première étape de la chaîne du contrôle du test comportemental. L'acquisition contient trois caractéristiques :

La première partie permet d'introduire des paramètres concernant les sujets d'études (références, traitement), ainsi que des paramètres qui concernent le design expérimental (durée de la session, durée de classe) (fig.24).

La seconde interface utilisateur permet de communiquer avec le module électronique (initialisation, adressage, et lecture), et l'interprétation des données lus (transformation et démultiplexage).

Effectivement, le lancement de la session du test initialise les compteurs logiciels qui enregistrent en même temps, le total activité dans les couloirs circulaires, et le total activité dans chaque classe temporelle.

```
outportb(PortAdress, 0)
word1 = inportb(PortAdress);    /* read corridor 1,2,3 and 4 */

outportb(PortAdress, 1)
word2 = inportb(PortAdress);    /* read corridor 5,6,7 and 8 */
```

Sur l'adresse du multiplexeur, on envoie un 0 binaire pour lire les signaux des couloirs 1, 2, 3 et 4, et un 1 binaire pour lire les couloirs 5, 6, 7 et 8.

Pour interpréter ces différents signaux et les démultiplexer vers les compteurs logicielles, on procède par la transformation des mots *word1* et *word2* lus aux cours du multiplexage précédent, ceci consiste à extraire l'état de chaque couloir par un algorithme d'extraction de la mantisse de chaque mot binaire que nous avons développé de la façon suivante :

```
compa[0] = int(word1/1000);  
compa[1] = int((word1 - a*1000)/100);  
compa[2] = int((word1 - a*1000 - b*100)/10);  
compa[3] = int((word1 - a*1000 - b*100 - c*10));
```

Ainsi, le compteur *compa[i]* contient l'état instantané du couloir, une fois l'état lu à l'instant *t+1* est différent à celle lu à l'instant *t*, le compteur associé est incrémenté *device[i]* d'une unité.

```
for (int i=0, I=< 8, I++)  
{  
    if (compa[i] != compa_ref[i])  
    {  
        device[i]++;  
        compa_ref[i] = compa[i];  
    }  
}
```

Dans la troisième interface utilisateur, on peut suivre l'évolution de l'activité locomotrice en examinant deux scores enregistrés pour chaque couloir, le total activité accumulé depuis le début de la session du test, et celui de la dernière classe temporelle.

Ces données sont enregistrées ensuite sous un fichier de format ASCII, sous forme d'une table (fig 26) ; chaque ligne contient les scores réalisés dans chaque classe temporelle dans chaque couloir circulaire, la dernière ligne contient le total activité dans ces couloirs, cette structure facilite son importation par les différents tableurs usuels.

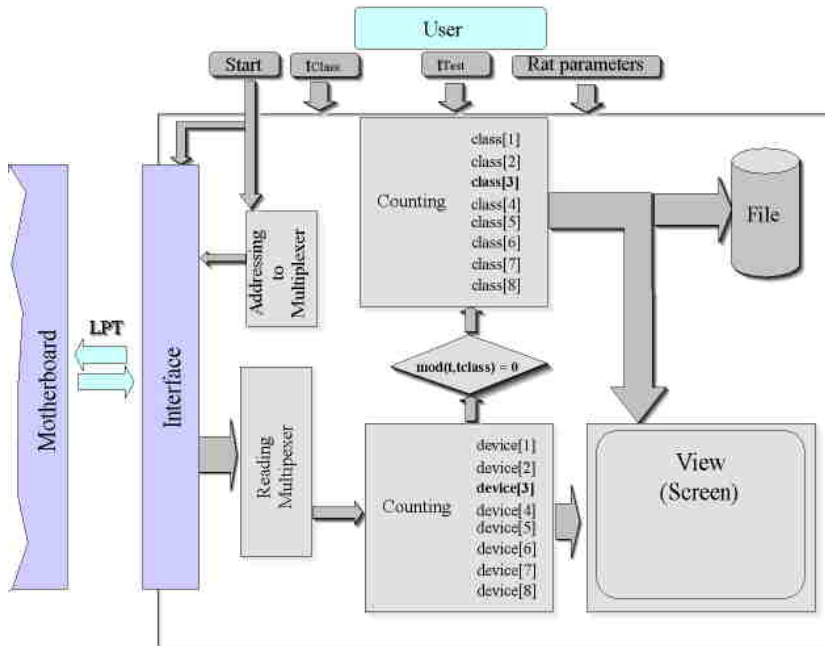


Fig. 25: Synoptique de la partie acquisition.

session01.cyc - Bloc-notes

Rat	N1	S1	S2	T1	N2	T2	N3	N4
Treat	Nicot	Salin	Salin	Temoin	Nicot	Temoin	Nicot	Nicot
10	97	52	75	68	85	59	79	85
20	45	62	57	45	79	36	85	45
30	52	13	65	46	54	46	32	75
40	36	28	25	64	13	45	25	41
60	5	18	36	54	9	0	28	19
Cumul	235	173	258	277	240	186	249	265



Fig. 26: Exemple du fichier résultat de l'acquisition.

ii) Traitement des résultats:

Dans cette plate forme logicielle, deux types de traitement permettent de faciliter l'interprétation des résultats issus de la partie acquisition. Les premiers traitements consistent en l'agencement et l'organisation des données pour les préparer à une analyse statistique et graphique, pour permettre des études profondes et avancées, par la détermination de la corrélation existante entre les données expérimentales de l'activité locomotrice enregistrée et de l'état comportemental associé.

α) Fusion et groupage des données (fig.27)

Dans le but d'homogénéiser les résultats expérimentaux, les fichiers correspondants à chaque lot de 8 animaux sont fusionnés pour assembler tous les résultats dans un seul fichier. Dans BehavPAD cette caractéristique est contenue dans deux utilitaires :

- Fusion, qui consiste à réunir les fichiers suivant certains critères tel que le nom de fichier, ainsi le fichier résultant rassemble tous les données expérimentaux contenus dans tous ces fichiers.
- Groupage, qui consiste à réarrange les résultats suivant le traitement utilisé. Pour chaque traitement correspond à un fichier dont la structure ressemble au format du fichier natif

Le fichier résultant de l'opération de la fusion est très utile pour les traitements statistiques, quand à celui obtenu après groupage, sert bien pour la représentation graphique, aussi bien que pour certaines opérations statistiques.

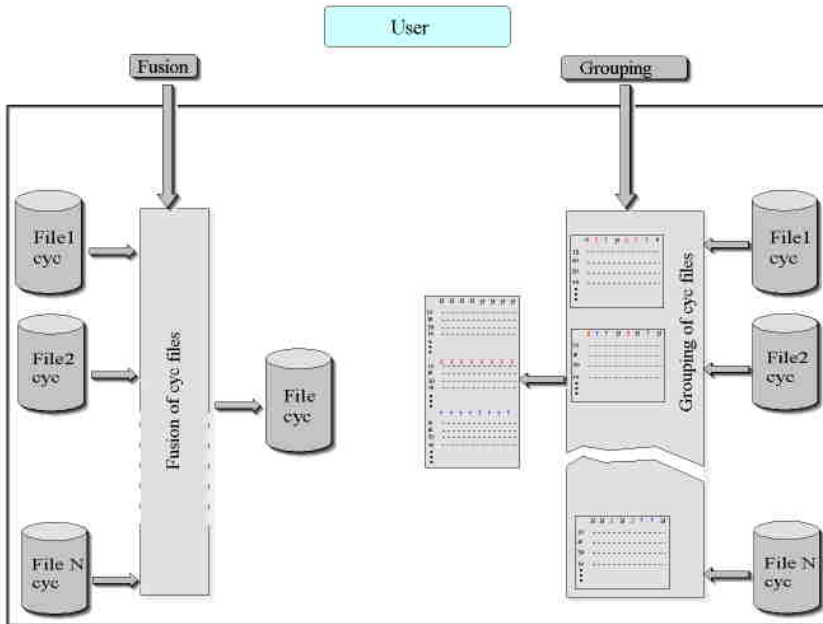


Fig.27: Synoptique de la partie groupage et fusion.

β) Analyses graphiques et statistiques (fig.29)

L'originalité de notre application réside dans la facilité qu'elle offre à l'utilisateur pour orienter son étude expérimentale et aussi dans l'interprétation de ces résultats par le développement de simples outils d'analyse, comme :

- **Analyses graphiques:** Dans les études basées sur l'activité locomotrice, deux graphes sont très importants pour suivre les paramètres physiologiques et neuropharmacologiques corrélés avec cette activité locomotrice.
 - La cinétique: elle concerne le cours de l'activité locomotrice durant toute la session du test, qui reflète l'évolution de

l'activité, et l'activation générale de l'état physiologique interne de l'animal. Généralement, cette cinétique a une forme exponentielle, et les changements physiologiques peuvent affecter quelques paramètres mathématiques, qui caractérise cette forme exponentielle (ce modèle sera largement discuté dans un chapitre ultérieur). Notant que la première classe temporelle indique la réactivité de l'animal face à la nouveauté.

- L'activité cumulée : c'est un graphe qui indique les effets d'un traitement appliqué, il permet en outre de valider la mesure de l'activité locomotrice par l'étude des changements physiologiques et neuropharmacologiques.
- ***Analyses statistiques (fig.28):*** Dans une étude scientifique, les statistiques sont d'importants outils pour l'interprétation des résultats, et qui contiennent :
 - Une étude statistique descriptive : qui inclut les paramètres de l'activité locomotrice, comme la taille de la population, les moyennes, l'écart type, le carré des écarts moyennes (un paramètre très utilisé dans les études comportementales, et qui indique l'erreur sur les mesures de l'activité locomotrice), les valeurs maxima et minima.
 - Une étude basée sur l'analyse de la variance: qui permet de vérifier les hypothèses de bases qui stipulent que les traitements appliqués induisent des changements dans l'activité locomotrice, et de déterminer le degré de signification de chaque hypothèse.

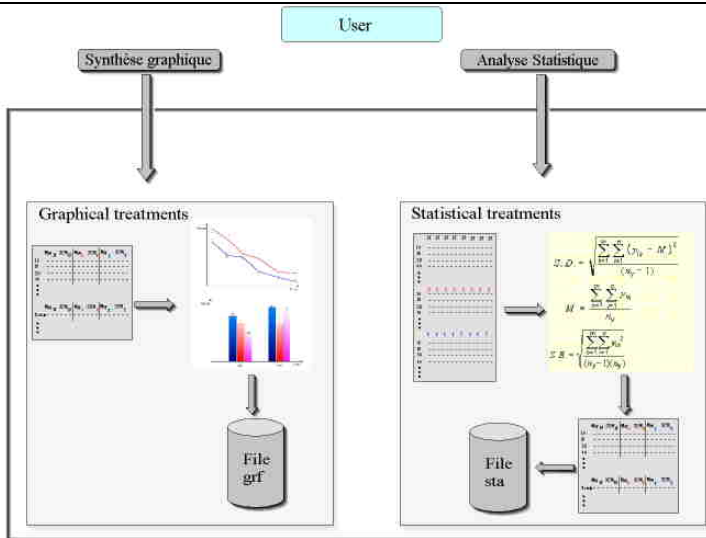


Fig. 28: Synoptique de la partie analytique.

Les résultats issus des analyses statistiques sont enregistrés dans un fichier en format ASCII (avec l'extension .sta), pour les analyses graphiques, les graphes sont enregistrés en des fichiers image bitmap (.bmp). Les logiciels usuels peuvent importer ces fichiers.

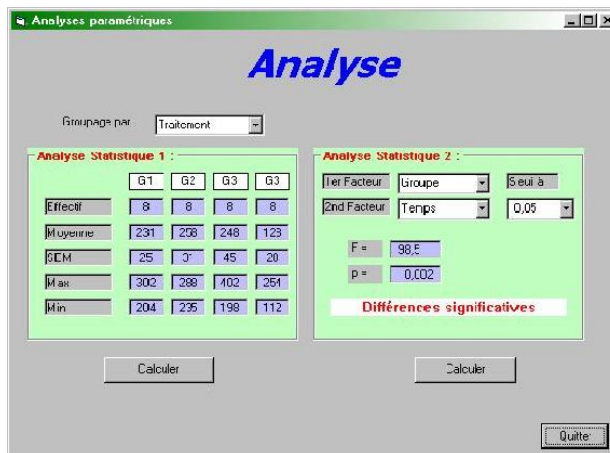


Fig. 29: écran de la partie analytique.

2.3. RESULTATS *(Validation de la mesure de l'activité locomotrice entre observation directe et méthode automatisée)*

Pour valider l'utilisation de notre système pour la mesure de l'activité locomotrice, on propose une étude comparative, entre des résultats issus de notre système dans les couloirs circulaires, et les résultats issus d'une méthode standard basée sur l'observation directe dans une plate forme appelée "Open Field"

2.3.1. Méthodes

Animaux : Des rats males et femelles de souche Sprague Dawley (180-220 g) sont placés dans des cages individuels avec accès libre à l'alimentation et à l'eau, sous un cycle lumière / obscurité de 8h00 à 20h00. Les animaux sont répartis en deux groupes (n = 10).

Dans les couloirs circulaires : Les animaux (n = 10) sont placés dans les couloirs circulaires, on enregistre leurs activités durant 1 heure avec des classes de 3 minutes. "BehavPAD" permet de retracer les cinétiques de l'activité locomotrice durant les premières 15 minutes avec des intervalles de 3 minutes.

Dans l'open field : Chaque animal est observé durant une période de 15 minutes dans un champs rectangulaire (100 x 100cm et 25-cm de hauteur) divisé en des carreaux de 20 x 20 cm. L'opérateur notes le nombre des carreaux traversés comme indication de l'activité locomotrice dans cet arène.

Analyses statistiques : La comparaison consiste en le calcul du coefficient corrélation (Pearson's r), l'examen de la ligne de régression en relation avec les points de mesure, et l'examen des différences entre les deux mesures au cours de l'expérimentation.

2.3.2. Résultats

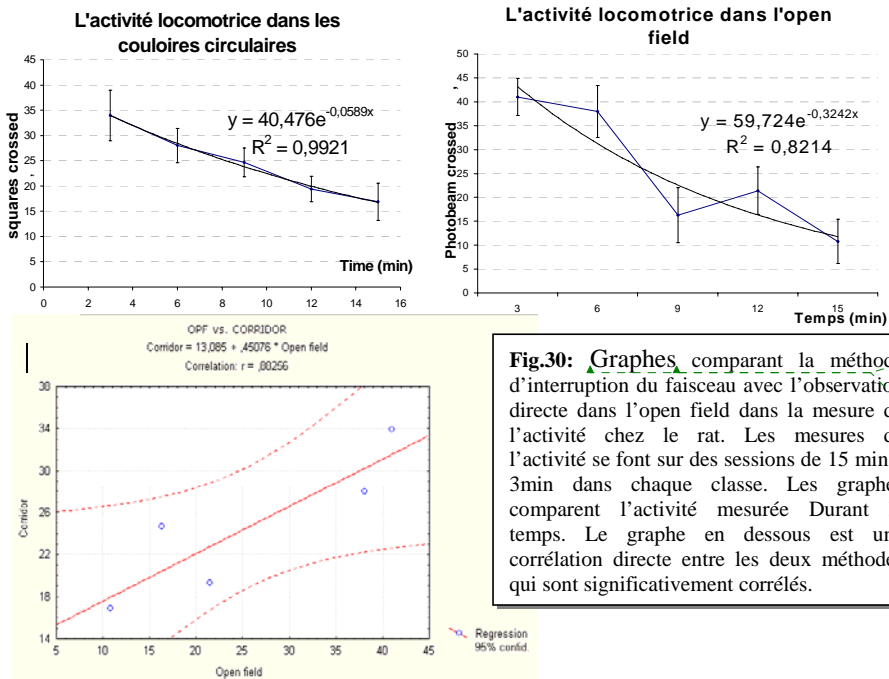


Fig.30: Graphes comparant la méthode d'interruption du faisceau avec l'observation directe dans l'open field dans la mesure de l'activité chez le rat. Les mesures de l'activité se font sur des sessions de 15 min à 3min dans chaque classe. Les graphes comparent l'activité mesurée Durant le temps. Le graphe en dessous est une corrélation directe entre les deux méthodes qui sont significativement corrélés.

Mis en forme : Police :Non Gras, Police de script complexe :Gras

Mis en forme : Police de script complexe :Gras

	Temps	Open field	Couloire circulaire
Temps	1	0.9112 $p = 0.031$	0.9918 $p = 0.001$
Open field	0.9112 $p = 0.031$	1	0.8826 $p = 0.047$
Couloire circulaire	0.9918 $p = 0.001$	0.8826 $p = 0.047$	1

Tableau 6: Matrice de corrélation

2.3.3. Comparaison entre les méthodes

Les données issues des deux systèmes, sont obtenues en même temps, permettant une comparaison simultanée de la cinétique de l'activité locomotrice. On compare les deux méthodes de mesure pour déterminer la corrélation existante entre les scores obtenus. Dans la présente étude la mesure

2.3.4. Implications des résultats

Dans des conditions expérimentales similaires, les résultats issus de deux systèmes sont comparés sous forme de profils cinétiques, et un graphe représentant la corrélation existante entre les deux méthodes (fig.30).

La cinétique de l'activité mesurée dans les couloirs circulaires donne un profil fin et bien corrélé avec le modèle régressé. Par ailleurs, les scores réalisés dans les couloirs circulaires ont la même magnitude que ceux obtenus dans l'open field, un important point qui permet de comparer les études basées sur les couloirs circulaires avec les travaux précédents réalisés dans l'open field. Dans le profil cinétique réalisé dans le couloir circulaire, l'activité locomotrice débute avec un haut score initial, qui reflète une haute activation durant le comportement de recherche et de réponse à la nouveauté, la locomotion diminue avec une vitesse constante corrélée avec le niveau d'activité.

On peut aussi donner une autre comparaison des deux méthodes sous forme de graphe de corrélation. Statistiquement cette corrélation est hautement significative ($r = 0.8826$, $p < 0.05$) (Tableau. 6 et Fig. 30).

Ces résultats démontrent que notre système donne d'excellents résultats par rapport aux méthodes observationnelles, pour la mesure de l'activation comportementale chez le rat, en terme de précision et de finesse, les corrélations retrouvées entre les deux méthodes, confirment la validité de notre méthodologie pour une quantification fine et plus détaillée de l'activité locomotrice pour une activation physiologique en général.

La décomposition de l'activation comportementale en différentes composantes peut aussi être important pour l'examen des médicaments psychoactifs (*M.P. Paulus et M.A. Geyer 1993*).

III. Conclusion

Dans ce chapitre, on a présenté notre nouveau système de mesure de l'activité locomotrice des animaux de laboratoire, basé sur un nouveau concept modifié de la détection par barrière infra rouge, n'utilisant de nouveaux composants électroniques avec de hautes performances, et des algorithmes optimisés. Cette réalisation assistera le développement de recherche dans les domaines de neuropharmacologie et de neurosciences comportementales tant que sur le plan organisationnel ou du point de vue finesse et précision de mesure

Ce nouveau système, permettra le développement de nouveau modèle pour l'étude de la sensibilisation locomotrice des rats adultes à la nicotine, ce modèle est très utile pour comprendre les mécanismes qui sont à la base de l'addiction des drogues d'abus.

Communément ce système est utilisé pour l'étude de l'activité locomotrice des vertébrés comme les rats et les souris. Néanmoins récemment, certaines études entomologiques ont utilisés des modèles similaires pour les insectes (R. Boulay et al 2000).

Actuellement, des techniques modernes basées sur des analyses automatisées de l'image et des séquences vidéo (Video Analysis of Animal Behaviour : TSE VideoMot2) ou des systèmes de télémétrie (Scheibe K.M et al, 1998 Berger A et al. 1997) sont utilisés pour combiner aussi bien les avantages de l'acquisition automatisée des données avec ceux de l'observation directe, ainsi de nouveaux patterns comportementaux peuvent être mis en évidence avec de hautes précision grâce à ces dernières

Chapitre 2 : Etude et analyse d'un système automatisé de mesure de l'activité locomotrice

technologies de l'image, et on peut aussi augmenter la corrélation entre le phénomène suivi, et sa quantification (Winberg et al, 1993).

Ainsi, notre prochaine réalisation concernera un autre système basé sur les nouvelles technologie de suivi par la vidéo "video tracking", notre approche sera plus développé pour la détermination de nouveau design expérimental basé sur l'étude cinétique, avec la mise en évidence d'autres paradigmes comportementaux comme l'apprentissage, l'anxiété... Dans le but d'obtenir une méthodologie standard et intégrée, pour des recherches neuropharmacologiques élaborées.

CHAPITRE 3

Développement d'un nouveau système video tracking

Les systèmes de suivi du comportement par analyse vidéo répondent à un besoin quantitatif et qualitatif en systèmes automatisés de haute performance, pour le développement de tests comportementaux et neuropharmacologiques. Ils permettent par leur flexibilité, leur haute précision et leur maniabilité, aux chercheurs, d'étudier le comportement animal d'une façon fiable et cohérente et sur de longues périodes, surmontant les limites des systèmes actuellement disponibles. Au sein de notre unité, nous avons conçu BehavTrack : Un système intégré pour l'enregistrement automatique de l'activité animale, des différents mouvements et patterns comportementaux qui se manifestent en situation d'expérimentation et d'observation dans le cas de l'anxiété, l'exploration, la mémoire et l'apprentissage.

Le logiciel BehavTrack se base sur des techniques optimisées de traitement d'images (maximisation de contraste, moyennes courantes...), qui permettent un traitement rapide de l'information (30 images par seconde), une flexibilité d'utilisation, une ré-analyse de la trajectoire; une saisie additionnelle de paramètres et une gestion facile des fichiers.

Doté de ces nouvelles caractéristiques, notre système permet ainsi une grande variété d'applications dans le domaine des neurosciences comportementales.

Sommaire du chapitre 3

Développement d'un nouveau système video tracking

I. BehavTrack : système de suivi par vidéo

1.1. L'acquisition du signal vidéo

1.1.1. Caméras

1.1.1.1. Définition

1.1.1.2 Capteurs

1.1.2 Signal vidéo

1.1.2.1 Définition

1.1.2.2. Signaux vidéo analogiques

a- Composite

b- Composantes

c- Standards vidéo

1.1.2.3. Formation du signal vidéo

a- Caméra analogique

b-Caméra digitale

1.1.2.4. Particularités des caméras

a- Entrelacement

b- Contrôle de l'exposition

c- Contrôle du balayage

1.1.3. Acquisition en temps réel par la BrookTree 878

1.1.3.1. Documentation de la puce BT878

1.1.3.2. La mémoire vidéo utilisée pour le capture avec DirectX

1.1.4. Capture vidéo sous Windows

1.1.4.1. Gestion des périphériques sous Windows

1.1.4.2. API Video For Windows

1.1.4.3. Interface CBuilder

1.1.4.4. Initialisation de la capture vidéo

1.1.4.5 Paramétrage du périphérique

1.2. Traitement d'image et extraction de l'information

1.2.1. Elimination du « background » de l'image instantanée

1.2.2. Filtrage de l'image résultante par seuillage

1.2.2.1. Principe général du seuillage.

1.2.2.2. Seuillage adaptatif par zone.

1.2.2.3. Seuillage par Moyenne courante

1.2.3. Flux optique

1.2.4. Maximisation du Contraste

1.2.5. Extraction du mobile

1.2.5.1. Le calcul du centroïde d'un ensemble mobile

1.2.5.2. L'appartenance de la trajectoire à une zone bien définie

a- Algorithme de la somme angulaire :

b- Algorithme du « chemin » :

c- Algorithme pair/impair :

II. Le contrôle expérimental

2.1. Démarrage et fin de l'expérience

2.2. Calibration et paramètres du test

2.3. Visualisation du suivi

2.4. Saisie événementielle assistée par clavier

III. Analyses des résultats

3.1. Données cinétiques de la trajectoire

3.2. Données cinématiques et événementielles

3.3. Dessin topologique du suivi

3.4. Ré analyse des données cinétiques de la trajectoire

IV. Conclusions

Les méthodes de quantification du comportement animal utilisées usuellement dans les études comportementales et neuropharmacologiques, se répartissent entre des méthodes manuelles et d'autres semi-automatisées. Les premières consistent en la détection des patterns comportementaux et leurs quantifications manuelles ou assistées par ordinateur par saisie des données dans un programme qui enregistre les événements (Noldus 1991, Noldus et coll. 2000).

Ces méthodes exigent peu de matériel, cependant le nombre de paramètres comportementaux suivis reste très limité. L'observation automatisée permet en revanche d'enregistrer un grand nombre de paramètres comportementaux grâce à des algorithmes informatiques, en évitant les erreurs dues aux fluctuations attentionnelles de l'observateur.

Le suivi vidéo représente une méthode automatisée très performante, il effectue l'analyse d'une image vidéo des animaux observés et en extrait des mesures quantitatives du comportement. Cette méthode automatisée est en particulier appropriée dans la mesure du comportement locomoteur, exprimé par des paramètres spatiaux (la distance, la vitesse, la rotation, etc.) que l'observateur humain se voit incapable d'estimer avec exactitude (Buresova et coll. 1986, Spruijt et coll. 1998, 1990).

Les systèmes d'observation automatisés permettent aussi l'étude de comportements de durées brèves et dispersées sur de longues périodes d'inaction (Martin et coll. 1992) et des comportements s'étendant sur de longues périodes, comme ceux analysés dans les études des cycles d'activités et des biorythmes (Olivo et Thompson 1988, Spruijt et Gispen 1983).

I. BehavTrack : système de suivi par vidéo

Les premiers systèmes de « video tracking » mis au point dans les années 90 présentaient déjà une grande flexibilité de mesure et une précision spatiale nettement supérieure à celle obtenue par les méthodes semi-automatisées, ces systèmes souffraient cependant d'un manque flagrant de maniabilité. En effet, certains nécessitaient le suivi de l'animal au moyen de la souris de l'ordinateur (Pereira et Oliveira 1994), d'une manette de jeu (Morrel-Samuels et Krauss 1990) ou d'une tablette de digitalisation (Santucci 1995). L'utilisation de cartes d'acquisition modernes équipées de décodeurs vidéo puissants (basés sur le principe de la conversion analogique – numérique), a permis un suivi en temps réel des mouvements de l'animal. Les premiers essais concernaient l'enregistrement des signaux vidéo analogiques sous la forme de fichiers numériques (format vidéo AVI), une méthode qui a été délaissée en raison de la taille des fichiers vidéo ainsi engendrés, ce qui limitait énormément le temps de suivi (Derry et Elliott 1997).

Les systèmes de vidéo tracking modernes utilisent des cartes d'acquisition plus performantes pour digitaliser le signal vidéo analogique, ce qui permet une acquisition rapide des données. Cependant, ces systèmes souffrent encore de quelques imperfections à différents niveaux de la chaîne d'acquisition.

Dans notre système, quelques améliorations à divers niveaux ont été apportées pour remédier aux obstacles courants.

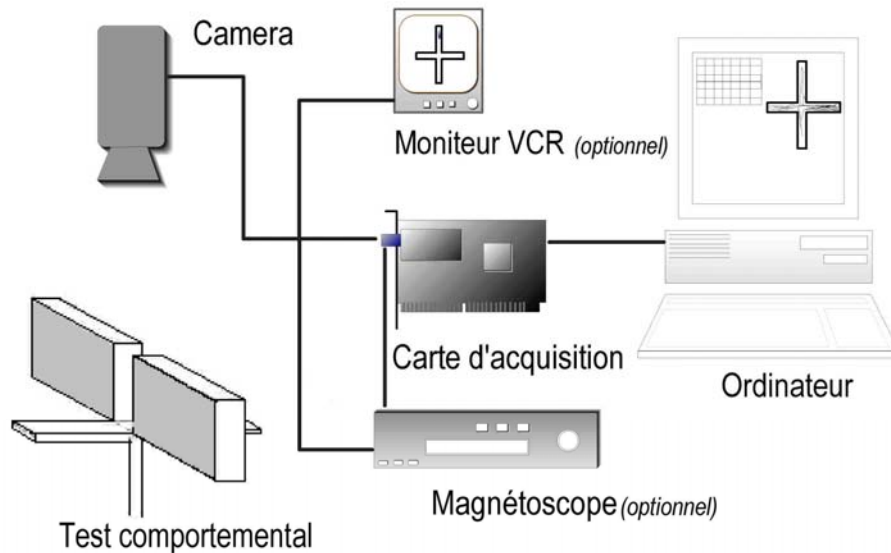


Fig. 39. *Le système de suivi par vidéo proposé dans cette étude; le signal issu de la caméra est digitalisé par la carte d'acquisition avant le traitement par ordinateur.*

1.1. L'acquisition du signal vidéo :

Le système d'acquisition est constitué de la caméra, la carte d'acquisition et de l'unité du traitement de l'image :

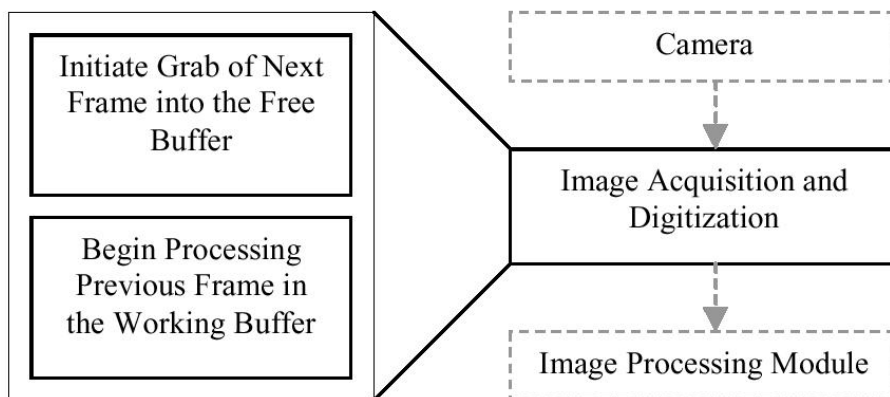


Fig. 40. *Principe de fonctionnement d'un système d'acquisition vidéo*

Mise en forme : Pucés e
numéros

1.1.1. Caméras

1.1.1.1. Définition

Implicitement, il s'agit de caméras vidéo, constituée de :

- Chambre noire
- Optique formatrice d'image
- Capteur solid-state (CCD)
- Electronique construisant le signal vidéo

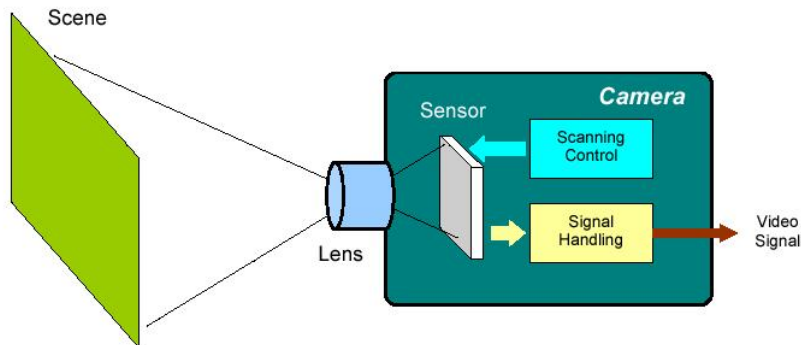


Fig. 41. *Principe de fonctionnement du caméra*

1.1.1.2 Capteurs

Ils transforment l'image projetée par l'optique en une matrice de charges électriques. Ce sont des circuits intégrés en technologie CCD ou CMOS.

Doté d'un système de balayage qui permet de véhiculer en série la matrice de charges électriques vers une borne extérieure du composant.

← Mise en forme : Pucés e
numéros

← Mise en forme : Pucés e
numéros

Un capteur fournit toujours un signal analogique (échantillonné dans l'espace).

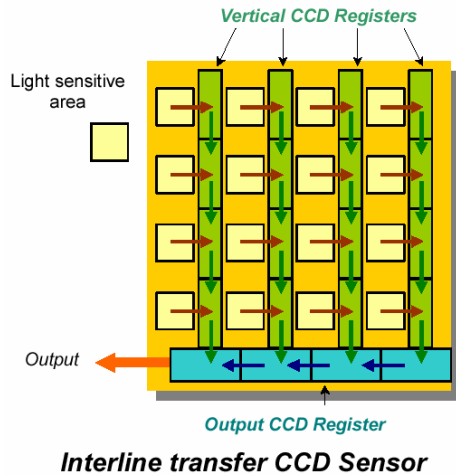


Fig. 42. *Principe de transfert dans la CCD en interligne.*

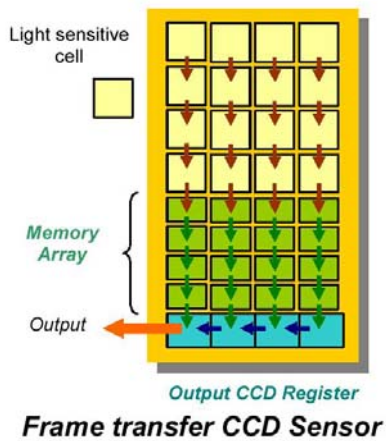


Fig. 43. *Principe de transfert de l'image dans la CCD.*

Dans notre système, l'acquisition des images à traiter s'effectue à l'aide d'une unité modulaire de caméra monochrome analogique format 1/4'', à **capteur CCD** (Charge Coupled Device) matriciel, de trame rectangulaire, munie d'un objectif à angle moyen de 28° et f : 1.2.

<u>Capteur photosensible à transfert de charge CCD (charge coupled device)</u>	<u>Capteur au format 1/4''</u>
<u>Tension de service</u>	<u>12 V ==</u>
<u>Consommation de courant</u>	<u>Env. 100mA</u>
<u>Niveau de sortie</u>	<u>1,1 Vss / 75 Ω</u>
<u>Fréquence de lignes</u>	<u>15625 kHz</u>
<u>Fréquence synchro</u>	<u>50 Hz</u>
<u>Résolution horizontale</u>	<u>380 lignes</u>
<u>Résolution</u>	<u>297984 pixels (512 x 582)</u>
<u>Sensibilité à la lumière</u>	<u>0.5 lux</u>
<u>Champ angulaire</u>	<u>92°</u>
<u>Rapport signal / bruit</u>	<u>< 35 dB</u>

Tableau 7 : caractéristiques techniques de la caméra utilisée

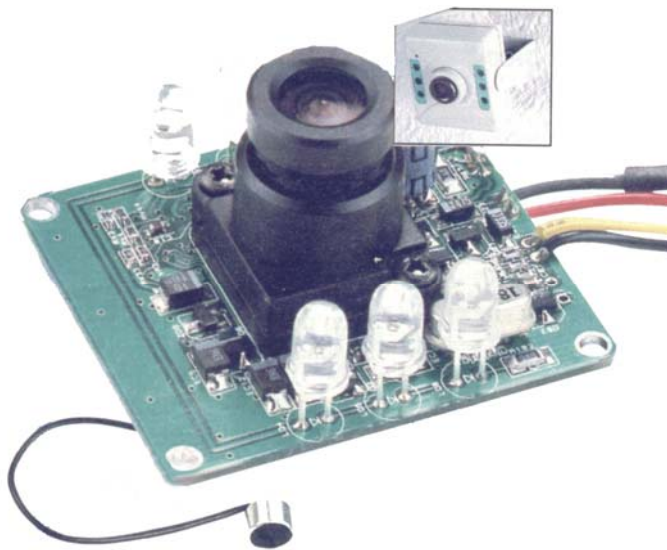


Fig 44: unité modulaire de la caméra

Les **diodes IR** du projecteur infrarouge permettent une bonne illumination de la surface observée sans toutefois provoquer un éblouissement ou une gêne. Leur longueur d'onde est de 950 nm, ce qui les place dans le début de la zone infrarouge (l'infrarouge commence vers 700 nm). La puissance dissipée par les diodes est de 0.8 à 1.2 mW/cm² .

La caméra est fixée sur un statif réglable en hauteur ou au plafond de la salle d'expérimentation.

Le signal issu de cette caméra est digitalisé par une carte d'acquisition vidéo par le biais d'un convertisseur analogique/numérique rapide.

L'échantillonnage de cette conversion est compris entre 10 à 20 Mhz et un filtrage passe-bas pour anti-aliasing permet un meilleur conditionnement du signal vidéo analogique issu de la caméra.

1.1.2 Signal vidéo

1.1.2.1 Définition

Le signal vidéo a pour ambition de transporter des images d'un point à un autre sous forme électrique.

Il est traditionnellement associé à la notion de séquence d'image (cinéma).

Dans sa version la plus répandue, le signal vidéo est peu standardisé.

Dans beaucoup de versions dérivées, le signal vidéo est remarquablement peu standardisé.

Les variantes sont larges et nombreuses.

1.1.2.2. Signaux vidéo analogiques

a- Composite

Toutes les informations sont condensées dans un seul signal $V(t)$:

- Luminance
- Chrominance
- Synchronisation

Un signal vidéo composite est propice à la radiodiffusion (broadcast).

← Mise en forme : Pucés e
numéros

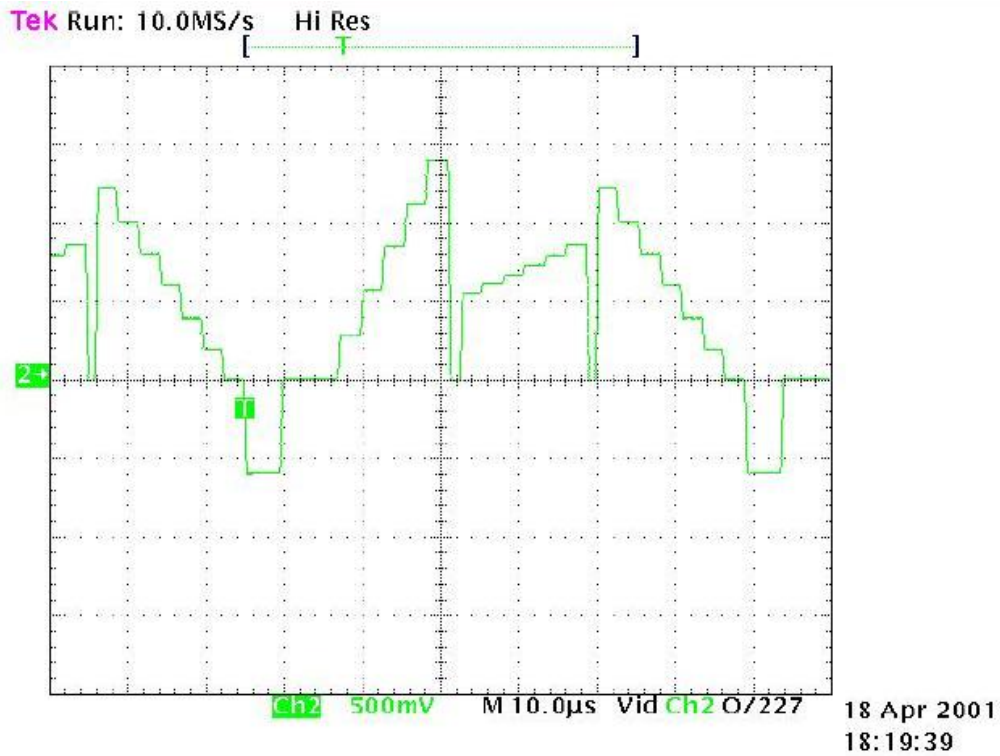


Fig 45: *Forme du signal vidéo à l'oscilloscope*

b- Composantes

Les informations sont transportées par plusieurs signaux $V(t)$:

- Luminance séparée de la chrominance
- Composantes rouges, vertes, bleues
- Synchronisation séparée

Mise en forme : Pucés e
numéros

c- Standards vidéo

Résolution normale, usage broadcast, domestique ou surveillance

- PAL (couleur): 625 lignes
- NTSC (couleur): 525 lignes

Mise en forme : Pucés e
numéros

Résolution normale, usage surveillance

- Signal dit CCIR (noir et blanc): 625 lignes

Mise en forme : Pucés e
numéros

- Signal dit EIA (noir et blanc): 525 lignes

Haute résolution, usage broadcast

- HDTV: nombreuses variantes

1.1.2.3. Formation du signal vidéo

a- Caméra analogique

- Mise en forme du signal du capteur en vue de constituer le signal vidéo.
- Encodage approprié de l'information couleur le cas échéant.

b-Caméra digitale

- Le signal du capteur est digitalisé (discrétisation des niveaux).
- La digitalisation est parfois faite au niveau du capteur (CMOS).
- Mise en forme et éventuellement sérialisation des signaux.

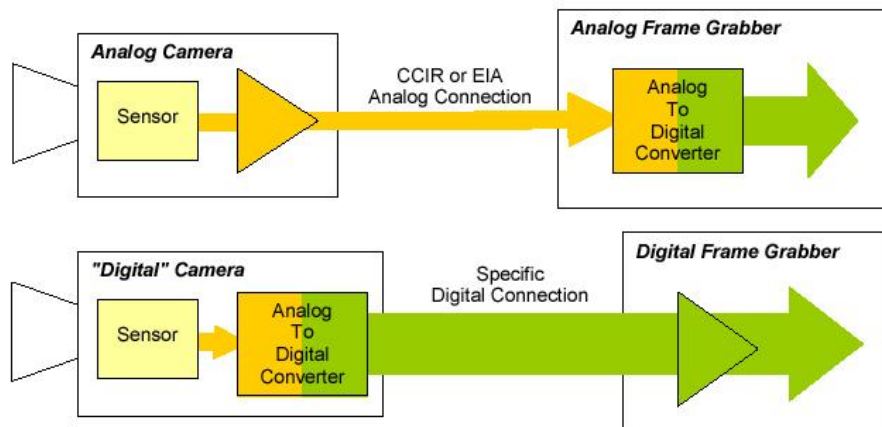


Fig 46: Transfert de l'image le long de la chaîne d'acquisition vidéo.

1.1.2.4. Particularités des caméras

a- Entrelacement

- Une image mobile est décomposée en deux trames spatialement et temporellement différentes.
- Présent dans les applications broadcast, surveillance, domestique.

- Absent des applications industrielles et des appareils photographiques digitaux.
- "Non entrelacé" se dit "progressif".

b- Contrôle de l'exposition

Obturbateur électronique par effacement contrôlé des charges créées au niveau du capteur.

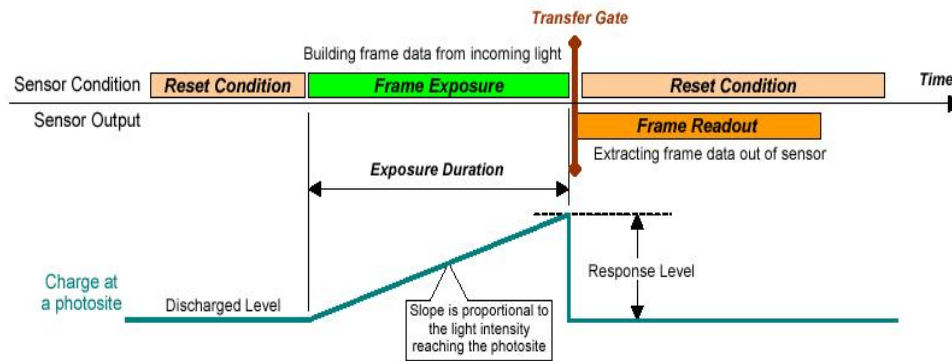


Fig 47: Comportement du transfert de charge lors de l'exposition.

c- Contrôle du balayage

Dans son utilisation traditionnelle, une caméra produit une séquence ininterrompue d'images à vitesse de répétition constante (exemple: 25 images/seconde).

Les caméras industrielles sont dotées d'un contrôle extérieur qui leur permet sur ordre de produire le balayage d'une image à un instant arbitraire (Asynchronous Reset).

L'exposition du capteur est contrôlée au moment du redémarrage du balayage.

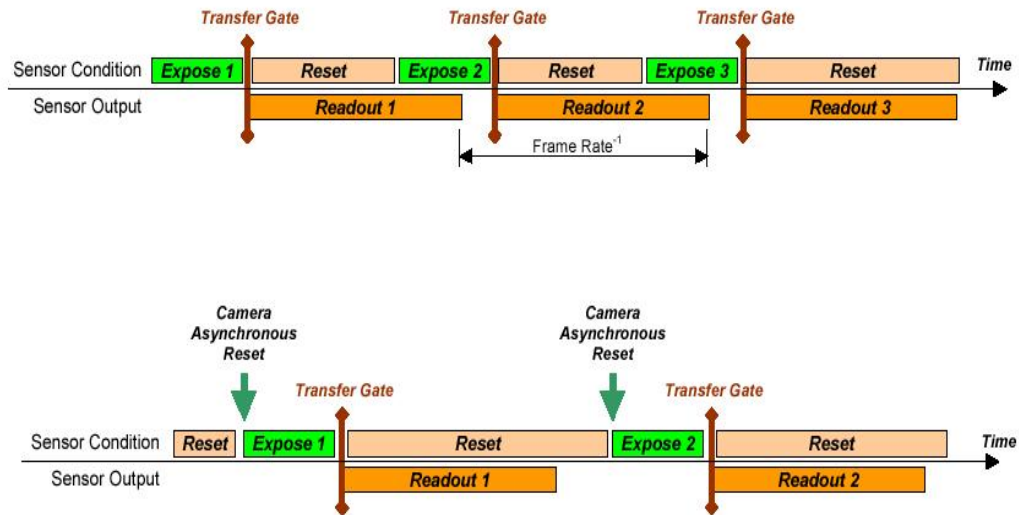


Fig 48: *Acquisition asynchrone en temps réel de la caméra.*

1.1.3. Acquisition en temps réel par la BrookTree 878

1.1.3.1. Documentation de la puce BT878

Le signal analogique arrive sur le décodeur vidéo qui s'occupe de numériser le signal, le décodeur acquiert plus de 944 pixels (résolution maximale pour un signal SECAM) mais il n'en ressort à chaque fois que 944 en interpolant afin de maintenir la stabilité de l'image. Pour un signal PAL/SECAM le décodeur reçoit 625 lignes par images. Chaque frame est divisée en 2. Les images sont contenues dans les lignes 24 à 310 et 336 à 625. Les 6 premières lignes de chaque partie sont utilisées pour la synchronisation, les lignes 7 à 23 et 319 à 335 sont utilisées pour stocker d'autres données qui servent à améliorer la qualité de la capture.

Ensuite, le "video scaler" s'occupe de filtrer et de réduire le nombre de pixels et de lignes pour obtenir la résolution désirée en sortie. A l'aide de différents filtres, à ce niveau, sont séparées les différentes composantes: la luminance et la chrominance. L'image peut être réduite jusqu'à 8 fois par rapport à sa taille initiale. Les pixels sont codés au format YCrCb sur 32bits, chaque pixel peut être codé en un seul bloc mémoire ou en 3 blocs différents (un par information), ces pixels sont notés sous forme de WORD. Ces pixels peuvent être facilement convertis en RGB par les formules suivantes :

$$R = 1.164(Y-16) + 1.596(Cr-128)$$

$$G = 1.164(Y-16) - 0.813(Cr-128) - 0.391(Cb-128)$$

$$B = 1.164(Y-16) + 2.018(Cb-128)$$

La puce fournit :

En PAL 768 x 576 : 14.75 Mpixel/s

En PAL 384 x 288 : 7.38 Mpixel/s

Ensuite, le contrôleur DMA est en contact direct avec le port PCI, il est programmé avec les seules instructions :

WRITE, SKIP, SYNC et JUMP. (cf p61 pour les instructions RISC). Chaque instruction compte pour entre un et cinq mots (WORD).

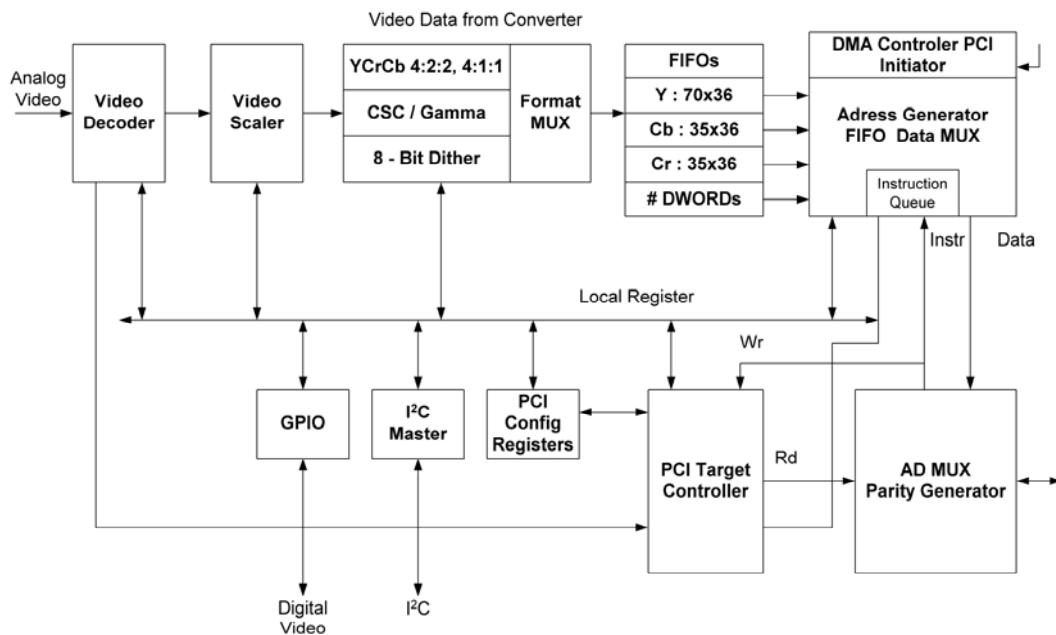


Figure 49. Structure interne de la BT 878.

1.1.3.2. La mémoire vidéo utilisé pour le capture avec DirectX

Afin d'optimiser l'affichage des séquences capturées, la vidéo utilise les fonctions fournies par DirectX, plus précisément DirectDraw (récemment appelé DirectGraphic). DirectDraw est essentiellement un gestionnaire de mémoire (souvent vidéo) qui nous permet de manipuler les tampons de données appelées surfaces. La surface est une

représentation linéaire de cette mémoire pouvant être représenté sous forme d'un rectangle ou une feuille de dessin virtuel.

La capture vidéo définit dans la mémoire vidéo, lorsque cela est possible, une surface primaire (*primary surface* ou *front buffer* : tampon principal) qui correspond aux données à afficher sur l'écran et un *back buffer* (tampon auxiliaire) sur lequel on peut travailler pendant l'affichage. L'avantage de cette méthode réside dans le fait que l'affichage est beaucoup plus rapide en faisant un *flip* (basculement : changement de position du pointeur d'affichage) entre le *front buffer* et le *back buffer* plutôt que de redessiner la surface primaire.

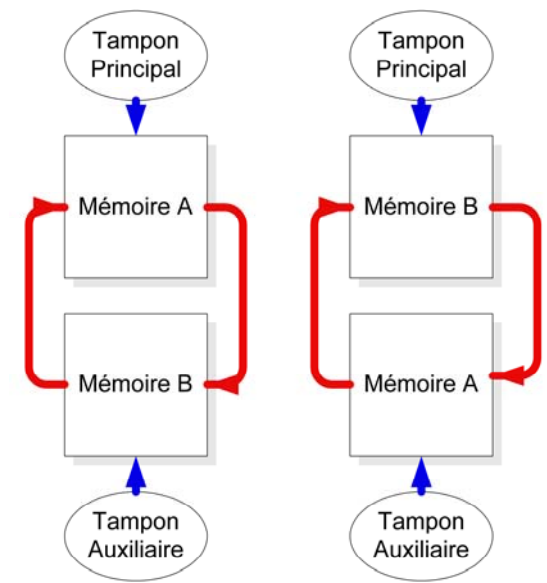


Fig. 50. L'utilisation de la mémoire vidéo sous le DirectX.

Le *flip* dans La capture vidéo est utilisé avec les propriétés DDFLIP_EVEN et DDFLIP_ODD qui indiquent à DirectDraw que l'on affiche une vidéo sur une surface *overlay* (qui Permet d'afficher une image sur l'écran sans interagir avec l'affichage principal). Donc DirectDraw reconnaît si le nouveau tampon principal contient les trames paires ou impaires de la vidéo. Donc si un *plugin* est actif et que nous sommes en trame complète (paire et impaire) la mémoire vidéo

réservée et les liens avec OutEvenLines et OutOddLines peuvent être représentés par le schéma suivant :

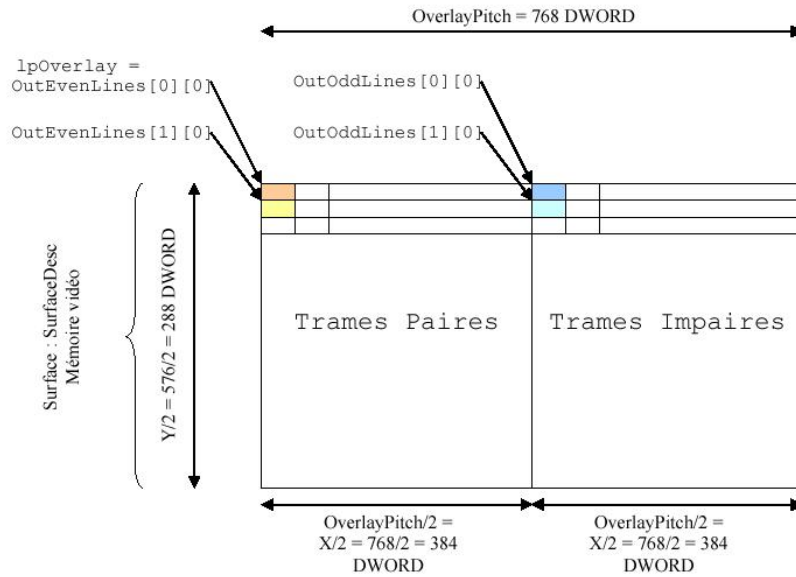


Fig. 51. Organisation de la mémoire vidéo.

1.1.4. Capture vidéo sous Windows

Les périphériques de capture vidéo sont aujourd'hui devenus classiques. Il suffit de regarder les webcams et cartes d'acquisition TV pour s'en convaincre. Nous allons donc donner un aperçu des possibilités d'utilisation de ces périphériques en utilisant des fonctions de Windows, le tout dans une interface créée en CBuilder en raison de sa simplicité de création.

1.1.4.1. Gestion des périphériques sous Windows

Windows est un système d'exploitation intégrant une couche d'abstraction matérielle. A cette couche d'abstraction matérielle, vient se greffer des APIs (Application Programming Interface) permettant d'accéder à certaines fonctionnalités du système de manière unique. Pour réaliser l'acquisition vidéo, nous allons utiliser l'API VFW (Video For Windows) gérant l'interfaçage des périphériques vidéo (webcam, carte TV, etc...).

1.1.4.2. API Video For Windows

Pour réaliser la capture de la vidéo, pour le fichier AVI ou pour l'envoi sur le réseau, nous utiliserons la structure CAPTUREPARAMS.

```
typedef struct {
    DWORD dwRequestMicroSecPerFrame;
    BOOL fMakeUserHitOKToCapture;
    UINT wPercentDropForError;
    BOOL fYield;
    DWORD dwIndexSize;
    UINT wChunkGranularity;
    BOOL fUsingDOSMemory;
    UINT wNumVideoRequested;
    BOOL fCaptureAudio;
    UINT wNumAudioRequested;
    UINT vKeyAbort;
    BOOL fAbortLeftMouse;
    BOOL fAbortRightMouse;
    BOOL fLimitEnabled;
    UINT wTimeLimit;
    BOOL fMCIControl;
    BOOL fStepMCIDevice;
    DWORD dwMCIStartTime;
    DWORD dwMCIStopTime;
    BOOL fStepCaptureAt2x;
    UINT wStepCaptureAverageFrames;
    DWORD dwAudioBufferSize;
    BOOL fDisableWriteCache;
    UINT AVStreamMaster;
} CAPTUREPARMS;
```

Pour réaliser notre application, il nous faudra initialiser, paramétrer puis activer différentes fonctionnalités de l'API Video For Windows.

```
// Création d'une fenêtre visuelle de capture vidéo
HWND VFWAPI capCreateCaptureWindow(
    LPCSTR lpszWindowName, // Nom de la fenêtre (NULL pour nous)
    DWORD dwStyle,         // Caractéristiques de la fenêtre
    int x,                 // Position en X dans le conteneur
    int y,                 // Position en Y dans le conteneur
    int nWidth,            // Taille en X
    int nHeight,           // Taille en Y
    HWND hWnd,             // Handle du composant graphique
    conteneur
```

```

    int nID          // Identifieur du composant
);

BOOL capDriverConnect(
    hwnd, // handle de la fenêtre de capture vidéo
    iIndex // Numéro du périphérique d'entrée vidéo
);

// Affichage de la fenêtre de paramétrage de l'affichage (si le
// périphérique le permet)
BOOL capDlgVideoDisplay(
    hwnd // handle de la fenêtre de capture vidéo
);

// Affichage de la fenêtre de paramétrage du format d'image (si
// le périphérique le permet)
BOOL capDlgVideoFormat(
    hwnd // handle de la fenêtre de capture vidéo
);

// Affichage de la fenêtre de réglage de la source vidéo (si le
// périphérique le permet)
BOOL capDlgVideoSource(
    hwnd // handle de la fenetre de capture vidéo
);

// Affichage ou non de la vidéo dans la fenêtre créée avec
// capCreateCaptureWindow
BOOL capPreview(
    hwnd, // handle de la fenêtre de capture vidéo
    f // activation (TRUE|FALSE)
);

// détermination de la période de rafraichissement de la
// prévisualisation dans la fenêtre
// ATTENTION ceci n'a rien à voir avec la période de la capture
// vidéo !!
BOOL capPreviewRate(
    hwnd, // handle de la fenêtre de capture vidéo
    wMS // période d'acquisition en ms pour la prévisualisation
);

// Récupération des paramètres actuels de l'acquisition vidéo
BOOL capCaptureGetSetup(
    hwnd, // handle de la fenêtre de capture vidéo
    s, // adresse de la structure définissant les
// caractéristiques de la capture (CAPTUREPARAMS)
    wSize // taille de la structure CAPTUREPARAMS
);

```

```

// Paramétrage de la capture vidéo
BOOL capCaptureSetSetup(
    hwnd,          // handle de la fenêtre de capture vidéo
    psCapParms,    // adresse de la structure définissant les
caractéristiques de la capture (CAPTUREPARAMS)
    wSize          // taille de la structure CAPTUREPARAMS
);

// Déclaration du nom du fichier avi pour sa sauvegarde
BOOL capFileSetCaptureFile(
    hwnd,          // handle de la fenêtre de capture vidéo
    szName // pointeur vers la chaîne de caractères (NULL
terminated) définissant le fichier et son chemin
);

// Démarrage de la capture dans le fichier sus-mentionné
BOOL capCaptureSequence(
    hwnd // handle de la fenêtre de capture vidéo
);

// Démarrage de la capture sans écriture de fichier avi
BOOL capCaptureSequenceNoFile(
    hwnd // handle de la fenêtre de capture vidéo
);

// Arrêt de la capture en cours
BOOL capCaptureAbort(
    hwnd // handle de la fenêtre de capture vidéo
);

// Insertion d'une fonction qui sera appelée à chaque nouvelle
image de la capture
BOOL capSetCallbackOnVideoStream(
    hwnd,          // handle de la fenêtre de capture vidéo
    fpProc // pointeur vers la fonction [LRESULT CALLBACK
capVideoStreamCallback]
);

// Fonction permettant de réaliser une opération supplémentaire
sur l'image au cours de la vidéo
LRESULT CALLBACK capVideoStreamCallback(
    HWND hwnd,          // handle de l'objet windows appelant (on ne
s'en servira pas)
    LPVIDEOHDR lpVHdr // pointeur vers l'entête de l'image en
cours de la vidéo
);

```

1.1.4.3. Interface CBuilder

Pour réaliser l'interface, notre choix c'est porté vers CBuilder car le but n'est pas de passer du temps à créer l'interface mais à faire interagir l'API windows avec notre application. Il est bien sûr possible de créer une interface avec VC++ ou Delphi ou VisualBasic... à condition que l'on puisse récupérer le "handle" d'un composant pour afficher la vidéo dedans et que l'on possède le fichier header vfw.h à inclure impérativement pour accéder aux fonctions.

L'interface se composera d'une fenêtre unique pour simplifier la compréhension.

1.1.4.4. Initialisation de la capture vidéo

Pour commencer, nous allons créer notre composant de capture vidéo. Ce composant nous sera utile pour tous les appels aux fonctions de gestion de la capture vidéo. Il nécessite cependant un composant "support", pour notre cas ça sera le composant d'affichage (un TPanel). Nous ne souhaitons pas utiliser de titre (NULL). Nous voulons que ce soit un composant fils du panel et qu'il soit visible (WS_CHILD|WS_VISIBLE). Nous placerons ce composant au coin en haut à gauche du panel (0,0) pour une taille de 320 par 240 (320,240). Le parent de ce composant sera le panel (rappel : c'est le Handle du composant qu'il nous faut) Panel1->Handle. Et nous lui attribuons un identificateur : 1 par exemple.

```
// Initialisation du panel pour la capture vidéo ...
capvideo =
capCreateCaptureWindow(NULL,WS_CHILD|WS_VISIBLE,0,0,320,240,Panel
1->Handle,1) ;
```

Nous allons donc maintenant connecter notre fenêtre d'affichage au périphérique d'entrée, en vérifiant que tout s'est bien passé.

```
// Initialisation de la vidéo ...
if(!capDriverConnect(capvideo,0 ))
{
    Application->MessageBox("Connexion avec périphérique
\nd'entrée vidéo impossible!!","Device Error",MB_OK) ;
    Form1->Close() ;
}
```

Maintenant que notre périphérique d'entrée est connecté, nous pouvons y accéder. Pour commencer, nous souhaitons avoir une vidéo qui s'affiche sur la totalité du composant et ce quel que soit le format, donc nous appelons capPreviewScale. Puis en fonction des capacités du périphérique, nous activons les boutons d'appels aux boîtes de dialogues correspondants.

```
CAPDRIVERCAPS carac ;

// Autorisation de l'adaptation du zoom pour étirer l'image à
notre format d'affichage
capPreviewScale(capvideo,TRUE) ;

// Récupération des capacités du périphérique
if(capDriverGetCaps(capvideo,&carac,sizeof(carac)))
{
    if(carac.fHasDlgVideoSource) Bouton_source->Enabled = true ;
    if(carac.fHasDlgVideoFormat) Bouton_format->Enabled = true ;
    if(carac.fHasDlgVideoDisplay) Bouton_affichage->Enabled =
true ;
}
```

Nous sommes maintenant prêts à afficher la vidéo dans notre fenêtre.

```
// réglage de la fréquence de rafraîchissement (toutes les 33ms)
capPreviewRate(capvideo,33) ;

// Activation de l'affichage continue
capPreview(capvideo,1) ;
```

1.1.4.5. Paramétrage du périphérique

Pour paramétrer notre périphérique (webcam, carte TV, etc...), Windows met à notre disposition des interfaces toutes prêtes à l'emploi pour réaliser ces opérations fastidieuses à faire à la main. Voici donc les 3 fenêtres de dialogue Windows qui vont nous permettre de régler nos paramètres du périphérique.

```
void __fastcall TForm1::Bouton_sourceClick(TObject *Sender)
{
    capDlgVideoSource(capvideo) ;
}
```

```
void __fastcall TForm1::Bouton_formatClick(TObject *Sender)
{
    capDlgVideoFormat(capvideo) ;
}
```

```

    capDlgVideoFormat(capvideo) ;
}

void __fastcall TForm1::Bouton_affichageClick(TObject *Sender)
{
    capDlgVideoDisplay(capvideo) ;
}

```

1.2. Traitement d'image et extraction de l'information

La détection et l'identification automatisée de l'animal mobile sur les images capturées passe par plusieurs étapes (voir figure.52 p.168). Sur ce schéma, la première image brute est obtenue par un pré traitement, représenté par sa soustraction de l'image de référence pixel par pixel.

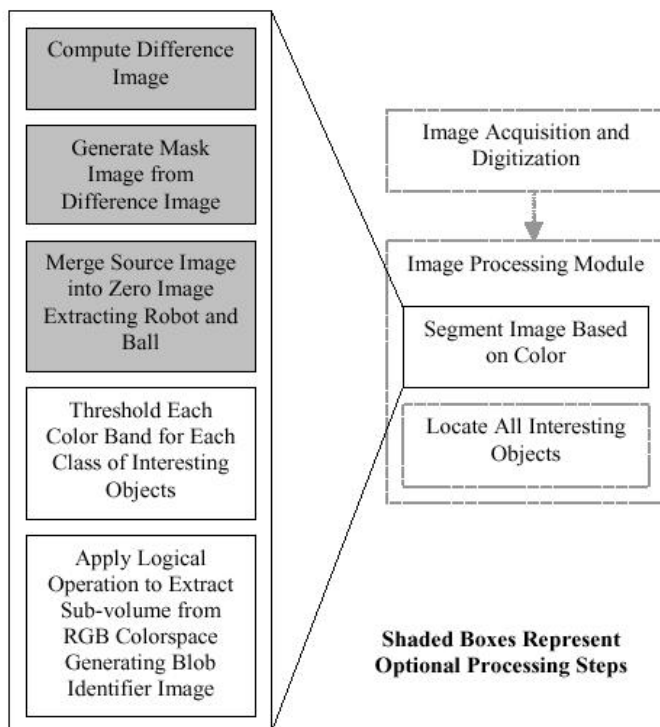


Fig. 52. Les étapes du traitement d'image.

1.2.1. Elimination du « background » de l'image instantanée :

Etant peu complexe, la différence entre deux images consécutives représente une solution très intéressante. Comme son nom l'indique, elle consiste à soustraire une image acquise au temps t_n d'une autre au temps t_n+k , où k est habituellement égal à 1. Ainsi, L'image résultante sera vide si aucun mouvement ne s'est produit pendant l'intervalle de temps observe car l'intensité et la couleur des pixels seront presque identiques. Par contre, si du mouvement a lieu dans le champ de vue, les pixels frontières des objets en déplacement devraient changer drastiquement de valeurs, révélant alors la présence d'activité dans la scène.

Cette technique nécessite très peu de ressources, car aucun modèle n'est nécessaire. Cela implique donc qu'il n'y a pas de phase d'initialisation obligatoire avec une scène statique, ce qui procure une très grande flexibilité d'utilisation. De plus, une opération de soustraction d'images requiert très peu de puissance de calcul, lui conférant un avantage supplémentaire.

Par ailleurs, les résultats obtenus avec cette méthode ne sont pas aussi éloquents que ceux générés en utilisant un modèle statistique de l'arrière-plan. En effet, certains traitements supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer la zone en mouvement, car l'information disponible ne concerne que les contours des régions en déplacement (ce qui inclus également les zones intérieures d'un objet).

1.2.2. Filtrage de l'image résultante par seuillage

L'étape suivante est l'extraction de la matrice mobile représentant l'animal.

Cette extraction, qui consiste à décider pour chaque pixel s'il correspond au mobile ou au fond de l'image, s'appelle étiquetage. L'étiquetage peut être réalisé par la technique du seuillage.

L'objectif visé par le seuillage est la production d'une image nettoyée à partir d'une image brute. Pour cela, chaque pixel de l'image est étiqueté comme pixel du mobile ou pixel de fond. Les pixels de fond sont ensuite supprimés.

1.2.2.1. Principe général du seuillage.

Lorsque l'éclairage de la surface est uniforme et que la surface est parfaitement plane, les pixels du fond ont en théorie la même valeur. Il suffit alors d'identifier cette valeur et de supprimer les pixels correspondants. Étant donné que la surface occupée par les inscriptions est largement inférieure à la surface occupée par le fond, la valeur de pixel de fond est choisie comme la valeur la plus fréquemment rencontrée dans l'image.

En pratique, les pixels de fond n'ont pas tout à fait la même valeur. la valeur du seuil est comprise entre l'intensité lumineuse du fond la plus sombre et l'intensité des inscriptions les plus claires. En conséquence, tout pixel dont la valeur est supérieure au seuil est considéré comme appartenant au fond. Les autres pixels correspondent à l'encre. La difficulté revient au choix de la valeur du seuil.

D'autres facteurs interviennent dans la variation lumineuse comme l'irrégularité de la surface et les ombres des personnes et des objets de l'environnement. En raison de ces variations, le principe général de seuillage exposé jusqu'ici ne suffit pas à remplir sa mission : dans les zones fortement éclairées, les pixels d'encre peuvent avoir des intensités lumineuses supérieures aux pixels des zones du fond les plus sombres. Il convient donc de découper la surface en zones et de calculer un seuil adapté à chaque zone : c'est le seuillage adaptatif par zone.

1.2.2.2. Seuillage adaptatif par zone.

Le problème du seuillage adaptatif d'images a été abondamment traité dans la littérature (Sahoo et coll. 1988). Parmi les méthodes avancées, le seuillage adaptatif par région convient à notre problème. Son principe s'appuie sur la continuité de la variation lumineuse dans l'espace. Il s'agit de partitionner la surface à seuiller en zones de taille assez petite pour que les variations de luminosité soient faibles à l'intérieur de chaque zone. Dans ces conditions,

l'approche générale présentée précédemment peut être appliquée, le problème qui se pose est de trouver la taille et la valeur du seuil pour chaque zone. Dans ce qui suit, nous présentons la technique que nous avons mises en oeuvre. Elle est basée sur la moyenne courante de l'intensité des pixels, a été conçue par Wellner pour le Bureau Digital (Wellner 1993). Elle a été également utilisée dans le développement du système BrightBoard (Stafford et coll. 1996). Les limitations de cette solution nous ont amenés à développer une nouvelle technique basée sur une modélisation plus précise de la distribution des intensités de pixels.

1.2.2.3. Seuillage par Moyenne courante

Cette méthode dite aussi Seuillage de Wellner (Wellner 1993) consiste à calculer un seuil pour chaque pixel en fonction de la moyenne des pixels qui le précèdent sur une ligne de l'image. Soit la ligne de pixels p_{n-s} à p_n .

	p_{n-s}	p_{n-s+1}	...	p_{n-2}	p_{n-1}	p_n	
--	-----------	-------------	-----	-----------	-----------	-------	--

Fig. 53: Représentation d'une ligne de pixels.

Le seuil choisi au point p_n est calculé en faisant la moyenne des intensités lumineuses des s pixels précédents. Si $p_n > \text{seuil} - (\text{seuil} * t)$, alors p_n est un pixel du fond. Dans le cas contraire, il s'agit d'un pixel du mobile. t est un pourcentage choisi empiriquement (Wellner propose 15%).

1.2.3 Flux optique

Similaire à l'approche précédente, l'utilisation du flux optique procure une information de mouvement pour chaque pixel de l'image. Ainsi, il mesure les vecteurs de déplacement à partir de l'intensité des pixels de deux images consécutives ou temporellement rapprochées. Dans un contexte de détection de mouvement, les pixels inactifs posséderont alors une vitesse nulle contrairement aux pixels appartenant à des objets dynamiques. Une classification sous forme de regroupement est donc nécessaire afin d'isoler et de localiser les zones représentant du mouvement. Cette technique a notamment été utilisée pour la détection de piétons (Kunert et coll. 2001). Il y a finalement plusieurs méthodes

pour calculer le flux optique, mentionnons entre autres celle de Lucas et Kanade (Lucas et Kanade 1981) ainsi que celle de Horn et Schunck (Horn et Schunck 1981).

L'inconvénient majeur de l'utilisation du flux optique est la somme importante de calculs à réaliser pour l'estimation du mouvement. Par ailleurs, une variante utilisant le block matching 2 peut bénéficier de certaines instructions optimisées MMXTM, ce qui peut accélérer le traitement global. Néanmoins, une tâche supplémentaire de classification et d'interprétation est nécessaire.

De plus, si certaines parties d'un objet ne sont pas en mouvement, elles seront complètement ignorées par cette méthode. Ce pourrait être le cas par exemple d'une séquence vidéo contenant une personne assise par terre et agitant les bras. Dans cette situation bien précise, le corps de la personne ne serait pas détecté contrairement à ses bras.

1.2.4. Maximisation du Contraste

Bien que déterminant des seuils, cette technique ne fait pas appel à l'histogramme mais utilise directement la répartition spatiale des niveaux de gris $g(i)$ dans l'image. Elle est ici présentée dans le cas de la binarisation. L'objectif est de trouver le seuil qui va introduire le maximum de contraste dans l'image résultat. Et l'implémentation de l'algorithme adapté (Press et coll. 1992).

Soit k un seuil donné. On construit l'ensemble K par :

$$K(k) = \{(a,b) / g(a) \leq k \leq g(b)\} \quad (1)$$

où a et b sont deux pixels voisins dans l'image (pour un ordre de voisinage à fixer). A cet ensemble, on associe la mesure de contraste suivante :

$$C(k) = \sum_{(a,b) \in K(k)} \min(|g(a) - k|, |g(b) - k|) \quad (2)$$

La valeur retenue pour le seuil sera celle qui maximisera le ratio

$$\frac{C(k)}{\text{Card}[K(k)]} \quad (3)$$

Cette méthode en apparence complexe est très intéressante car elle introduit la notion de contexte dans l'étude des couples de pixels voisins. L'histogramme des niveaux de gris n'est plus la seule source d'information. Cette idée sert de base aux méthodes contextuelles. Cette nouvelle étape a permis d'affiner le filtrage de l'image résultante, ce qui a permis de réduire énormément le bruit, qui fausse la qualité de détection.

1.2.5. Extraction du mobile :

L'image résultante de ces deux traitements, est composée de pixels de niveaux de gris qui représentent le mobile extrait, le calcul du centroïde de cette image permettra de localiser le mobile dans l'image et de suivre ainsi sa trajectoire en ordonnée et abscisse de l'image. Le centroïde dans ce cas est une moyenne pondérée de la position par l'intensité en niveau de gris de chaque pixel est qui s'exprime par :

$$I_{x,y} = \frac{I_{x,y}^B + I_{x,y}^R + I_{x,y}^V}{3} \quad (4)$$

où : $I_{x,y}^B$, $I_{x,y}^V$ et $I_{x,y}^R$ sont successivement les intensités des composantes bleues, vertes et rouges du pixel, et $I_{x,y}$ est l'intensité en niveau de gris du pixel.

1.2.5.1. Le calcul du centroïde d'un ensemble mobile

Le centroïde est aussi appelé "centre de gravité" ou « centre de masse. La position du centroïde de l'ensemble supposé homogène est donnée ainsi par la formule :

$$X_c = \frac{\sum_{x,y} I_{x,y} \cdot x}{\sum_{x,y} I_{x,y}} \quad (5)$$

et

$$Y_c = \frac{\sum_{x,y} I_{x,y} \cdot y}{\sum_{x,y} I_{x,y}} \quad (6)$$

Dans la plupart des travaux publiés (Hashimoto et Kimura 1993 ; Hutchinson et coll. 1996 ; Corke 1996 ; Kelly 1996) l'estimation du centroïde se fait après la binarisation et le seuillage.

La trajectoire ainsi définie, sera étudiée plus en détail pour l'extraction de toutes les informations nécessaires pour le développement d'une étude comportementale. Il est possible par exemple de définir des zones d'intérêt dans lesquelles on souhaite une quantification du comportement. Notons également que le coût en temps de l'acquisition et du traitement d'image permet d'avoir une vitesse de traitement comprise entre 30 et 40 images par seconde. Cette caractéristique importante de notre système permet d'avoir une haute résolution temporelle de suivi, et de détecter des petits changements.

1.2.5.2. L'appartenance de la trajectoire à une zone bien définie :

L'analyse de la trajectoire du mobile inclut l'étude de la présence ou non de l'animal dans une zone prédéfinie, ceci permettra de définir la fréquence d'entrée dans des zones prédéfinie, ainsi que la durée de cette présence.

Pour cela, nous avons développé des algorithmes permettant au logiciel de décider géométriquement de la présence de l'animal dans les zones d'étude, une étape très importante dans l'acquisition des paramètres d'observation), avant de traiter l'algorithme développé, nous proposons d'étudier les algorithmes utilisées dans de situations géométriques similaires :

a- Algorithme de la somme angulaire :

Une des solution proposée consiste à calculer la somme des angles sous lesquelles nous regardons tous les points du triangle à partir du point testé; Si cette somme

est égale à 2π , le point est à l'intérieur, si elle est égale à 0 alors le point est à l'extérieur

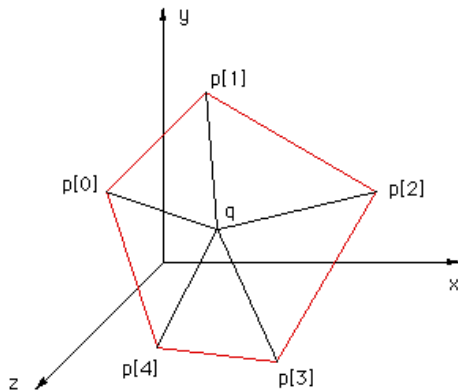


Fig 54. : *Illustration de l'algorithme de la somme angulaire*

```
typedef struct {
    int h,v;
} Point;

int InsidePolygon(Point *polygon,int n,Point p)
{
    int i;
    double angle=0;
    Point p1,p2;

    for (i=0;i<n;i++) {
        p1.h = polygon[i].h - p.h;
        p1.v = polygon[i].v - p.v;
        p2.h = polygon[(i+1)%n].h - p.h;
        p2.v = polygon[(i+1)%n].v - p.v;
        angle += Angle2D(p1.h,p1.v,p2.h,p2.v);
    }

    if (ABS(angle) < PI)
        return(FALSE);
    else
        return(TRUE);
}

/*
    Retourne l'angle entre deux vecteurs dans un plan
    L'angle est calculée entre le vecteur 1 et le vecteur 2,
    positive dans le sens antihoraire
    le résultat est compris entre -pi -> pi
*/
```

```

double Angle2D(double x1, double y1, double x2, double y2)
{
    double dtheta, theta1, theta2;

    theta1 = atan2(y1, x1);
    theta2 = atan2(y2, x2);
    dtheta = theta2 - theta1;
    while (dtheta > PI)
        dtheta -= TWOPI;
    while (dtheta < -PI)
        dtheta += TWOPI;

    return(dtheta);
}

```

b- Algorithme du « chemin » :

Une autre solution qui suppose que le polygone est convexe, on peut considérer ce polygone comme un « chemin », le point testé est à l'intérieur s'il est toujours du même côté de tous les segments de ce chemin.

Un segment donné entre P0 (x0,y0) et P1 (x1,y1), un autre point P (x,y) a la relation suivante avec le segment.

Calculez

$$(y - y_0)(x_1 - x_0) - (x - x_0)(y_1 - y_0) \quad (7)$$

si l'expression est inférieure à 0, P est à la droite, si elle est supérieure à 0, le point P est à sa droite d segment, elle est égale à 0, le point appartient au segment.

c- Algorithme pair/impair :

Considérons un polygone constitué par N points (x_i,y_i), où i = 1...N. Le dernier point (x_N,y_N) est supposé être identique au premier point (x₀,y₀), ainsi le polygone est fermé. Pour déterminer le statut du point (x_p,y_p) considérons un rayon horizontal prenant origine en (x_p,y_p) et se dirigeant vers la droite. Si le nombre de fois ce rayon intersecte les segments du polygone, est pair alors le point est à l'extérieur du polygone, tandis que si le nombre des intersections est impair alors le point (x_p,y_p) est à l'intérieur du polygone. Cette figure illustre ces différents cas :

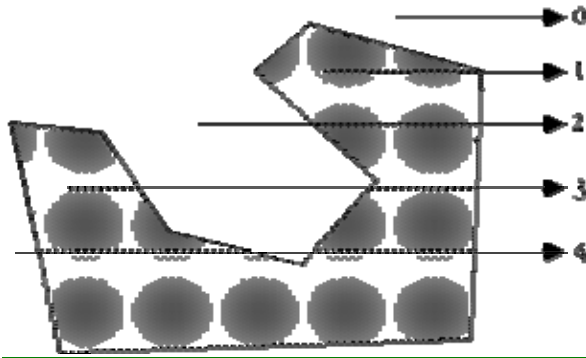


Fig 55. : *Illustration de l'algorithme pair / impaire (les chiffres correspondent aux nombres d'intersections avec les segments du polygones)*

Le seul astuce ce qui arrive quand le rayon coïncide avec un des segments du polygone. Les différentes possibilité sont illustrées dans ce qui suit /

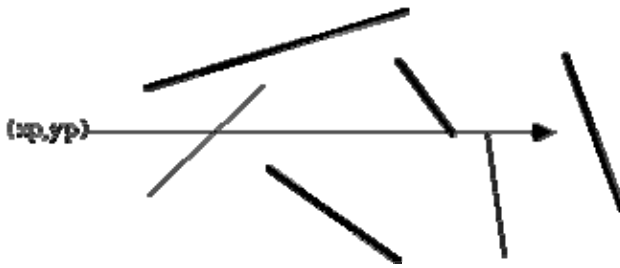


Fig 56. : *Illustration du traitement de quelque cas particuliers par l'algorithme pair / impaire*

Lors des calculs, les lignes en gras n'ont pas d'intersections valides avec le rayon, l'intersection des autres lignes est prise en considération lors du comptage.

Notez aussi que cet algorithme marche bien même avec les polygones qui possèdent des trous comme illustré dans le schéma suivant :

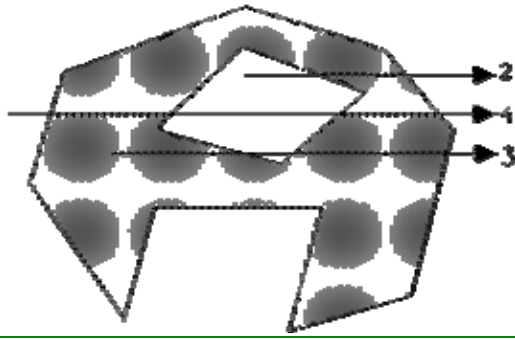


Fig 57. : *Illustration de l'algorithme pair / impair dans des polygones qui présentent des cavités internes*

Les routine suivant écrites en C retournent **INSIDE** ou **OUTSIDE** indiquant ainsi le statut du point **P** par rapport au polygone avec **N** points.

```
#define MIN(x,y) (x < y ? x : y)
#define MAX(x,y) (x > y ? x : y)
#define INSIDE 0
#define OUTSIDE 1

typedef struct {
    double x,y;
} Point;

int InsidePolygon(Point *polygon,int N,Point p)
{
    int counter = 0;
    int i;
    double xinters;
    Point p1,p2;

    p1 = polygon[0];
    for (i=1;i<=N;i++) {
        p2 = polygon[i % N];
        if (p.y > MIN(p1.y,p2.y)) {
            if (p.y <= MAX(p1.y,p2.y)) {
                if (p.x <= MAX(p1.x,p2.x)) {
                    if (p1.y != p2.y) {
                        xinters = (p.y-p1.y)*(p2.x-p1.x)/(p2.y-p1.y)+p1.x;
                        if (p1.x == p2.x || p.x <= xinters)
                            counter++;
                    }
                }
            }
        }
        p1 = p2;
    }
    if (counter % 2 == 0)
        return OUTSIDE;
    else
        return INSIDE;
}
```

```

if (counter % 2 == 0)
    return(OUTSIDE);
else
    return(INSIDE);
}

```

Nous avons optimisé ce code dans la séquence suivante, il retourne **true** si le point est à l'intérieur, sinon il retourne **false**, des valeurs booléens qu'on peut tester facilement dans les fonctions d'appel.

```

bool npoly(int npol, int *xp, int *yp, int x, int y)
{
    int i, j;
    bool c = false;
    for (i = 1, j = npol-1; i < npol; j = i++) {
        if (((yp[i] <= y) && (y < yp[j])) ||
            ((yp[j] <= y) && (y < yp[i])) &&
            (x < (xp[j] - xp[i]) * (y - yp[i]) / (yp[j] - yp[i])
+ xp[i]))
            c = !c;
    }
    return c;
}

```

Dans notre application on a adopté ce dernier algorithme parce qu'il permet de prévoir tous les cas complexes de la construction géométrique

II. Le contrôle expérimental

2.1. Démarrage et fin de l'expérience

Dans BehavTrack, le contrôle de démarrage et de fin de session peut se faire par quatre méthodes :

Par touche de clavier : pour les tests simples, et donc le démarrage ou la fin de la session n'a aucune caractéristique expérimentale spécifique.

Par définition de zone : pour les tests qui démarrent ou qui finissent dans une zone particulière. Par exemple dans le test de labyrinthe aquatique (water maze), le test se termine lorsque l'animal monte sur la plate-forme.

Par bouton connecté au port parallèle du PC : pour les tests, où lors du démarrage ou de la fin de session le manipulateur se trouve loin du clavier.

Par écoulement de temps de session : presque pour la plupart des tests comportementaux, qui s'exécutent jusqu'à l'écoulement du temps de session prédéfini auparavant dans les paramètres expérimentaux.

2.2. Calibration et paramètres du test

Cette interface permet de représenter les différentes zones d'intérêts, chaque configuration peut être enregistrée pour une utilisation ultérieure. Une saisie intelligente permet de transformer l'échelle entre les distances réelles et les distances sur les images, cette échelle servira pour transformer les coordonnées et les distances dans l'étape du suivi.

Les animaux peuvent être observés dans différentes sortes d'environnements expérimentaux, incluant :

- Le champ ouvert (open field).
- Les labyrinthes : en croix surélevée, aquatique dite de Morris, en Y, en T, en E, radial...

Mise en forme : Puces et numéros

- Les boîtes de préférence de place...

De plus, plusieurs arènes peuvent être observées simultanément avec la même caméra

2.3. Visualisation du suivi

L'interface de BehavTrack est divisée en quatre parties :

Le moniteur, qui permet une visualisation directe de l'acquisition vidéo, en temps réel (25 images par seconde en PAL, et 30 images par seconde en NSTC).

La fenêtre du suivi, une fenêtre qui permet de suivre la trace de l'animal, par rapport aux zones d'intérêt prédéfinies dans la partie calibration. Une trajectoire ainsi définie permet de suivre l'animal à la trace.

Tableau des événements comportant le nombre d'entrées et les durées passées dans les zones d'intérêt prédéfinies

Partie des commandes, elle contient des boutons qui permettent à l'opérateur de piloter l'expérience (Démarrage, arrêt, pause, saisie événementielle...).

2.4. Saisie événementielle assistée par clavier

En plus des événements enregistrés automatiquement par la détection vidéo, certains paramètres non décelables par l'analyse vidéo peuvent être enregistrés par clavier en parallèle (stéréotypie), cette possibilité élargit énormément l'utilisation intégrée du système proposé dans cette étude.

III. Analyse de résultats :

3.1. Données cinétiques de la trajectoire :

Un des fichiers résultant de l'acquisition est un fichier des données trajectoire d'extension .trj, il comporte les données sous forme de tableau comportant trois colonnes, la première contient le temps, la seconde et la troisième l'abscisse et l'ordonnée de la trajectoire.

Ce type de fichier servira aussi pour retracer la trajectoire de l'animal, une nouvelle technique adoptée pour permettre de retracer l'expérience dans une nouvelle configuration de zones d'intérêt et de paramètres à prendre en considération. Cette technique permettra d'éviter de reprendre l'expérience si l'on souhaite suivre l'animal dans une configuration non définie auparavant.

3.2. Données cinématiques et événementielles

Les données de la trajectoire peuvent aussi être classées et échantillonnées par rapport aux zones d'intérêt prédéfinies dans la calibration, ainsi des paramètres tels que le nombre et la durée des visites, vitesse, orientation peuvent être quantifiées et enregistrées suivant des classes temporelles ou en cumul dans un fichier d'analyse d'extension .dat.

En exemple de ce type d'analyse, on peut détailler une étude comportementale utilisant le labyrinthe en croix surélevée comme plate

forme, les paramètres que l'on peut déduire de l'étude de la trajectoire sont :

- Le temps passé, le nombre de visites et la distance parcourue dans chaque bras (ouvert, fermé et le centre), ainsi que le total des entrées dans tous les bras.
- Le pourcentage des visites dans les bras ouverts et dans les bras fermés.
- Le pourcentage du temps passé dans les bras ouverts et dans les bras fermés.
- Le total du temps et la distance totale traversée dans le labyrinthe.
- La latence pour pénétrer dans les bras ouverts et dans tous les bras.

Mise en forme : Pucés e
numéros

3.3. Dessin topologique du suivi

La trajectoire totale cumulée tout au long de la session du test est stockée sous format image (bitmap). La comparaison et l'analyse de plusieurs topologies permet d'identifier l'action comportementale par rapport aux zones visitées.

3.4. Ré analyse des données cinétiques de la trajectoire

Dans cette application, les données cinétiques de la trajectoire de l'animal, peuvent être analysées de nouveau dans de nouvelles configurations :

changement de zones d'intérêt (nouvelles zones ou redistribution de ces zones), un nouveau fichier de résultats sous formes de données cinématiques et événementielles est créé. Cette option permet de réexploiter les données sans nécessiter la reprise d'une expérimentation.

IV. Conclusions

Nous avons décrits dans ce chapitre, l'ensemble des techniques de traitement d'images qui nous ont permis d'apporter de nettes améliorations à notre système de suivi par vidéo. Bien entendu, il existe d'autres techniques plus performantes et plus précises, traitant notamment la problématique du suivi du mobile dans les séquences vidéo, mais elles n'ont pas été retenues à cause de leur coût élevé, en temps de calcul (la première contrainte était de mettre au point un système temps réel en acquisition et en traitement d'image) et en exigence matérielle (le logiciel conçu doit être capable de tourner sur de simples ordinateurs, et non pas sur des stations dédiées aux traitements graphiques). Mais les techniques utilisées sont moins coûteuses en temps, et permettent d'apporter une résolution suffisante pour les domaines de suivi pour lesquels ce système a été conçu.

Notre système représente une autre vision, sur la quantification du comportement animal ; il facilite l'interprétation des résultats cinétiques, cinématiques et événementiels par une analyse comportementale plus poussée, ce qui aide à développer des modèles et des paradigmes expérimentaux.

Notre laboratoire œuvre pour améliorer encore ce paradigme expérimental par l'intégration d'autres techniques de traitement d'image plus élaborées, notamment en stéréovision, et en multiplication de suivi par la méthode dite « mosaïc », pour augmenter encore la résolution spatiale.

Chapitre 4

Modélisation mathématique de l'activité locomotrice spontanée

La modélisation des troubles psychiques, et des pathologies neurologiques passe nécessairement par une étude comportementale et cognitive, qui consiste à relever les différents paramètres qui corrélerent avec les mécanismes neuronaux sous jacents. Parmi ces paramètres, l'activité locomotrice joue un rôle primordial et reflète clairement l'état physiologique interne de l'organisme.

Cet article propose une nouvelle méthodologie analytique pour l'analyse de l'activité locomotrice spontanée, qui se base sur le développement du modèle mathématique de la cinétique motrice dans un environnement nouveau, et sous différents traitements. Cette étude cinétique a permis l'établissement de nouveaux paramètres dont la description a rendu possible l'élaboration de liens entre les changements de l'activité locomotrice et différents phénomènes physiologiques et neuropsychopharmacologiques

Sommaire du chapitre 4

Modélisation mathématique de l'activité locomotrice spontanée

I. Les démarches de la modélisation

1.1. Elaboration du modèle mathématique

1.2. Théorie de l'éveil et de stimulation optimale

1.3. Modélisation mathématique

II. Validation du nouveau modèle mathématiques

2.1. Matériels et méthodes

2.1.1. Doses et voie d'administration de la nicotine

2.1.2. Mesure de la sensibilisation locomotrice

2.1.3. Etude longitudinale et analyses statistiques :

2.1.4. Modèles mathématiques et analytiques de l'activité locomotrice :

a. Evolution du profil cinétique lors d'une courte session :

b. Evolution du profil cinétique à long terme :

2.2. Résultats

2.2.1. Approche classique de l'analyse de l'activité locomotrice

2.2.2. Approche cinétique de l'activité locomotrice :

III. Conclusion

Dans ce chapitre, on se propose de développer une nouvelle méthode d'analyse de l'activité locomotrice spontanée par une modélisation mathématique de sa cinétique. L'utilisation de cette technique contribuera à la compréhension des effets des molécules et de leurs substrats neuronaux (Mccrea 1998). Avec un design expérimental adéquat et une prise en compte des facteurs complexes qui affectent ce comportement, les études de l'activité locomotrice spontanée peuvent fournir une source riche en données liées aux problèmes de la psychopharmacologie fondamentale (Nagel et coll. 2003 ; Koetzner et Woods 2002 ; Centonze et coll. 2003) et clinique (Hitzemann 2000). Les circuits neuronaux qui interviennent dans les différents aspects de la locomotion utilisent des neurotransmetteurs affectés par les drogues et les médicaments comme les neuroleptiques, les benzodiazépines, les opiacés et les psychostimulants (Drouin et coll. 20025 ; Thiel et coll. 2001 ; Söderpalm et coll. 1999 ; Wallace et coll. 1996).

Les changements dans ces comportements peuvent avoir d'importantes conséquences sur des paradigmes qui étudient des processus plus spécifiques, comme l'apprentissage, la mémoire, la récompense, ou l'anxiété (Zhuang et coll. 2001).

Du point de vue méthodologique, Les méthodes de quantification de l'activité locomotrice spontanée se répartissent entre des méthodes observationnelles et d'autres automatisées.

Cependant, si le but principale est de collecter le maximum d'informations possibles sur la manière avec laquelle une drogue / médicament, lésion ou pathologie affectent le profil complet du comportement moteur, il serait plus adéquat de développer des méthodes analytiques plus poussées, qui déchiffre tous les aspects de la locomotion. Notre étude apporte une autre facette analytique, qui se base cette fois ci sur une modélisation de la cinétique de l'activité locomotrice, qui permet de mettre au point de nouveaux indices mathématiques qui décrivent l'activité locomotrice spontanée. Cette nouvelles méthodologie sera valider par une étude sur la sensibilisation locomotrice suite à la nicotine à 0,4 mg/kg/jour entre les rats males et femelles.

En effet, les études sur des modèles animaux montrent des différences sexuelles dans la sensibilité aux effets de la nicotine. Les rats femelles sont moins sensibles que les rats males à ces effets dans les tests de la discrimination des stimuli (Schechter et Rosecrans 1971), les souris femelles sont aussi moins sensibles à la suppression de l'activité induite par la nicotine dans le labyrinthe en Y (Hatchell et collins 1980). Inversement, les rats femelles sont plus sensibles aux effets de la nicotine sur le comportement dit (prepulse inhibition) (Faraday et coll. 1999), et sur la consommation alimentaire (Grunberg et coll. 1984).

De plus, la sensibilisation locomotrice induite par la nicotine est plus grande chez les rats femelles après administration chronique de la nicotine si celle-ci est injectée par voie intraveineuse (Booze et coll. 1999), alors que cette différence n'est pas observée lorsque l'administration est sous-cutanée (Kanyt et coll. 1999),

chose qui semble curieuse sachant que la dose de nicotine une fois arrivée dans le sang exerce son effet indépendamment de la voie par laquelle elle a été administrée.

Ces données de la littérature nous ont conduit à mettre au point un nouveau modèle analytique pré établi de l'activité locomotrice, afin d'interpréter les différences males femelles en se basant sur une nouvelle approche qui utilise des paramètres cinétiques de l'activité locomotrice exprimant l'habituatation, et les valeurs maximales de vitesse de décroissance de l'activité locomotrice.

I. Les démarches de la modélisation

Les démarches de modélisation sont appliquées dans des contextes très divers, un modèle peut être défini comme une abstraction mathématique dont le but est de représenter au mieux une réalité vue à travers un système. L'objectif étant de mieux étudier ainsi le système considéré et de mieux prévoir (simuler) son comportement face à différents paramètres.

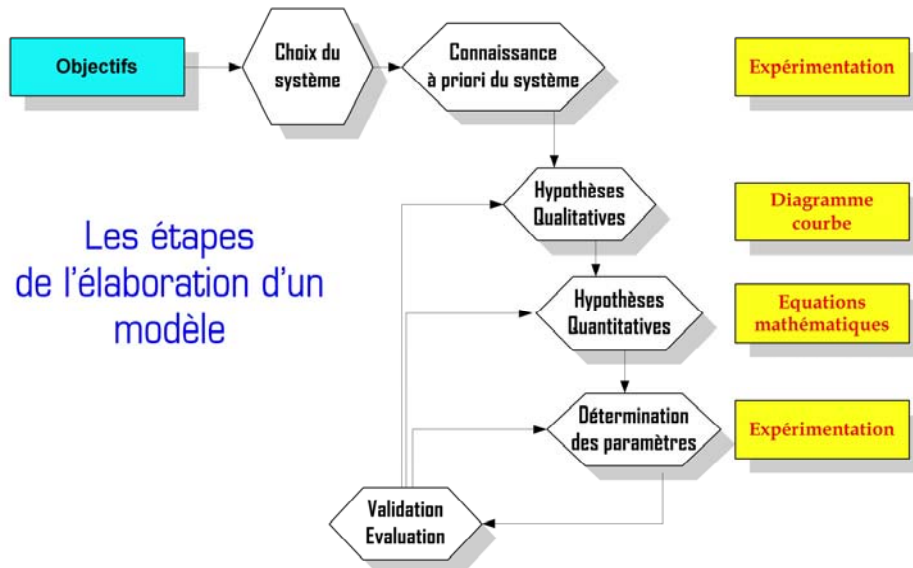


Fig.58 : les étapes de l'élaboration d'un modèle

1.1. Elaboration du modèle mathématique

Parthasarthy a écrit dans son éditorial dans Nature : « Généralement les chercheurs en neurosciences informatiques sont classés en trois catégories : Les premiers cherchent à développer des modèles analytiques : Mathématiques et informatiques du système nerveux. Soit au niveau du neurone, soit sur un réseau de neurones. Les seconds inventent des outils pour établir les meilleures façons d'analyser les données expérimentales. Le troisième groupe étudie le design

expérimentales par le développement des jeux sophistiqués de stimuli pour tester les différentes réponses neuronales » (Parthasarthy 2002).

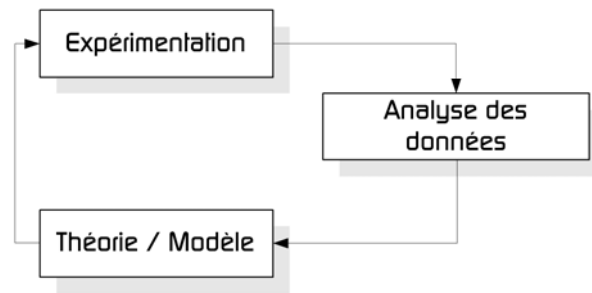


Fig 59 : *les principales étapes de la conception du modèle mathématiques*

Ainsi, l'élaboration du modèle mathématique qui simule l'évolution cinétique de l'activité locomotrice spontanée, sera un meilleur outil pour analyser les données expérimentales. Cette conception analytique trouve ses bases théoriques dans une théorie pertinente qui explique et interprète, les bases biologiques et comportementales de l'activité locomotrice spontanée, cette théorie s'appelle la théorie de l'éveil et la stimulation optimale.

1.2. Théorie de l'éveil et de stimulation optimale

Le développement de la théorie d'éveil et le concept de stimulation optimale a contribué à notre compréhension du comportement moteur spontané. Ces modèles essayent d'interpréter le comportement en termes d'un état d'éveil dynamique de l'organisme, produit par les différents niveaux d'intensité des stimuli intéroceptifs et extéroceptifs (Hebb 1995 ; Leuba 1995).

Face à cet état, les animaux s'efforcent à réaliser un niveau optimal d'éveil pour exécuter les tâches avec une efficacité maximale, ainsi le comportement suit une fonction en forme de U inversée déterminée par "l'impact de stimulus". Hebb (Hebb 1995) a aussi proposé que les incréments dans le niveau d'éveil jusqu'à un point de stimulation optimale aient été associés à un affect positif, expliquant ainsi la tendance des animaux à chercher des stimulations diverses (et peut

expliquer le conditionnement de réponses appétitives). Ces idées ont formé une importante base conceptuelle pour des notions présentes du rôle de la montée aux systèmes monoamine dans le comportement. Welker (Welker 1959) a montré que l'activité était beaucoup plus haute dans un environnement nouveau quand les rats n'avaient aucune voie d'évasion.

1.3. Modélisation mathématique

Le profile cinétique qu'on peut conclure de ces différentes constations théoriques impose :

- Une activité maximale au départ, liée à un état maximal d'éveil.
- Une diminution de l'activité, proportionnelle aux scores réalisés.

Mise en forme : Pucés e
numéros

Si on note par S le score réalisé de l'activité locomotrice, λ la diminution de l'activité en fonction du temps, t le temps, l'expression mathématique donne :

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda \cdot S$$

d'où : $\frac{dS}{S} = -\lambda \cdot dt$

En intégrant : $\int \frac{dS}{S} = -\lambda \cdot \int dt$. On obtient :

$\ln(S) = -\lambda \cdot t + C$ avec C une constante d'intégration. En élevant à l'exponentielle :

$$S(t) = S_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

Ce modèle analytique nous renseigne sur le profile cinétique de l'évolution de l'activité locomotrice, grâce à ces deux paramètres :

- S_0 qui exprime l'activité initiale, et de là un haut état d'éveil provoqué par le premier contact avec l'environnement, l'animal dans ce cas explore cet environnement, pour voir si cette environnement a été déjà visiter ou pas, un principe très utilisé dans le screening de l'effet de certains molécules sur la mémoire, et reflète aussi le taux d'exploration chez l'animal.
- λ qui exprime la vitesse avec laquelle l'activité locomotrice décroît, il exprime la diminution de la motivation d'explorer le milieu, ainsi que la décroissance du niveau de l'éveil chez l'animal, puisqu'il a réussi à déchiffrer la plupart des stimuli environnementaux. Ce paramètre est d'une grande utilité surtout pour les phénomènes biologiques qui s'installent dans le long terme (sensibilisation aux drogues), et pour examiner certains effets anxiolytiques.

II. Validation du nouveau modèle mathématiques

Malgré les différentes stratégies pour l'arrêt du tabac, la dépendance tabagique reste un risque majeur de santé publique. La responsabilité de la nicotine dans cette dépendance tabagique a été largement mise en évidence. L'OMS a estimé à 1,1 milliard le nombre de fumeurs, soit le tiers de la population mondiale âgée de 15 ans et plus (OMS 1997). Sur ce nombre, 700 millions d'hommes et 100 millions de femmes vivent dans les pays en développement où 47 % d'hommes et 7 % de femmes fument. Dans les pays industrialisés, le nombre des fumeurs est de 200 millions et celui des fumeuses de 100 millions, soit un taux de prévalence de 42 % et de 24 % respectivement.

Cependant les stratégies dites de substitution sont moins efficaces chez les femmes que chez les hommes. Il y a plusieurs causes potentielles dans ce décalage thérapeutiques chez les femmes. Ces différences sexuelles vis-à-vis de la dépendance tabagique peuvent être explicitées par des différences de sensibilité biologique envers l'administration chronique de la nicotine.

2.1. Matériels et méthodes

Des rats males et femelles de souche Sprague Dawley (180-220 g) sont placés dans des cages individuelles avec accès libre à l'alimentation et à l'eau, sous un cycle lumière / obscurité de 8h00 à 20h00. Les animaux sont répartis en quatre groupes (n = 11) : males salins, males nicotinés, femelles salines et femelles nicotinées.

2.1.1. Doses et voie d'administration de la nicotine

La nicotine est dissoute dans de l'eau physiologique (0.9% de chlorure de sodium). Toutes les injections en mode sous-cutanée sont administrées en une dose de 0.4 mg/kg/jour de nicotine.

2.1.2. Mesure de la sensibilisation locomotrice

La sensibilisation locomotrice à la nicotine est mesurée dans des corridors circulaires (largeur : 12 cm, circonférence : 170 cm, hauteur : 50 cm). Quatre faisceaux infrarouges disposés à 90° les uns des autres, à 2 cm du sol, traversent le couloir circulaire. L'interruption de ces faisceaux est enregistrée par un système automatisé contrôlé par ordinateur. L'activité locomotrice est enregistrée par périodes de 10 minutes sur une durée de 60 min.

2.1.3. Etude longitudinale et analyses statistiques

Les mesures expérimentales ont été réalisées chez tous les animaux à l'aide d'une étude longitudinale. Chaque mesure a été réalisée quotidiennement en même temps chez le groupe salin et le groupe nicotiné durant 60 jours.

Les comparaisons entre les groupes (inter-groupes) et au sein d'un groupe (intra-groupe) ont été réalisées à l'aide d'analyses de la variance (ANOVA) pour chaque paramètre mesuré. En cas de différences significatives, ces analyses ont été suivies d'une analyse « post-hoc » : le test de Newman-Keuls.

Pour la validation du modèle, on a utilisé deux coefficients de corrélation avec le temps :

Le coefficient de corrélation de Spearman (corrélation de rangs) pour les échelles ordinales :

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n (X - Y)^2}{n^3 - n}$$

Et le coefficient Kappa (tau de Kendall) pour les échelles quantitatives :

$$k = \frac{(O - C)}{(1 - C)}$$

2.1.4. Modèles mathématiques et analytiques de l'activité locomotrice

a. Evolution du profil cinétique lors d'une courte session

L'élaboration du modèle mathématique qui simule l'évolution cinétique de l'activité locomotrice spontanée, sera un meilleur outil pour analyser les données expérimentales. Cette conception analytique trouve ses bases théoriques dans une théorie pertinente qui explique et interprète, les bases biologiques et comportementales de l'activité locomotrice spontanée, cette théorie s'appelle la théorie de l'éveil et la stimulation optimale.

b. Evolution du profil cinétique à long terme

Le modèle suivant exprime l'évolution du paramètre λ , issus du premier modèle évalué pendant des sessions quotidiennes, sur une longue période.

La théorie de la neuroadaptation exprime bien la réaction du cerveau à des traitements chroniques, l'expression directe sur l'activité locomotrice, se caractérise par des influences directes sur sa manière de décroître.

Comme toute cinétique qui atteint une valeur constante, cette évolution peut être modelée par une loi mathématique du type :

$$\lambda(t) = \frac{p_1 \cdot t}{p_2 + t}$$

Dans cette loi p_1 représente la valeur du plateau atteint, ici elle coïncide avec la vitesse maximale de décroissance λ_{\max} , terme qui en pharmacodynamie exprime la saturation du phénomène, et en neurobiologie, une adaptation totale avec la nouvelle situation comportementale. p_2 mesure l'installation d'un phénomène comportementale à long terme (habituation, sensibilisation), il correspond au temps mis pour atteindre $\frac{\lambda_{\max}}{2}$. De là $2p_2$ peut quantifier le temps d'habituation de

l'animal dans la nouvelle situation. On note par L ce paramètre et l'expression de $\lambda(t)$ devient :

$$\lambda(t) = \frac{\lambda_{\max} \cdot t}{L + t}$$

La modélisation consiste à déterminer les indices mathématiques S_o et λ à partir des données expérimentales, par itération :

On pose :
$$\rho(t) = \frac{1}{\lambda(t)}$$

Alors :

$$\rho(t) = \frac{t + L}{\lambda_{\max} \cdot t}$$

$$\rho(t) = \frac{1}{\lambda_{\max}} + \frac{L}{\lambda_{\max} \cdot t}$$

$$\sum_N \rho(t) = \sum_N \frac{1}{\lambda_{\max}} + \sum_N \frac{L}{\lambda_{\max} \cdot t}$$

$$\sum_N \rho(t) = \frac{N}{\lambda_{\max}} + \frac{L}{\lambda_{\max}} \cdot \sum_N \frac{1}{t}$$

$$\sum_N \rho(t) = \frac{N}{\lambda_{\max}} + \frac{N \cdot L}{\lambda_{\max}} \cdot \overline{\left(\frac{1}{t}\right)}$$

$$\frac{\sum_N \rho(t)}{N} = \frac{1}{\lambda_{\max}} + \frac{L}{\lambda_{\max}} \cdot \overline{\left(\frac{1}{t}\right)}$$

$$\overline{\rho(t)} = \frac{1}{\lambda_{\max}} + \frac{L}{\lambda_{\max}} \cdot \overline{\left(\frac{1}{t}\right)}$$

$$\lambda_{\max} \cdot \overline{\rho(t)} = 1 + L \cdot \overline{\left(\frac{1}{t}\right)}$$

d'où la relation entre λ_{\max} et L . Par itération, on peut calculer ces deux indices.

Les premières corrélations de ce modèle, on permet d'avoir de bons résultats, dans cette étude, la corrélation entre ce modèle mathématique et les données expérimentales est très nette. On a utilisé deux coefficients de corrélation (Le coefficient de Spearman et le coefficient de Kendall) pour bien valider cette corrélation de la cinétique avec le temps.

2.2. Résultats

2.2.1. Approche classique de l'analyse de l'activité locomotrice

L'approche classique de l'activité locomotrice consiste à comparer les scores d'activité locomotrice réalisés par les lots nicotinés et salins dans les deux sexes (voir figure. 60 p.188). Les différences male/femelle, l'interaction sexe x traitement et l'interaction sexe x traitement x temps, dans cette approche, ne sont pas significatifs (voir tableau 8 p.188), ce qui confirme les travaux de Kanyt (Kanyt et coll. 1999). Par contre, il y a une différence significative entre les traitements salins et nicotinés, et les males et les femelles n'évoluent pas de la même façon (voir tableau 8 p.188).

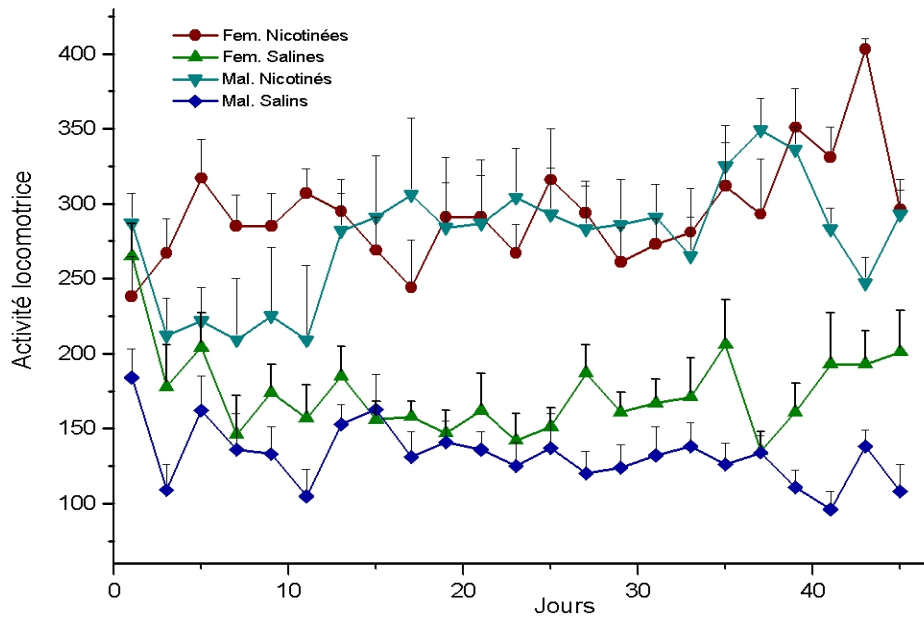


Figure 60 : *Suivi de l'activité locomotrice durant 45 jours de sensibilisation chronique à la nicotine, exprimé en moyenne activité \pm SEM.*

<i><u>Effet</u></i>	<i><u>F</u></i>	<i><u>p</u></i>
<u>Sexe</u>	$F_{1,38} = 1.897$	<u>NS</u>
<u>Traitement</u>	$F_{1,38} = 38.275$	$p < 0.001$
<u>Temps</u>	$F_{44,1672} = 2.122$	$p < 0.001$
<u>Sexe x Traitement</u>	$F_{1,38} = 0.373$	<u>NS</u>
<u>Sexe x Temps</u>	$F_{44,1672} = 2.01$	$p < 0.001$
<u>Traitement x Temps</u>	$F_{44,1672} = 2.092$	$p < 0.001$
<u>Sexe x Traitement x Temps</u>	$F_{44,1672} = 1.229$	<u>NS</u>

Tableau 8: *Analyse statistique globale*

Une étude annexe, analysant le total des scores d'activité locomotrice enregistrés durant les 45 jours de sensibilisation locomotrice (voir figure 61 p.189), a permis de montrer une nette différence dans l'interaction entre le traitement (salin / nicotiné) et le sexe (male / femelle) (voir tableau 9 p.189).

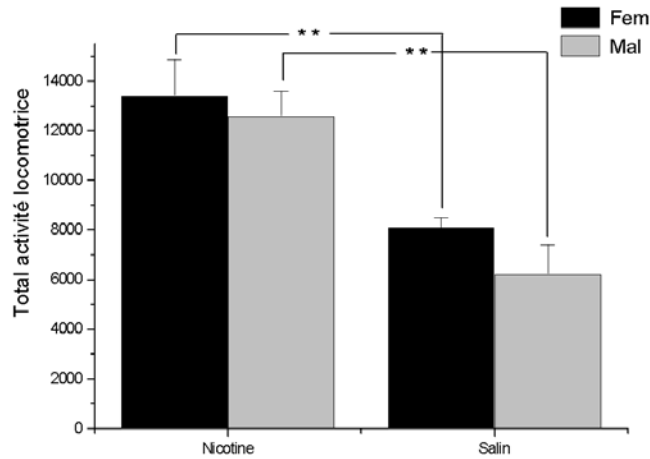


Figure 61 : *Graphe du total activité locomotrice ± SEM.*

<i><u>Effet</u></i>	<i><u>F</u></i>	<i><u>p</u></i>
<u>Sexe</u>	$F_{1,38} = 2.073$	<u>NS</u>
<u>Traitement</u>	$F_{1,38} = 0.326$	<u>NS</u>
<u>Sexe x Traitement</u>	$F_{1,38} = 39.487$	$p < 0.001$

Tableau 9 : *Analyse statistique globale.*

2.2.2. Approche cinétique de l'activité locomotrice

Grâce à cette nouvelle approche basée cette fois-ci, sur un modèle analytique qui permet de suivre des paramètres cinétiques de la sensibilisation locomotrice, comme la vitesse de décroissance de l'activité locomotrice, des différences

significatives ont été observées. En effet, le paramètre λ_{\max} qui exprime la valeur maximale de la vitesse de décroissance de l'activité locomotrice, diffère nettement entre les quatre groupes avec un écart males salin / males nicotinés très réduit et un écart femelles salines / femelles nicotinées important. Le second paramètre L, qui exprime l'habitude, est identique chez les males salins et nicotinés, alors qu'il existe une différence en valeur entre les femelles salines et nicotinées.

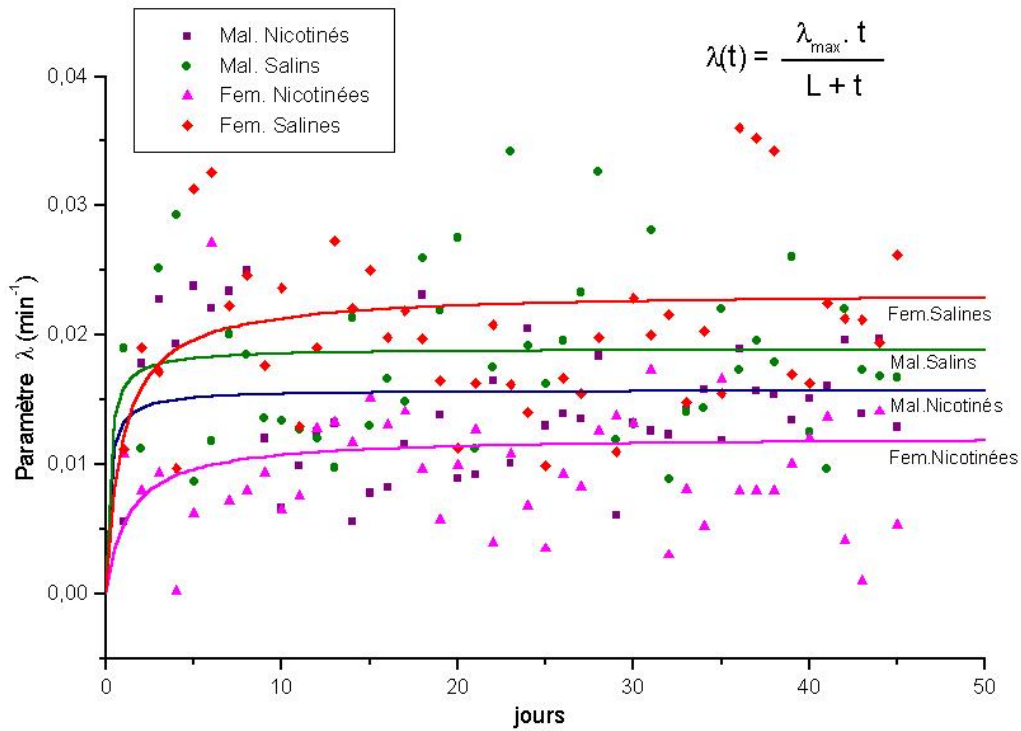


Figure 62 : suivi du paramètres λ du modèle mathématique durant les 45 jours de sensibilisation à la nicotine.

	<u>N</u>	<u>Spearman</u> <u>R</u>	<u>t(N-2)</u>	<u>p</u>
<u>Fem Nicotinées OBS & Fem.Nicotinées EXP</u>	<u>60</u>	<u>0,3056</u>	<u>2,4443</u>	<u>0,0176</u>
<u>Fem Salines OBS & Fem.Salines EXP</u>	<u>60</u>	<u>0,3898</u>	<u>3,2235</u>	<u>0,0021</u>
<u>Mal. Nicotinés OBS & Mal. Nicotinés EXP</u>	<u>60</u>	<u>0,2509</u>	<u>1,9741</u>	<u>0,0431</u>
<u>Mal. Salins OBS & Mal. Salins EXP</u>	<u>60</u>	<u>0,2291</u>	<u>1,7923</u>	<u>0,0487</u>

Tableau 10 : *Statistiques de corrélation (coefficient de spearman) entre le modèle mathématique de la cinétique et les données expérimentales.*

	<u>N</u>	<u>Kendall</u> <u>tau</u>	<u>Z</u>	<u>p</u>
<u>Fem Nicotinées OBS & Fem.Nicotinées EXP</u>	<u>60</u>	<u>0,2087</u>	<u>2,3564</u>	<u>0,018</u>
<u>Fem Salines OBS & Fem.Salines EXP</u>	<u>60</u>	<u>0,2757</u>	<u>3,1122</u>	<u>0,0018</u>
<u>Mal. Nicotinés OBS & Mal. Nicotinés EXP</u>	<u>60</u>	<u>0,2314</u>	<u>2,6123</u>	<u>0,009</u>
<u>Mal. Salins OBS & Mal. Salins EXP</u>	<u>60</u>	<u>0,1681</u>	<u>1,898</u>	<u>0,047</u>

Tableau 11 : *Statistiques de corrélation (coefficient tau de Kendall) entre le modèle mathématique de la cinétique et les données expérimentales*

Les tableaux 10 et 11 (p.191) montrent la corrélation du modèle mathématique avec le temps est très significative dans les quatre cas : les femelles nicotinées, les femelles salines, les males nicotinés et les males salins, ce qui donne une grande validité pour notre modèle. Le tableau 11 (p.191), donne les résultats de cet ajustement. En effet, les différences entre sexe sont clairement significatives, les vitesses maximales diffèrent entre les quatre groupes, cet indice corrèle avec des

bases biologiques différentes entre male et femelle, d'autre part l'indice de l'habitation est très différent entre les deux sexe, il permet en outre de déceler l'effet de la sensibilisation à la nicotine chez les femelles, mais pas chez les males.

	<u>Male nicotiné</u>	<u>Male salin</u>	<u>Femelle nicotinée</u>	<u>Femelle saline</u>
λ_{\max}	0.016 ± 0.001	0.019 ± 0.001	0.012 ± 0.001	0.023 ± 0.001
L	0.20 ± 0.05	0.20 ± 0.04	1.3 ± 0.2	0.94 ± 0.06

Tableau 12 : *Paramètres du profil cinétique à long terme de la sensibilisation*
($\lambda_{\max} \pm Std Err$) et ($L \pm Std Err$)

Les résultats des études qui se sont focalisées sur la différence males femelles convergent tous vers le fait que les hormones gonadiques ont des effets incontestables sur les structures cérébrales impliquées dans le circuit de récompense et dans la locomotion, à savoir le noyau accumbens et le striatum (Becker 1999). Grâce à l'approche classique d'analyse de l'activité locomotrice, ces résultats ont pu être confirmés par des expériences consistant en l'administration intraveineuse de nicotine, mais n'ont pu l'être en présence d'une administration sous-cutanée.

La nouvelle approche cinétique de l'activité locomotrice permet de palier cette anomalie et de démontrer cette différence sexuelle, par le biais de comparaison des nouveaux paramètres cinétiques de l'activité locomotrice.

III. Conclusion

Ce nouveau formalisme proposé dans cette étude, fait apparaître de nouveaux paramètres qui décrivent l'activité en terme de vitesse λ , d'activité initiale S_0 , vitesse max λ_{\max} et un terme L qui quantifie l'installation de certains phénomènes comportementales qui se développe à long terme (habituation, sensibilisation). Ainsi la mesure de l'activité locomotrice devient plus informative, et permettra une analyse plus fine de ce comportement, et de là le développement des modèles animaux plus précis pour les phénomènes biologiques et neuropharmacologiques.

La nouvelle approche utilisée dans cette étude a permis d'amplifier le signal biologique de la sensibilisation locomotrice à la nicotine, ainsi elle nous a permis de retrouver la différence mâle femelle dans un modèle où la voie d'administration est sous cutanée, ce qui réconcilie les résultats obtenus par voie intraveineuse.

Les hormones gonadiques représentent le facteur biologique majeur responsable de ces différences sexuelles. Le niveau des hormones sexuelles change durant le cycle ovarien chez la femelle. Plusieurs études ont prouvé que les hormones gonadiques modulent les indices comportementaux et neurochimiques de l'activité dans le striatum et le noyau accumbens et qu'il existe une différence mâle femelle à cet égard (Becker et coll. 1991 ; Becker et Beer 1986 ; Becker et Ramirez 1980 ; Di Paolo et coll. 1981 ; Dluzen et Ramirez 1990 ; Gordon 1980 ; Hruska et Silbergeld 1980 ; Hruska 1988 ; Joyce et coll. 1982 ; Van Hartesveldt et coll. 1989). En effet, il a été reporté par Dluzen et Anderson (Dluzen et Anderson 1997) que le traitement par l'œstrogène des rats femelles ovariectomisés augmente la libération, *in vitro*, de la dopamine induite par la nicotine dans les coupes striatales. Le même effet était observé chez les mâles castrés.

Par ailleurs, une autre preuve pharmacocinétique justifiant cette différence mâle / femelle, se base sur le métabolisme de la nicotine chez les rats. En effet, les rats

males éliminent plus rapidement la nicotine que les rats femelles (Kyerematen et coll. 1988 ; Nwoso et Crooks 1988).

Des résultats plus récents ont avancé d'autres possibilités pour expliquer la différence sexuelle des effets de la nicotine en se basant sur les facteurs pharmacodynamiques. Ils suggèrent que les femelles requièrent une dose plus élevée que les males pour produire une up-régulation des récepteurs nicotiniques (Collins et coll. 1988 ; Koylu et coll. 1997 ; Musachio et coll. 1997), et que les femelles présentent une forte densité des récepteurs nicotiniques lors d'une exposition chronique à la nicotine (Koylu et coll. 1997). Ces études sont renforcées par le fait que les hormones sexuelles sont des bloqueurs fonctionnels des récepteurs nicotiniques in vivo et in vitro (Damaj 2001).

Tous ces résultats prouvent que les différences male / femelle engendrées par les effets de la nicotine sont d'une importants facteurs à prendre en compte pour développer une meilleure stratégie de prévention et de traitement de la dépendance tabagique. Certaines études montrent d'ailleurs que les femmes trouvent plus de difficultés pour suivre un programme de sevrage que les hommes (Perkins et Donny 1999).

La cinétique de l'activité locomotrice, ainsi développée peut apporter plus de renseignements sur les hormones sexuelles ont évidemment une grande implication dans l'établissement de ces différences. Cependant, il y a trop peu de données connues, concernant les interactions au niveau cellulaire et génomique entre ces hormones et les drogues. Il s'agit là d'un champ d'investigation original et
prometteur.

Conclusion

Les travaux de cette thèse ont concerné la mise au point de deux systèmes automatisés des tests comportementaux et pharmacologiques.

Le premier système relatif à la quantification de l'activité locomotrice des animaux de laboratoire est basé sur les techniques optoélectroniques.

Par rapport à des systèmes similaires, nous avons pu développer un système de mesure de l'activité locomotrice caractérisé par les points forts suivants :

- Des composantes optoélectroniques de technologie évoluée permettant une bonne stabilité électrique et une grande immunité aux bruits à la réception.
- Un signal émetteur modulé en fréquence permettant une bonne émission à longue portée, et une immunité aux bruits (lumière ambiante). L'utilisation minimale en énergie par ce type d'émission (dite en mode pulsée) prolonge la durée de vie des composantes électroniques.
- Des étages électroniques simplifiés et optimisés par l'intégration de nouveaux circuits spécialisés, d'où une réduction de l'impacte des interférences et une simplicité dans l'entretien.
- Un multiplexage astucieux permettant une extensibilité du système, vers un nombre plus important d'animaux suivis.

Mise en forme : Puces et numéros

- Une architecture logicielle adaptée qui inclut le comptage logiciel pour simplifier la tâche du comptage et étendre les possibilités de multiplexage.
- Des nouvelles traitements analytiques (graphiques, statistiques) intègrent la nouvelle architecture logicielle.

Le deuxième système basé sur les techniques de traitement d'image, notamment le seuillage adaptatif optimisé et la maximisation de contraste se caractérise par :

- La stabilité de détection de l'animal dans les séquences vidéo dans une large gamme de conditions expérimentales (lumière diffuse, surfaces réfléchissantes...). La possibilité d'adaptation à certaines conditions expérimentales (étude comportementale en obscurité) par l'intégration d'un projecteur infrarouge.
- L'acquisition et le traitement rapide qui se font à une vitesse de 25 à 30 images par seconde, ceci permet à notre système de fonctionner en temps réel, et par conséquent permet un traitement simultané de l'information expérimentale.
- La localisation fine de l'animal à partir d'une comparaison des images successives d'où une actualisation instantanée de l'image de référence. Ceci élimine aussi les longs changements de contraste qui peuvent affecté l'image de référence.
- La structure logicielle personnalisable et adaptable à tout type de test comportemental (définition des zones d'intérêt), et qui permet en outre la sauvegarde de la cinétique des trajectoires, permettant l'analyse dans toute nouvelle configuration.

Mise en forme : Puces e
numéros

Ce système représente a par ailleurs le grand avantage de gérer différents tests grâce à des configurations pré-établis et personnalisables avec hautes résolutions spatiales et temporelles.

Le savoir-faire que nous avons pu développer dans le domaine de l'électronique et l'informatique appliquées à l'automatisation des tests comportementaux et neuropharmacologiques dans le cadre de cette thèse, nous a permis de mettre au point au sein de notre laboratoire une méthodologie et une technicité complètement maîtrisées, permettant de larges applications comportementales et pharmacologiques.

Nous considérons par ailleurs, en mesure d'exporter ce savoir faire pour une utilisation internationale.

Par la mise au point de ces systèmes d'automatisation de différents tests comportementaux et pharmacologiques, et surtout grâce aux programmes de pilotage permettant une large configuration de traitement et d'analyse des données, nos travaux ont évolué vers la modélisation des profils comportementaux.

Ainsi, nous avons développé un modèle mathématique de la sensibilisation locomotrice induite par le traitement chronique à la nicotine. Cette modélisation mathématique d'une réponse biologique aussi complexe que la sensibilisation nous a permis de dégager des variantes telle que la vitesse de décroissance, indice mathématique stable qui nous a permis de révéler clairement des différences de réactivité entre sexe.

Par cet exemple, il nous a paru plausible de modéliser d'autres profils comportementaux aussi complexe que la sensibilisation à la nicotine.

Notre projet a démarré par un simple souci d'automatiser des tests d'activité locomotrice, par la synergie de compétences diverses faisant

appel à la biologie, la pharmacologie, le comportement, l'électronique, l'informatique et les mathématiques, nous sommes arrivés à la mise au point de nouveaux systèmes capables de rivaliser avec d'autres utilisés à l'échelle internationale.

Les travaux développés dans cette thèse ouvrent de larges perspectives dans le domaine de l'automatisation des tests biologiques et leurs applications.

Liste des Illustrations

Figures

Figure. 1 : Trois éthologistes, ont obtenus le prix Nobel en physiologie:

Figure 2. Schéma descriptif du labyrinthe radial à 8 bras, elle est très utilisée pour l'évaluation de la mémoire spatiale, de référence et de travail.

Figure 3. Schéma descriptif du champ ouvert (Open Field), il est très utilisé pour l'évaluation de l'activité locomotrice, l'anxiété et de l'exploration (activité verticales).

Figure 4. Schéma descriptif du labyrinthe en croix surélevée, elle est très utilisée pour l'évaluation de l'anxiété.

Figure. 5: Les différentes aires du cortex responsable de la motricité

Figure. 6 : Diagramme résumant l'activation et l'inhibition des structures de la locomotion par les ganglions de la base, Grillner, 1997

Figure. 7 : Les différentes structures des ganglions de la base responsable de la motricité

Figure. 8 : Les différentes composantes du cervelet responsable de la motricité :
1. Archéocervelet 2. Paléocervelet 3. Néocervelet

Figure. 9 : Les différentes connections fonctionnelles dans les ganglions de base contrôlant la motricité

Figure. 10 : Structure 3D de la dopamine

Figure. 11 : Le schéma ci-contre montre les étapes importantes du mode d'action de la dopamine.

Figure. 12 : Les Psions utilisés pour l'acquisition des données.

Figure.13 : Organigramme générale des logiciels d'acquisition de l'observation directe.

Figure.14 : Ecran du module de l'acquisition du Holeboard.

Figure. 15: Ecran d'acquisition du module Holeboard.

Figure. 16 : Ecran d'acquisition du module open field

Figure. 17 : Ecran d'acquisition du module plus maze

Figure. 18 : Ecran du logiciel EthoPAD.

Figure. 19 : Disposition des couloirs circulaires.

Figure. 20 : Diagramme des couloirs circulaires et l'implantation des barrières infrarouges.

Figure.21 : Montage de l'émetteur SFH409.

Figure. 22: Synoptique générale de la détection.

Figure. 23: Montage du phototransistor SFH309.

Figure. 24 : Etage détecteur.

Figure. 25 : Principe du fonctionnement d'un trigger

Figure. 26 : Fonction de transfert du trigger 74LS14.

Figure. 27 : Diagramme du multiplexeur 74LS158.

Figure. 28 : Schéma global du multiplexage.

Figure. 29 : Système à barrière.

Figure. 30 : Système réflexe.

Figure. 31 : Organigramme général du logiciel de contrôle.

Figure. 32 : Ecran des paramètres d'acquisition.

Figure. 33 : Synoptique de la partie acquisition.

Figure. 34: Exemple du fichier résultat de l'acquisition.

Figure.35: Synoptique de la partie groupage et fusion.

Figure. 36 : Synoptique de la partie analytique.

Figure. 37 : Ecran de la partie analytique.

Figure 38.: Graphes comparant la méthode d'interruption du faisceau avec l'observation directe dans l'open field pour la mesure de l'activité

chez le rat. Les mesures de l'activité se font sur des sessions de 15 min avec 3min dans chaque classe. Les graphes comparent l'activité mesurée Durant le temps. Le graphe du dessous représente la corrélation directe entre les deux méthodes Cette corrélation est très significative.

Figure 39 : Le système de suivi par vidéo proposé dans cette étude; le signal issu de la caméra est digitalisé par la carte d'acquisition avant le traitement par ordinateur.

Figure 40 : Principe de fonctionnement d'un système d'acquisition vidéo

Figure 41 : Principe de fonctionnement du caméra

Figure 42 : Principe de transfert dans la CCD en interligne.

Figure 43 : Principe de transfert de l'image dans la CCD.

Figure 44: unité modulaire de la caméra

Figure 45: Forme du signal vidéo à l'oscilloscope

Figure 46: Transfert de l'image le long de la chaîne d'acquisition vidéo.

Figure 47: Comportement du transfert de charge lors de l'exposition.

Figure 48: Acquisition asynchrone en temps réel de la caméra.

Figure 49. Structure interne de la BT 878.

Figure. 50. L'utilisation de la mémoire vidéo sous le DirectX.

Figure. 51. Organisation de la mémoire vidéo.

Figure. 52. Les étapes du traitement d'image.

Figure. 53: Représentation d'une ligne de pixels.

Figure 54. : Illustration de l'algorithme de la somme angulaire

Figure 55. : Illustration de l'algorithme pair / impaire (les chiffres correspondent aux nombres d'intersections avec les segments du polygones)

Figure 56. : Illustration du traitement de quelque cas particuliers par l'algorithme pair / impaire

Figure 57. : *Illustration de l'algorithme pair / impair dans des polygones qui présentent des cavités internes*

Figure.58 : *les étapes de l'élaboration d'un modèle*

Figure 59 : *les principaux étapes de la conception du modèle mathématiques*

Figure 60 : *Suivi de l'activité locomotrice durant 45 jours de sensibilisation chronique à la nicotine, exprimé en moyenne activité \pm SEM.*

Figure 61 : *Graphe du total activité locomotrice \pm SEM.*

Figure 62 : *suivi du paramètres λ du modèle mathématique durant les 45 jours de sensibilisation à la nicotine.*

Tableaux

Tableau 1. *L'examen de l'Apparence et de la sensibilité.*

Tableau 2. *Les comportements sensoriels et sensorimoteurs*

Tableau 3. *La locomotion.*

Tableau 4. *Quelques comportements spécifiques à l'espèce*

Tableau 5. *L'apprentissage*

Tableau 6: *Matrice de corrélation*

Tableau 7 : *caractéristiques techniques de la caméra utilisée*

Tableau 8: *Analyse statistique global*

Tableau 9 : *Analyse statistique globale.*

Tableau 10 : *Statistiques de corrélation (coefficient de spearman) entre le modèle mathématique de la cinétique et les données expérimentales.*

Tableau 11 : *Statistiques de corrélation (coefficient tau de Kendall) entre le modèle mathématique de la cinétique et les données expérimentales*

Tableau 12 : *Paramètres du profil cinétique à long terme de la sensibilisation ($\lambda_{\max} \pm$ Std Err) et ($L \pm$ Std Err)*

Mis en forme : Normal (Gauche, Retrait : Avant : Suspendu : 2,12 cm, Espace : 12 pt, Interligne : simple

Liste des Abréviations

NMDA N-méthyle-D-aspartate

IR Infra rouge (Infra red)

LPT Port Parallèle

DEL (LED) Diode ElectroLuminescente

DOS Disk Operating System (Système d'exploitation)

ASCII Code informatique

CCD Charge coupled device

PAL norme vidéo

NTSC norme vidéo

HDTV Télévision haute definition (High Definition Television)

API Interface Windows basée sur les fenêtres

VFW Vidéo pour Windows (Video For Windows)

NS Non significatif (No Significance)

AOP Amplificateur Opérationnel

Références bibliographiques

A

Ahlenius S. *The "Clever Hans" phenomenon in animal models of schizophrenia, or homology as an important factor in comparing behavioral functions across species. Perspectives in Biol & Med* 1991; 34:219-225.

Ahtee L, Attila L.M. *Cerebral monoamine neurotransmitters in opioid withdrawal and dependence. Med. Biol.*, 1987; 65: 113-119.

Akaka W. H., Houck B.A. *The use of an ultrasonic monitor for recording locomotor activity. Behavior Research Methods & Instrumentation*, 1980; 12, 514-516.

Altmann, J. *Observational study of behavior: sampling method. Behaviour*, 1974; 49, 227-265.

Andrews JS, Stephens DN. *Pharmacol Ther* 1992; 47:267-280.

Mis en forme : Allemagne
Allemagne

Aschoff, J. *Spontane lokomotorische Aktivität. Hb. Zool.*, 1962; 11 (4) 1-74.

Mis en forme : Allemagne
Allemagne

Austin K.B. and Rose G.M. *A new technology for quantifying behavioural activation in the rodent, Proceedings - 19th International Conference - IEEE/EMBS Oct. 30 - Nov. 2, 1997; Chicago, IL. USA : 2411-2414*

Mis en forme : Allemagne
Allemagne

Mis en forme : Allemagne
Allemagne

B

Bammer G (1982) *Pharmacological investigations of neurotransmitter involvement in passive avoidance responding: a review and some new results. Neurosci Biobehav Rev* 6: 247-296.

Barrett JE. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress.* New York: Raven Press, 1987; 1493-1501.

Barrett JE, Gleeson S. In: Rodgers RJ, Cooper SJ, eds. *5-HT_{1A} agonists, 5-HT₃ antagonists and benzodiazepines: their comparative behavioural pharmacology.* New York: Wiley, 1991; 59-105.

Barrett JE, Vanover KE. *Psychopharmacology* 1993; 112:1-12.

Barrett JE, Monaghan MM, Rosenzweig-Lipson S. Vanover KE. *Drug Dev Res* 1994.

Becker J. B., T.Bazzett, R. L.Albin. *Sex differences in striatal dopamine receptor binding. Soc. Neurosci. Abstr.* 17(1991) 269.

Becker J. B., Beer M. E.. *The influence of estrogen on nigrostriatal dopamine activity: Behavioral and neurochemical evidence for both pre- and postsynaptic components. Behav. Brain Res.* 19(1986) 27–33.

Becker J. B., Ramirez V. D.. *Sex differences in the amphetamine stimulated release of catecholamines from rat striatal tissue in vitro. Brain Res.* 204(1980)361–372.

Becker J. B.. *Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus Accumbens Pharmacol Biochem Behav.* 64(1999) 803-812.

Berger A., Schober F., Scheibe K.-M, Reimoser S. and Eichhorn K. *Comparison of Two Telemetric Methods for Measuring Behavioural Parameters Proceedings of the 1st International Symposium on Physiology and Ethology of Wild and Zoo Animals.* 1997; Suppl. II : 14-17.

Mis en forme : Français
France

Beninger, R.J., et Hahn BL *Science*, 1983; 220, 1304.

Mis en forme : Français
France

Berlyne, DE. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1955; 48, 238.

Mis en forme : Français
France

Berlyne, D.E. *In Conflict, arousal and curiosity.* 1960; McGraw Hill, New York.

Mis en forme : Français
France

Mis en forme : Français
France

Berlyne, D.E. *Science*, 1966; 153, 25.

Bernardi G., Moratalla R., Calabresi P. *Distinct roles of D₁ and D₅ dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity. J. Neurosci.* 2003; 23: 8506-12.

Berridge KC *Comparative fine structure of action: rules of form and sequence in the grooming patterns of six rodent species. Behavior.* 1990; 113: 21–56.

Mis en forme : Néerland

Mis en forme : Néerland

Bindra, D. *Psychol. Rev.* 1968; 75, 1.

Mis en forme : Néerland

Mis en forme : Néerland

Blundell JE. In: Eversen LL, Iversen SD, Snyder SH, eds. *Handbook of psychopharmacology, new directions in behavioral pharmacology*, vol 19. New York: Plenum Press, 1987;123–182.

Bolino F, Manna V DiCicco L, DiMichele V, Daneluzzo E, Rossi A, Casacchia M *Startle reflex habituation in functional psychoses: A controlled study. Neuroscience Letters* 1992; 145:126-128.

Bolles, R.C. *Theory of motivation*. 1967; Harper and Row, New York.

Booze R.M., Welch M.A., Wood M.L., Billings K.A., Apple S.R., Mactutus C.F. *Behavioral sensitization following repeated intravenous nicotine administration: gender differences and gonadal hormones. Pharmacol Biochem Behav.* 64(1999) 827-839.

Boulay R., Soroker V. Godzinska E. J., Hefetz A., and Lenoir A. *Octopamine reverses the isolation-induced increase in trophallaxis in the carpenter ant CAMPONOTUS FELLAH. The journal of Experimental Biology*, 2000; 203: 513-520.

Bridgman PW *Some general principles of operational analysis. Psychol Rev* 1945; 52:246-249.

Buma M, Smit J, Noldus LPJJ, *Automation of behavioral tests using digital imaging. Neurobiology* 1997 ; 4 ;277.

Buresova O., Bolhuis J.J., Bures J. "Differential effects of cholinergic blockade on performance of rats in the water tank navigation task and in a radial water maze." *Behavioral Neuroscience*,1986; 100, 476-482.

Buresova O., Bolhuis J.J., Bures J. "Differential effects of cholinergic blockade on performance of rats in the water tank navigation task and in a radial water maze." *Behavioral Neuroscience*,1986; 100, 476-482.

C

Cabib S, Puglisi-Allegra S, Genua C, Simon H, Le Moal M, Pizza PV (1996) *Dose-dependent aversive and rewarding effects of amphetamine as revealed by a new place conditioning apparatus. Psychopharmacology* 125: 92–96.

Cador M., Dulluc J. and Mormède P. *Modulation of the locomotor response to amphetamine by corticosterone, Neuroscience.*, 1993; 56(4): 981-988.

Campbell DT, Fiske DW. *Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. Psychol Bull.* 1959; 56:81-105.

Mis en forme : Anglais
États-Unis

Centonze D., Grande C., Saulle E., Martin AB., Gubellini P., Pavon N., Pisani A., Hitzemann. R. *Animal Models of Psychiatric Disorders and Their Relevance to Alcoholisme. Alcohol Research & Health* 2000;24 : 149-58.

Chausmer A.L. · Katz J.L. *The role of D₂-like dopamine receptors in the locomotor stimulant effects of cocaine in mice Psychopharmacology.* 2001; 155: 69-77.

Choulli K, Herman JP, Rivet JM, Simon H, Le Moal M. *Spontaneous and graft-induced behavioral recovery after 6-hydroxydopamine lesion of the nucleus accumbens in the rat. Brain Res.*, 1987; 407(2):376-80

Choulli K, Herman JP, Abrous N, Le Moal M. *Behavioral effects of intraaccumbens transplants in rats with lesions of the mesocorticolimbic dopamine system. Ann. N. Y. Acad. Sci.*; 1987 495: 497-509.

Christopher P. R. and Kalivas P. W. *Amphetamine Produces Sensitised Increases in Locomotion and Extracellular Dopamine Preferentially in the Nucleus Accumbens Shell of Rats Administred Repeated Cocaine, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1995; 275: 1019-1029.

Clarke R. L., Smith R. F., Justesen D. R. *"An infrared device for detecting locomotor activity." Behavior Research Methods, Instruments, & Computers,* 1985; 17, 519-525.

Clarke KA (1992) *A technique for the study of spatiotemporal aspects of paw contact patterns applied to rats treated with a TRH analogue. Behav Res Meth Instrum Comput* 24: 407-411.

Clarke R. L., Smith R. F., Justesen D. R. *"A programmable proximity-contact sensor to detect location or locomotion of animals." Behavior Research Methods, Instruments, & Computers,* 1992; 24, 515-518.

Cohen, J. (1960). *A coefficient of agreement for nominal scales, Educational and psychological measurement,* 20, 37-46.

Cohen, J. (1968). *Multiple regression as a general data analytic system.* Psychological Bulletin, 70, 426-443.

Collins A.C., Romm E., Wehner J.M.. *Nicotine tolerance: An analysis of the time course of its development and loss in the rat.* Psychopharmacology 96(1988)7-14.

Cook L, Weidley E. Ann NY Acad Sci 1957; 66:740-752.

Cook L, Sepinwall J. Fed Proc 1975; 34:1889-1897.

Corke, P.- *High Performance Visual Servoing.* Taunton Somerset England: Research Studies Press, 1996.

Cory-Slechta DA, Widzowski DV, Polora MJ. Neurotoxicology 1993;14:105-114.

Mis en forme : Allemand
Allemagne

Courvoisier S, Fournel J, Ducrot R, Kolsky M, Koetschet P. Arch Int Pharmacodyn 1953;92:305-361.

Crestani F, Assandri R, Tauber M, Martin JR, Rudolph U. *Contribution of the alpha1-GABA(A) receptor subtype to the pharmacological actions of benzodiazepine site inverse agonists.* Neuropharmacology, 2002;43(4): 679-84

Mis en forme : Allemand
Allemagne

Cronbach LJ, Meehl PE. *Construct validity in psychological tests.* Psychol Bull 1955; 52:281-302.

D

Davis M. Pharmacol Ther 1990;24:147-165.

Damaj M.I.. *Influence of Gender and Sex Hormones on Nicotine Acute Pharmacological Effects in Mice* JPET 296(2001)132-140.

Dashiell, JF. (1925). *J. Comp. Physiol.*, 55, 412.

Dember, WN et Fowler, H (1958). *Psychol. Bull.*, 55, 412.

Denny-Brown, D, Dawson DM, Tyler HR (1982) *Handbook of neurological examination and case recording.* Harvard University Press: Cambridge Mass.

Derry J. F., Elliott C. J. H. *"Automated 3-D tracking of a video-captured movement using the example of an aquatic mollusk." Behavior Research Methods, Instruments, & Computers, 1997; 29, 353-357.*

Dews PB. *J Pharmacol Exp Ther 1955;113:393-401.*

Dineley K.T., Westerman M., Bui D., Bell K., Hsiao A. K., and Sweatt J.D. *β -Amyloid Activates the Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade via Hippocampal $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors: In Vitro and In Vivo Mechanisms Related to Alzheimer's Disease, The Journal of Neuroscience, June 15, 2001; 21(12): 4125-4133.*

Di Paolo T., Levesque D., Daigle M. *A physiological dose of progesterone affects rat striatum biogenic amine metabolism. Eur. J. Pharmacol. 125(1986)11-16.*

Mis en forme : Français
France

Di Paolo T., Poyet P., Labrie F. *Effect of chronic estradiol and haloperidol treatment on striatal dopamine receptors. Eur. J. Pharmacol. 73(1981)105-106.*

Gluzien D. E., Ramirez V. D. *In vitro progesterone modulation of amphetamine-stimulated dopamine release from the corpus striatum of ovariectomized estrogen-treated female rats: Response characteristics. Brain Res. 517(1990)117-122.*

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Gluzien D.E. and Anderson L.I. *Estrogen differentially modulates nicotine-evoked dopamine release from the striatum of male and female rats. Neurosci Lett 230(1997)140-142.*

Drouin C., Darracq L., Trovero F., Blanc G., Glowinski J., Catecchia S., Tassin JP. *α, β -Adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. The journal of Neurosciences 2002; 22: 2873-2884.*

Dudai Y (1989) *The neurobiology of memory. Oxford: Oxford University Press.*

Mis en forme : Français
France

E

Ech Chadi S. Cherkaoui N. Arfaoui A. Ayoujil A. Quyou A. Choulli M.K. *Caractérisation de l'activité locomotrice spontanée par modélisation de la cinétique, Biologie & Santé (sous presse). (2004).*

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Eliam D, Golani I (1989) *Home base behavior of rats (Rattus norvegicus) exploring a novel environment. Behav Brain Res 34: 199–211.*

Ellenbroek BA, Cools AR. *Animal models with construct validity for schizophrenia. Behav Pharmacol 1990; 1:469-490.*

Emmett-Oglesby MW, Mathis DA, Moon RTY, Lal H. *Psychopharmacology 1990;101:292–309.*

Ennaceur A, Aggleton JP (1997) *The effects of neurotoxic lesions of the perirhinal cortex compared to fornix transection on object recognition memory in the rat. Behav Brain Res 88: 181–193.*

Eshkol N, Wachmann A (1958) *Movement notation. Weidenfeld and Nicholson, London.*

F

Faraday M.M., Scheufle P.M., Rahman M.A. and Grunberg N.E. *Effect of chronic nicotine administration on locomotion depend on rat sex and housing condition. Nicotine Tob Res 1(1999) 143-151.*

Fentress JC, Bolivar VJ (1996) *Measurement of swimming kinematics in small terrestrial mammals. In K-P Ossenkopp, M Kavaliers, PR Sanberg (Eds) Measuring movement and locomotion: From invertebrates to humans. RG Landes, Austin, Texas, pp 171–184.*

Field EF, Whishaw IQ, Pellis SM (1997) *A kinematic analysis of sex-typical movement patterns used during evasive dodging to protect a food item: the role of testicular hormones. Behav Neurosci 111: 808–815.*

File SE. *Neuropsychobiology 1985; 13:55–62.*

Fish FF (1996) *Measurement of swimming kinematics in small terrestrial mammals. In K-P Ossenkopp, M Kavaliers, PR Sanberg (Eds) Measuring movement and locomotion: From invertebrates to humans. RG Landes, Austin, Texas, pp 135–164.*

Fowler, H. (1965). *Curiosity and exploration behavior. Macmillan, New York.*

Freed W (1983) *Functional brain tissue transplantation: reversal of lesion-induced rotation by intraventricular substantia nigra and adrenal medulla grafts, with a note on intracranial retinal grafts. Biol Psychiat* 18: 1205–1267.

G

Galef B.G. jr. 1998. *Edward Thorndike : revolutionary psychologist, ambiguous biologist. American psychologist.* 53: 1128-1134.

Gallagher, M., Graham, P.W., et Holland, P.C., (1990). *J. Neurosci.*, 10, 1906.

Ganor I, Golani I (1980) *Coordination and integration in the hindleg step cycle of the rat: Kinematic synergies. Brain Res* 195: 57–67.

Gapenne O., Simon P., Lannou J.. *A simple method for recording the path of a rat in an open field. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers,* 1990; 22, 443-448.

Gardner CR. *J Pharmacol Methods* 1985; 14:181–187.

Gauvin DV, Holloway FA. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 39:521–523.

Geller I, Seifter J. *Psychopharmacologia* 1962;1:482–492.

Gentile AM, Green S, Nieburgs A, Schmelzer W, Stein DG (1978) *Behav Biol* 22, 417–455.

Gerard A., Loo H., Olie J. P., Zarifian E. *Comptes-rendus du séminaire de psychiatrie biologique, hôpital Ste anne, tome 13/14, Eds Pharmuka Gennevilliers,* 1988.

Golani I (1992) *A mobility gradient in the organization of vertebrate movement (The perception of movement through symbolic language). Behavioral and Brain Sciences* 15:249–266.

Golani I (1976) *Homeostatic motor processes in mammalian interactions: a choreography of display.* In PG Bateson and PH Klopfer (Eds), *Prospectives in Ethology*, Vol 2. Plenum Press, New York, pp 237–134.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Mis en forme : Allemand
Allemagne

Mis en forme : Allemand
Allemagne

Golani I, Benjamini Y, Eilam D (1993) *Stopping behavior: constraints on exploration in rats (Rattus norvegicus)*. *Behav Brain Res* 26: 21–33.

Golani I, Wolgin DL, Teitelbaum, P (1979) *A proposed natural geometry of recovery from akinesia in the lateral hypothalamic rat*. *Brain Res* 164: 237–267.

Gordon J. H. *Modulation of apomorphine-induced stereotypy by estrogen: Time course and dose response*. *Brain Res. Bull.* 5(1980) 679–682.

Grillner, S., Georgopoulos A. P. & Jordan L. M. 1997. *Selection and initiation of motor behavior*. In *Neurons, Networks, and Motor Behavior*. P, S. G. Stein, S. Grillner, A. I. Selverston & D. G. Stuart, Eds. MIT Press. Cambridge, MA.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Grunberg N.E., Bowen D.J. and Morse D.E. *Effects of nicotine on body weight and food consumption in rats*. *Psychopharmacology* 83(1984) 93–98.

H

Haefely W, Martin JR, Schoch P. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11:452–456.

Harvey JA. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987; 1485–1490.

Hasimoto, K. & Kimulra, H. - *LQR Optimal and Non-Linear Approaches to Visual Servoing*. In Hashimoto, K. (Ed.)- *Visual Servoing*. Singapore: World Scientific, 1993.

Hatchell P. and Collins. A. *The influence of genotype and sex on behavioral sensitivity to nicotine in mice*. *Psychopharmacology* 71(1980) 45–49.

Hebb, D. O. *Drives and the C.N.S. (Conceptual nervous system)*. *Psychol. Rev.*, 1995; 62: 243.

Hedencourt L. and Lilen H. *Opto-électronique*, pp280 (eds.) DUNOD, 1995.

Mis en forme : Français
France

Hemai Parthasarthy, *Biological Sciences Editor*, *Nature Nature* October 31, 2002.

Hinde RA. *The use of differences and similarities in comparative psychopathology*. In (G Serban and A Kling, eds) *Animal Models in*

Psychobiology. pp. 187-202. New York: Plenum Press, 1976.

Hollenbeck, A.R.: *Problems of reliability in observational research*, in: Sackett, G.P. (Ed.), *Observing behavior, Vol. 2: Data collection and analysis methods*: 79-98, University Park Press, Baltimore, 1978.

Horn B. K. P. et Schunck B. G.: *Determining optical ow*. Dans *Artificial Intelligence*, volume 17, pages 185–203, 1981.

Hruska R. E.. *17 β Estradiol regulation of DA receptor interactions with G-proteins*. *Soc. Neurosci. Abstr.* 14(1988) 454.

Hruska R. E., E. K.Silbergeld. *Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment using the rat rotation model*. *Science* 208(1980)1466–1468.

Hul, CL (1943). *Principles of behavior*. Appleton-Century-Crofts, New York.

Hume D. *Treatise of human nature*. 1739.

Hutchinson, S.; Hager, G. & Corke, P. - *A Tutorial on Visual Servo Control*.-IEEE Trans. OnRobotics and Automation. Vol. 12, N° 5. October, 1996. pp. 651-670.

Hutt, S.J., & C. Hutt: *Direct observation and measurement of behavior*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1970.

I

Iversen IH, Lattal KA. *Experimental analysis of behavior*, parts 1 and 2. New York: Elsevier, 1991.

J

Jarrard LE (1983) *Selective hippocampal lesions and behavior: effects of kainic acid lesions on performance of place and cue tasks*. *Behav Neurosci* 97: 873–889.

Jordan L.M. *Initiation of Locomotion in Mammals Annals of the New York Academy of Sciences (Neuronal Mechanisms for Generating Locomotor Activity)*, 1998; 860: 83-93

Joyce J. N., Smith R. L., Van Hartesveldt C. *Estradiol suppresses then enhances intracaudate dopamine-induced contralateral deviation.* *Eur. J. Pharmacol.* 81(1982)117-122.

Mis en forme : Néerland

K

Kalin NH. *Science* 1989; 243:1718-1721.

Mis en forme : Néerland

Mis en forme : Néerland

Kalivas P.V., Stewart J. *Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitisation of motor activity.* *Brain Res. Rev.*, 1991; 16: 223-244.

Mis en forme : Néerland

Kanyt L., Stolerman I.P., Chandler C.J., Saigusa T., Pogun S. *Influence of sex and female hormones on nicotine-induced changes in locomotor activity in rats.* *Pharmacol Biochem Behav.* Jan; 62(1999): 179-187.

Mis en forme : Allemand
Allemagne

Katz JL, Goldberg SR. In: Bozarth MA, ed. *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs.* New York: Springer-Verlag, 1987; 105-115.

Kelly, R.- *"Robust Asymptotically Stable Visual Servoing of Planar Robots".-* *IEEE Transactions on Robotics and Automation.* Vol. 12, N° 5. October, 1996. pp. 759-766.

Kelleher RT, Morse WH. *Ergeb Physiol Chem Exp Pharmacol* 1968;60:1-56.

Kirk, R.E.: *Experimental design: procedures for the behavioral sciences.* Brooks/Cole, Belmont, Californie, 1968.

Kirkpatrick, T. Schneider C.W., Pavloski, R. *A computerized infrared monitor for following movement in aquatic animals.* *Behav. Res. Methods, Instrum. Comput.* 1991 ;23 :16-22.

Koetzner L., Woods JH. *Characterization of equine butyrylcholinesterase disposition in the mouse.* *Drug Metabolism and Disposition.* 2002; 30: 724-730.

Kolb, B (1974). *Some tests of response habituation in rats with prefrontal lesions.* *Can. J. Psychol.* 28, 260-267

Kolb B, Whishaw IQ (1996) *Fundamentals of human neuropsychology.* Freeman and Co, New York.

- Koob GF, Bloom F.E.** *Cellular and molecular mechanisms of drug dependence.* Science 1988; 242: 715-723.
- Kozlowski DA, James DC, Schallert TJ** (1996) *Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions.* Neurosci 16:4776-4786.
- Koylu E., Demirgoren S., London E.D., Pogun S..** *Sex difference in up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain.* Life Sci 61(1997)185-190.
- Knoppien P., Van Der Pers J. N. C., Van Delden W.** *"Quantification of locomotion and the effect of food deprivation on locomotor activity in Drosophila."* Journal of Insect Behavior, 2000; 13 27-43.
- Knoppien P., Van Der Pers J. N. C., Van Delden W.** *Quantification of locomotion and the effect of food deprivation on locomotor activity in Drosophila.* Journal of Insect Behavior, 2000; 13 27-43.
- Kunert M. Gavrilu D. M. et Lages U.:** *A multi-sensor approach for the protection of vulnerable traffic participants - the protector project.* Dans Proc. of the IEEE Instrumentation and Measurement Technology Conference, volume 3, pages 2044-2048, 2001.
- Kyerematen G.A., Owens G.F., Chattopadhyay B., DeBethizy J.D., Vesell E.S..** *Sexual dimorphism of nicotine metabolism and distribution in the rat: Studies in vivo and in vitro.* Drug Metab Dispos 16(1988)823-828.
- L**
- Law, A.M., & W.D. Kelton:** *Simulation, modeling and analysis*, McGraw-Hill, New York, 1982.
- Lehner, P.N.:** *Handbook of ethological methods*, Garland Press, New York, 1979.
- Leuba, C.** (1955). *Psychol. Rep.*, 1, 27.
- Lister RG.** *Pharmacol Ther* 1990; 46:321-340.
- Lubinski D, Thompson T.** *Brain Behav Sci* 1993; 16:627-642.

Lucas B.D. et Kanade T.: *An iterative image registration technique with an application to stereo vision.* Dans *IJCAI81*, pages 674–679, 1981.

Mis en forme : Français
France

M

Mackintosh JH, Chance MRA, Silverman AP. In: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH., eds. *Handbook of psychopharmacology-principles of behavioral pharmacology*, vol 7. New York: Plenum Press, 1977; 3–35.

Mansbach RS, Barrett JE. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:364–369.

Markou A, Weiss F, Gold LH, Caine SB, Schulteis G, Koob GF. *Animal models of drug craving. Psychopharmacology* 1993; 112:163-182.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Martin B. R., Prescott W. R., Zhu M.. "Quantification of rodent catalepsy by a computer-imaging technique." *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 1992; 43, 381-386.

Martin J. R, Schoch P, Jenck F, Moreau J-L, Haefely WE. *Psychopharmacology* 1993; 111:415–422.

Martin P. H., Unwin D. M.. "A microwave Doppler radar activity monitor. " *Behavior Research Methods & Instrumentation*, 1980; 12, 517-520.

Martinez, J.L. Kesner, R.P. (1991). *Learning and memory: A biological view* Second Ed. New York: Academic Press

Matthysse S. *Animal models in psychiatric research. Prog Brain Res* 1986; 65:259-270.

May C. H., Sing H. C., Cephus R., Vogel S., Shaya E. K., Wagner H. N.. "A new method of monitoring motor activity in baboons." *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 1996; 28, 23-26.

Mayr E. (1961) Cause and effect in biology *Science* 134 : 1501-1506.

Manley S. J. and Little H. J. *Enhancement of Amphetamine- and Cocaine-Induced Locomotor Activity after Chronic Ethanol Administration, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1997; 281(3): 1330-1339.

Mccrea DA. *Neuronal basis of afferent-evoked enhancement of locomotor activity. Annals of New york Academy of Sciences.* 1998; 860: 216-225.

McDougall, W. (1908). *An introduction to social psychology*. Methuen, London.

McKearney JW, Barrett JE. In: Blackman DE, Sanger DJ, eds. *Contemporary research in behavioral pharmacology*. New York: Plenum Press, 1978; 1–68.

Mis en forme : Néerland

McKinney WT, Bunney WE. *Animal model of depression*. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21:240-248.

McNamara RK, Skelton RW (1993) *The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze*. *Brain Res Rev* 18: 33–49.

Miczek KA. In: Spiegelstein MY, Levy A., eds. *Behavioral models and the analysis of drug action*. Amsterdam: Elsevier, 1982; 225–239.

Miczek KA, Thompson ML, Shuster L. *Science* 1982; 215:1520–1522.

Miczek KA, Weerts EM, DeBold JF, Vatne T. *Psychopharmacology* 1992; 107:551–563.

Miczek KA, Weerts EM, Haney M, Tidey J. *Neurosci Biobehav Rev* 1994; 18:97–110.

Miczek KA, Weerts EM, Vivian JA, Barros H. *Psychopharmacology* 1994.

Miklyaeva EI, Martens DJ, Whishaw IQ (1995) *Impairments and compensatory adjustments in spontaneous movement after unilateral dopamine depletion in rats*, *Brain Res* 681: 23–40.

Mistleburger RE, Mumby DG (1992) *The limbic system and food-anticipatory circadian rhythms in the rat: ablation and dopamine blocking studies*, *Behav Brain Res* 47: 159–168.

Morrel-Samuels P., Krauss R. M.. *"Cartesian analysis: A computer–video interface for measuring motion without physical contact."*. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 1990; 22, 466-470.

Morris R (1984) *Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat*. *Neurosci Meth* 11: 47–60.

Morrison S. K., Brown M. F. *"The touch screen system in the pigeon laboratory: An initial evaluation of its utility."* *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 1990; 22, 123-126.

Morse WH. In: Honig WK, ed. *Operant behavior*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1966; 52-108.

Mosier CI. *A critical examination of the concepts of face validity.* *Educ Psychol Measurement* 1947; 7:191-205.

Mumby DG, Pinel JPJ, Wood, ER (1989) *Nonrecurring items delayed nonmatching-to-sample in rats: A new paradigm for testing nonspatial working memory.* *Psychobiology* 18: 321-326.

Mumby DG, Pinel JPJ (1994) *Rhinal cortex lesions impair object recognition in rats.* *Behav Neurosci* 108: 11-18.

Musachio J.L., Villemagne V.L., Scheffel U., Stathis M., Finley P., Horti A., London E.D., Dannals R.F. [¹²⁵I/¹²³I]IPH: A radioiodinated analog of epibatidine for in vivo studies of nicotinic acetylcholine receptors. *Synapse* 26(1997)392-399.

Mis en forme : Allemand
Allemagne

N

Nader MA, Hoffmann S, Gleeson S, Barrett JE. *Behav Pharmacol* 1989; 1:57-67.

Nagel J. Schladebach H. Koch M. Schwienbacher I. Muller CE. Hauber W. *Effects of an adenosine A2A receptor blockade in the nucleus accumbens on locomotion, feeding, and prepulse inhibition in rats.* *Synapse* 2003; 49: 279-86.

Noldus L. P. J. J.. *"The Observer: A software system for collection and analysis of observational data."* *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 1991; 23, 415-429.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Noldus L. P. J. J., Trienes R. J. H., Hendriksen A. H. M., Jansen H., Jansen R. G.. *"The Observer Video-Pro: New software for the collection, management, and presentation of time-structured data from videotapes and digital media files."* *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 2000; 32, 197-206.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Nwoso C. and Crooks P.A. *Species variation and stereoselectivity in the metabolism of nicotine enantiomers.* *Xenobiotica* 18(1988)1361–1372.

O

O'Keefe, J., et Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map.* Clarendon Press, New York.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Olivo R. F., Thompson M. C. "Monitoring animals' movements using digitized video images." *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 1988; 20, 485-490.

Olton DS, Gamzu E, Corkin S (1985) *Memory dysfunctions: An integration of animal and human research from preclinical and clinical perspectives.* *Ann NY Acad Sci* 444.

Olton DS, Becker JT, Handlemann GE (1979) *Hippocampus, space and memory.* *Behav Brain Sci* 2: 313–365.

Mis en forme : Français
France

Olton, D.S. et Papas, B.C. (1979). *Neuropsychologia*, 17,669.

Olsson M, Nikkhah G, Bentlage C, Bjorklund A (1995) *Forelimb akinesia in the rat Parkinson model: differential effects of dopamine.* *Neurosci* 15: 3863–3875.

Ossenkopp K-P, Kavaliers M, Sanberg PR (1996) *Measuring movement and locomotion: From invertebrates to humans.* RG Landes, Austin, Texas.

Mis en forme : Français
France

Organisation mondiale de la Santé. *Tobacco or health: a global status report.* Organisation mondiale de la Santé; Genève 1997.

Mis en forme : Français
France

Mis en forme : Français
France

Mis en forme : Français
France

Mis en forme : Français
France

P

Paulus M.P. and Geyer M.A. (1993) *Tree independent factors characterize spontaneous rat motor activity.* *Behav. Brain Res*, 53 11-20.

Pavlov, I.P. (1927) *Conditioned reflexes.* Oxford University Press.

Pellis SM (1983) *Development of head and food coordination in the Australian magpie *Gymnorhina tibicen*, and the function of play.* *Bird Behav* 4: 57–62.

Pereira P., Oliveira R. F. *A simple method using a single video camera to determine the three-dimensional position of a fish. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 1994; 26, 443-446.

Perkins K., Donny E., Caggiula A. *Sex differences in nicotine effects and self-administration: Review of human and animal evidence. Nicotine Tob Res* 1(1999) 301-315.

Pickens R. In: Thompson T, Dews PB, eds. *Advances in behavioral pharmacology*, vol 1, New York: Academic Press, 1977; 229-257.

Plotkin H., 1997 *Evolution in Mind*. London : Penguin.

Pollard GT, Howard JL. *Pharmacol Ther* 1990; 45:403-424.

Porsolt RD, Lenègre A, McArthur, RA. In: Olivier B, Slangen J, Mos J, eds. *Animal models in psychopharmacology*. Basel: Birkhauser Verlag, 1991;137-159.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Press W. H., Flannery B. P., Teukolsky S. A., Vetterling W. T., *Numerical Recipes in C*, Cambridge: Cambridge University Press, 1992.

R

Richards, R.J. 1987. *Darwin and the emergence of Evolutionary Theories of Mind and Behavior*. Chicago : University of Chicago. Press.

Richter, CP (1927). *Quart. Rev. Biol.*, 2,307

Robinson TE, Berridge KC *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitisation theory of addiction. Brain Res. Rev.* 1993; 18: 247-291.

Robles E. *A method to analyze the spatial distribution of behavior. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 1990; 22, 540-549.

Rosin P.L. and Ellis T. *Detecting and Classifying intruders in images sequences, In British Machine Vision Conf.* pages 293-300, 1991.

S

- Sackett, G.P.:** *Observing behavior, Vol. 2: Data collection and analysis methods*, University Park Press, Baltimore, 1978.
- Sahgal A.** *Behavioural Neuroscience A Practical Approach Volume II*, 1993; pp217 (eds.) IRL PRESS at Oxford University Press.
- Sahgal A., Steckler T.** "Touch Windows and operant behaviour in rats." *Journal of Neuroscience Methods*, 1994; 55, 59-64.
- Sage, G. H.** *Introduction of Motor Behavior: A Neuropsychological Approach*. Reading, MA: Addison-Wesley, 1971.
- Sahoo P.K., Soltani S., Wong A.K.C. and Chen Y.C.,** *A Survey of Thresholding Techniques*. Dans *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 1988, n°41, pp. 233-260.
- Sanger DJ. In: Boulton A, Baker G, Martin-Iverson M., eds.** *Neuromethods, animal models in psychiatry II*, vol 19. Clifton, NJ: Humana Press, 1991:147-198.
- Sanger DJ, Benavides J.** *Psychopharmacology* 1993; 111:315-322.
- Santucci A. C..** "An affordable computer-aided method for conducting Morris water maze testing." *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 1995; 27, 60-64.
- Schallert, T, Norton D, Jones TA** (1992) *A clinically relevant unilateral rat model of Parkinsonian akinesia. J Neural Transpl Plast* 3: 332-333.
- Schechter M.D. and Rosecrans J.A..** *CNS effect of nicotine as the discriminative stimulus for the rat in a T-maze Life Sci* 10(1971) 821-832.
- Schechter MD, Calcagnetti DJ** (1993) *Trends in place preference conditioning with a cross-indexed bibliography; 1957-1991. Neurosci Biobehav Rev* 17: 21-41.
- Scheibe K.-M., Schleusner Th., Berger A., Eichhorn K, Langbein J., Dal Zotto L. and Streich W.J.** *ETHOSYS® - New System for Recording and Analysis of Behaviour of Free-Ranging Domestic Animals and Wildlife Applied Animal Behaviour Science*, 1998; 55: 195-211.
- Schreiber H.** *Les infrarouges en électronique*, pp.256 (eds.) ESTF Editions Techniques et Scientifiques Françaises, 1998.

Mis en forme : Allemand
Allemagne

Seiden LS, O'Donnell JM. In: **Seiden LS, Balster RL**, eds. *Neurology and neurobiology*, vol 13. *Behavioral pharmacology: the current status*. New York: Alan R. Liss. 1985; 323–338.

Segal DS, Geyer MA. *Animal models of psychopathology*. In: Judd LL, Groves PM, eds. *Psychobiological Foundations of Clinical Psychiatry*. Philadelphia: JB Lippincott, Chapter 45, 1985.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Sharpless S. et Jasper H.H. *Habituation of the arousal reaction*. *Brain*, 1956; 79: 655-680.

Silverman R, Chang AS, Russell RW. *A microcomputer-controlled system for measuring reactivity in small animals*. *Behav. Res. Methods., Instrum. Comput.* 1998;20: 495-8.

Skinner B.F. *The behavior of organisms*. New York: Appelton-Century-Crofts; 1938.

Slagen JL, Earley B, Jaffard R, Richelle M, Olton DS (1990) *Behavioral models of memory and amnesia*. *Pharmacopsychiatry Suppl* 2: 81–83.

Söderpalm B., Ericson M., Bohlooly-y M. Engel JA., Törnell J. *Bovine growth hormone transgenic mice display alterations in locomotor activity and brain monoamine neurochemistry*. *Endocrinology* 1999; 140: 5619-5625.

Mis en forme : Néerlandais

Spruijt B. M., Buma M. O. S., Van Lochem P. B. A., Rousseau J. B. I. “Automatic behavior recognition: What do we want to recognize and how do we measure it?” In *Proceedings of Measuring Behavior '98, 2nd International Conference on Methods and Techniques in Behavioral Research* (Groningen, 18–21 August 1998), pp. 264- 266.

Spruijt B. M., Gispen W. H. “Prolonged animal observations by use of digitized video displays.” *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 1983; 19, 765-769.

Spruijt B. M., Pitsikas N., Algeri S., Gispen W. H. “Org2766 improves performance of rats with unilateral lesions in the fimbria fornix in a spatial learning task.” *Brain Research*, 1990; 527, 192-197.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Stafford-Fraser Q., Bobinson P. *BrightBoard: A Video-Augmented Environment*. *Proceeding of ACM CHI'96*, Vancouver, BC Canada.

Sutherland RJ, Dyck RH (1984) *Place navigation by rats in a swimming pool*. *Can J Psychol* 38: 322–347.

Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:139–154.

Mis en forme : Allemand
Allemagne

Szymanski, J.S. *Aktivität und Ruhe bei Tieren und Menschen. Z. allgem. Physiol.* 1920; 18: 103-162.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Szalda-Petree AD, Karkowski AM, Brooks LR, Haddad NF. *Monitoring running-wheel movement using a serial mouse and an IBM-compatible system. Behav. Res. Methods., Instrum. Comput.* 1994;26: 54-6.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

T

Tarpy R. M., Murcek R. J. “An electronic device for detecting activity in caged rodents.” *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 1984; 16, 383-387.

Tchernichovski O, Golani I (1995) *A phase plane representation of rat exploratory behavior. J Neurosci Method* 62: 21–27.

Teicher MH, Barber NI, Lawrence JM, Balderssarini RJ. In: Koob GF, Ehlers CL, Kupfer DJ, eds. *Animal models of depression.* Basel: Birkhauser, 1989;135–161.

Mis en forme : Anglais
États-Unis

Teitelbaum P, Schallert T, and Whishaw IQ (1983) *Sources of spontaneity in motivated behavior.* In E Satinoff and P Teitelbaum, *Handbook of Behavioral Neurobiology: 6 Motivation*, Plenum Press, New York, 23–61.

Tella Srihari R., Ladenheim Bruce, Andrews Anne M., Goldberg Steven R., and Cadet Jean Lud *Differential Reinforcing Effects of Cocaine and GBR-12909: Biochemical Evidence for Divergent Neuroadaptive Changes in the Mesolimbic Dopaminergic System, The Journal of Neuroscience*, 1996; 16(23): 7416 –7427.

Thiel R., Metzner S., Gericke C., Rahm U. and Stahlmann R. *Effects of fluoroquinolones on the locomotor activity in rats, Arch. Toxicol.* 2001; 75 : 36-41

Tinbergen N. 1963 *On aims and the methods of ethology. Zeitschrift für Tierpsychologie.* 20: 410-433.

Mis en forme : Allemand
Allemagne

Treit D. *Neurosci Biobehav Rev* 1985;9:203–222.

Mis en forme : Allemand
Allemagne

V

Van Hartesveldt C., Cottrell G. A., Meyer M. E.. *Effects of intrastriatal hormones on the dorsal immobility response in male rats. Pharmacol. Biochem. Behav.* 35(1989) 307–310.

Mis en forme : Néerlandais

Mis en forme : Néerlandais

Vanderschuren Louk J. M. J., E. Donné Schmidt, De Vries Taco J., Van Moorsel Caroline A. P., Tilders Fred J.H., and Schoffemeer Anton N. M. *A Single Exposure to Amphetamine Is Sufficient to Induce Long-Term Behavioral, Neuroendocrine, and Neurochemical Sensitization in Rats, The Journal of Neuroscience.* 1999; 19(21): 9579–9586.

Vanderwolf CH, Cain DP (1994) *The behavioral neurobiology of learning and memory: a conceptual reorientation. Brain Res* 19: 264–297.

Vellucci SV, Martin PJ, Everitt BJ. *J Psychopharmacol* 1988;2:80–93.

Mis en forme : Anglais
États-Unis

Vivian JA, Weerts EM, Miczek KA. *Psychopharmacology* 1994.

Vohora divya, Pal S.N., Pillai K. K. *Effect of locomotor activity on the passive avoidance test for the evaluation of cognitive function Indian Journal of Pharmacology.* 2000; 32: 242-245.

W

Wallace T. L., Gudelsky G. A. and Vorhees C. V. *Alterations in diurnal and nocturnal locomotor activity in rats treated with a monoamine-depleting regimen of methamphetamine or 3,4-methylenedioxymethamphetamine Psychopharmacology,* 2001; 153: 321–326.

Wallace DR. Mactutus CF. Booze RM. *Repeated intravenous cocaine administration: Locomotor activity and dopamine D2 / D3 receptors. Synapse* 1996; 23: 152-63.

Welker, W. I. (1959). *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 52, 106.

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Welker W.I. *An analysis of exploratory and play behavior in animals.* In D.W. Fiske and S.R. Maddi (Eds.). *Functions of varied experience.* Homewood.

Wellner P. D., "Adaptive Thresholding for the DigitalDesk." *EuroPARC Technical Report EPC-93-110.*

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Wikelski M. and Ricklefs R.E. *The physiology of life histories* *TRENDS in Ecology & Evolution* 2001; 16 (9): 479-481.

Willner P. *The validity of animal models of depression.* *Psychopharmacol* 1984; 83:1-16.

Willner P. *Validation criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1986; 10:677-690.

Willner P. *Behavioural models in psychopharmacology.* New York: Cambridge University Press, 1991.

Winberg S., Nilsson G. E., Spruijt B. M. And Höglund U. *Spontaneous locomotor activity in arctic charr measured by a computerized imaging technique: Role of brain serotonergic activity,* *J. exp. Biol.* 1993; 179: 213–232.

Winslow JT, Insel TR. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:402–404.

Wise RA, Bozarth MA *A psychomotor stimulant theory of addiction.* *Psychol. Rev.* 1987; 94: 469-492.

Whishaw, IQ, Schallert, T, Kolb, B (1981) *An analysis of feeding and sensorimotor abilities of rats after decortication.* *J Comp Physiol Psychol*, 95: 85–103.

Whishaw IQ, Kolb B, Sutherland RJ (1983) *The analysis of behavior in the laboratory rat.* In: TE Robinson (Ed) *Behavioral approaches to brain research.* Oxford University Press, Oxford, pp 237–264.

Whishaw I Q (1985) *Formation of a place learning-set in the rat: A new procedure for neurobehavioural studies.* *Physiol Behav* 35:139–143.

Whishaw IQ, Pellis SM (1990) *The structure of skilled forelimb reaching in the rat: a proximally driven movement with a single distal rotatory component.* *Behav Brain Res* 41: 49–59.

Whishaw IQ, Pellis SM, Gorny B, Kolb B, Tetzlaff W (1993) *Proximal and distal impairments in rat forelimb use in reaching follow unilateral pyramidal tract lesions*, *Behav Brain Res* 56: 59–76.

Whishaw IQ, Cassel J-C, Majchrazak M, Cassel S, Will B (1994) *“Short-stops” in rats with fimbria fornix lesions: Evidence for change in the mobility gradient*, *Hippocampus* 5: 577–582.

Whishaw IQ (1995) *A comparison of rats and mice in a swimming pool place task and matching to place task: Some surprising differences*. *Physiol Behav* 58: 687–693.

Whishaw IQ, Miklyaeva E (1996) *A rat's reach should exceed its grasp: Analysis of independent limb and digit use in the laboratory rat*. In K-P Ossenkopp, M Kavaliers, PR Sanberg (Eds) *Measuring movement and locomotion: From invertebrates to humans*. RG Landes, Austin Texas, pp 135–164.

Whishaw I. Q., Haun F., and Kolb B. *Analysis of behaviour in laboratory rodents* U. WINDHORST and H. JOHANSSON (eds.) *Modern Technique in Neuroscience*, pp. 1243-1275.(Berlin : Springer-Verlag), 1999.

Z

Zhuang X., Oosting RS., Jones SR., Gametdinov RR., Miller GW., Caron MG., Hen R. *Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice*. *Neurobiology* 2001; 98: 1982-87.

|

Articles publiés dans des revues à comité de lecture

<u>Noms des auteurs de l'article</u>	<u>Titre de l'article</u>	<u>Revue, n°, pages, années</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Cherkaoui Najib</u> <u>Arfaoui Amine</u> <u>Ayoujil Abdel hafid</u> <u>Quyous Ali</u> <u>Choulli Mohamed Khaled.</u>	<u>Caractérisation de l'activité</u> <u>Locomotrice par Modélisation de la</u> <u>cinétique</u>	<u>Biologie & Santé</u> <u>N° 9 (2004)</u> <u>Sous presse</u>
<u>Quyous Ali</u> <u>Daagare Abdelmoula</u> <u>Ech chadi Saïd</u> <u>Choulli Mohamed Khaled</u>	<u>Le tabagisme au Maroc : On n'en</u> <u>parle pas assez!</u>	<u>Espérance Médical</u> <u>Tome 10</u> <u>N° 96</u> <u>Juillet 2003</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Mayo Willy</u> <u>Choulli Mohamed Khaled</u>	<u>BEHAVTRACK : une nouvelle</u> <u>dimension pour les systèmes de vidéo</u> <u>tracking</u>	<u>ITBM – RBM</u> <u>(Innovation et</u> <u>technologie en</u> <u>biologie et médecine)</u> <u>Soumis</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Arfaoui Amine</u> <u>Ayoujil Abdel hafid</u> <u>Daagare Abdelmoula</u> <u>Mayo Willy</u> <u>Quyous Ali</u> <u>Choulli Mohamed Khaled.</u>	<u>Kinetics and modelling of</u> <u>spontaneous locomotor's activity :</u> <u>Evidence for an exponential</u> <u>decreasing produced by the animal</u> <u>habitation</u>	<u>Journal of</u> <u>Neuroscience</u> <u>Methods</u> <u>soumis</u>

Mis en forme : Après : C
cm

Mis en forme : Après : C

Mis en forme : Après : C
cm

Mis en forme : Après : -
cm

Mis en forme : Après : C

Mis en forme : Après : C
cm

Mis en forme : Après : C

Mis en forme : Après : C

Tableau mis en forme

Mis en forme : Après : C

Mis en forme : Police : (f
défaut) Times New Roma
pt, Non Gras, Italique, Co
de police : Bleu, Police de
complexe :Times New Ro
12 pt, Non Gras, Italique,
Français France

Mis en forme : Anglais
Royaume-Uni

Mis en forme : Centré

Articles publiés dans des proceedings de congrès :

<u>Noms des auteurs de l'article</u>	<u>Titre de l'article</u>	<u>Revue, n°, pages, années (2002)</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u>Un nouveau système</u> <u>"video tracking" pour les</u> <u>analyses</u> <u>comportementales et</u> <u>pharmacologiques</u>	<u>Proceeding des III^{ème}</u> <u>Journées d'Optique et de</u> <u>Traitement de</u> <u>l'Information.</u> <u>p.344</u> <u>Université Ibn Tofail</u> <u>Kénitra</u> <u>Oct 2002</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Arfaoui Amine</u> <u>Ayoujil Abdel hafid</u> <u>Cherkaoui Najib</u> <u>Quyout Ali</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u>Caractérisation de</u> <u>l'activité Locomotrice par</u> <u>Modélisation de la</u> <u>cinétique</u>	<u>Proceeding de la</u> <u>2ème école Franco-</u> <u>Marocaine de</u> <u>Neurosciences</u> <u>Comportementales et</u> <u>Cognitives</u> <u>1ère Rencontre du réseau</u> <u>francophone de déficit</u> <u>Neuropsychologique,</u> <u>cognitif et Nutritionnel.</u> <u>p.29</u> <u>Kénitra</u> <u>02-03 Décembre 2003</u>
<u>Daagare Abdelmoula,</u> <u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Zghid Mustapha</u> <u>Quyout Ali</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u>Relation entre</u> <u>sensibilisation</u> <u>locomotrice à la nicotine</u> <u>et les variations</u> <u>pondérales chez les rates</u> <u>gestantes et leurs</u> <u>descendances suite à un</u> <u>traitement chronique à la</u> <u>nicotine</u> <u>(Communication affichée)</u>	<u>Deuxième Congrès DNIA</u> <u>2003 "Qualité et Sécurité</u> <u>Alimentaire"</u> <u>Fès</u> <u>17-18 Octobre 2003</u>

Communications *2000*

<u>Noms des auteurs de la communication</u>	<u>Titre de la communication</u>	<u>Congrès, lieu, page, année (2000)</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Daagare Abdelmoula</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<i><u>La ligne de base de</u></i> <i><u>l'activité locomotrice des</u></i> <i><u>rats et des souris dans les</u></i> <i><u>couloirs circulaires.</u></i>	<u>Maghreb Neurosciences</u> <u>2000</u> <u>Et</u> <u>L'école Franco-Marocaine</u> <u>des Neurosciences</u> <u>Fès</u> <u>Juillet 2000</u>

Communications
2001

<u>Noms des auteurs de la communication</u>	<u>Titre de la communication</u>	<u>Congrès, lieu, date (2001)</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>Un nouveau système</i></u> <u>« Video Tracking »</u> <u>d'analyse de</u> <u>comportement.</u>	<u>Doctoriales du Maroc</u> <u>Université Cadi Ayyad</u> <u>Faculté des Sciences</u> <u>Semlalia</u> <u>Marrakech</u> <u>8 – 14 Avril 2001</u>

Communications
2002

<u>Noms des auteurs de la communication</u>	<u>Titre de la communication</u>	<u>Congrès, lieu, page, année (2002)</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>Un nouveau système « Video Tracking » d'analyse de comportement.</i></u> <u><i>(Communication affichée)</i></u>	<u>Forum European of NeuroSciences</u> <u>Paris</u> <u>13 – 17 Juillet 2002</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>Un nouveau actographe pour l'étude du comportement base sur le traitement de la video et de l'image.</i></u> <u><i>(Communication affichée)</i></u>	<u>Measurement Behavior 2002</u> <u>Amsterdam</u> <u>28-30 Août 2002</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Cherkaoui Najib,</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>Un nouveau système « Video Tracking » pour les études Neuropharmacologiques.</i></u> <u><i>(Communication affichée)</i></u>	<u>The 3rd Congress Arab of Pharmacology</u> <u>Fès</u> <u>5-8 Septembre 2002</u>
<u>Daagare Abdelmoula,</u> <u>Imari Khadija,</u> <u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>Etude de la sensibilisation locomotrice à la nicotine chez le rat : Approche Neuropharmacologique</i></u> <u><i>(Communication affichée)</i></u>	<u>The 3rd Congress Arab of Pharmacology</u> <u>Fès</u> <u>5-8 Septembre 2002</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>Un nouveau système "video tracking" pour les analyses comportementales et pharmacologiques</i></u> <u><i>(Communication affichée)</i></u>	<u>III^{ème} Journées d'Optique et de Traitement de l'Information.</u> <u>Kénitra</u> <u>18-19 Octobre 2002</u>

Communications
2003

<u>Noms des auteurs de la communication</u>	<u>Titre de la communication</u>	<u>Congrès, lieu, date (2003)</u>
<u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Arfaoui Amine</u> <u>Ayoujil Abdel hafid</u> <u>Cherkaoui Najib</u> <u>Quyous Ali</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u>Caractérisation de</u> <u>l'activité Locomotrice</u> <u>par Modélisation de la</u> <u>cinétique</u> <u>(Communication orale)</u>	<u>2ème école Franco-</u> <u>Marocaine de</u> <u>Neurosciences</u> <u>Comportementales et</u> <u>Cognitives</u> <u>1ère Rencontre du réseau</u> <u>francophone de déficit</u> <u>Neuropsychologique,</u> <u>cognitif et Nutritionnel.</u> <u>Kénitra</u> <u>02-03 Décembre 2003</u>
<u>Daagare Abdelmoula,</u> <u>Ech chadi Saïd,</u> <u>Zghid Mustapha</u> <u>Quyous Ali</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u>Relation entre</u> <u>sensibilisation</u> <u>locomotrice à la nicotine</u> <u>et les variations</u> <u>pondérales chez les rates</u> <u>gestantes et leurs</u> <u>descendances suite à un</u> <u>traitement chronique à la</u> <u>nicotine</u> <u>(Communication affichée)</u>	<u>Deuxième Congrès DNIA</u> <u>2003 "Qualité et Sécurité</u> <u>Alimentaire"</u> <u>Fès</u> <u>17-18 Octobre 2003</u>

Participation
aux Salons et Forums

<u>Noms des auteurs de la participation</u>	<u>Titre de la participation</u>	<u>Salon, Foire, lieu, date</u>
<u>Ech chadi Saïd</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>Les couloirs circulaires pour la mesure de l'activité Locomotrice</i></u> <u>(Démonstration)</u>	<u><i>INNOVA'2000.</i></u> <u>Casablanca</u> <u>02-03 Décembre 2003</u>
<u>Ech chadi Saïd</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>A new "video tracking" system for behavioural and pharmaceutical analysis</i></u> <u>(Démonstration)</u>	<u><i>INNOVA'2002.</i></u> <u>Casablanca</u> <u>04-08 Octobre 2002</u>
<u>Ech chadi Saïd</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>A new "video tracking" system for behavioural and pharmaceutical analysis</i></u> <u>(Démonstration)</u>	<u><i>Médical Expo'2002.</i></u> <u>Casablanca</u> <u>18-20 Octobre 2002</u>
<u>Ech chadi Saïd</u> <u>Choulli Mohamed</u> <u>Khaled.</u>	<u><i>A new "video tracking" system for behavioural and pharmaceutical analysis</i></u> <u>(Démonstration)</u>	<u><i>Les intoxications au Maroc</i></u> <u>Juillet 2001, Kénitra</u>

Mis en forme : Français
France



Dans cette thèse, nous avons étudié l'activité comportementale et neuropharmacologique et son importance dans l'élaboration de nouveaux médicaments et molécules thérapeutiques.

Notre premier système réalisé dans ce cadre, est un système automatisé pour la mesure de l'activité locomotrice des animaux de laboratoire basé sur l'optoélectronique. Ce système est plus précis par rapport à des systèmes similaires,

le développement technique dans le domaine de l'optoélectronique ayant permis l'utilisation de nouvelles composantes très performantes et miniaturisés. La gestion des fichiers, le design expérimental et le calcul des paramètres des analyses sont des points forts de son architecture logicielle. Une étude de validation a permis de prouver sa fiabilité et son efficacité par rapport à l'observation directe.

Le deuxième système est un système « video tracking » basé sur l'analyse de l'image. Il répond à un besoin accru de systèmes plus fins permettant la quantification des paramètres comportementaux et neuropharmacologiques. Sa rentabilité en terme de coût financier et technique (résolution spatiale et temporelle) est indéniable, nous avons fait appel à des techniques de traitement et d'acquisition d'images très avancées et d'une grande efficacité, en plus d'une architecture logicielle qui intègre des applications d'analyses très performantes.

Enfin, grâce aux performances de ces deux systèmes de quantification et d'analyse comportementale et neuropharmacologique, nous avons pu développer un modèle mathématique basé sur une analyse plus fine des patterns de l'activité locomotrice spontanée et de la sensibilisation locomotrice induite par une exposition chronique à la nicotine. En effet notre modèle admet l'utilisation de nouveaux paramètres cinétiques (vitesse de décroissance), qui nous ont permis de mettre en évidence des différences soupçonnées, mais non décelées jusque là dans la sensibilisation locomotrice à la nicotine entre sexe.

Mis en forme : Gauche : 1 cm, Haut : 0,63 cm, Bas : 1,27 cm

Mis en forme : Police : 12 pt, Police de script complexe, Décalage bas de 7 pt

Mis en forme : Interligne : simple

Mis en forme : Retrait : 1,27 cm, Interligne : 1,5