

Un modèle génétique de dépression chez la Souris, la lignée des « souris dépressives Rouen »

Malika El Yacoubi, Jean Costentin et Jean-Marie Vaugeois

CNRS FRE 2735, IFRMP23, Faculté de Médecine & Pharmacie, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen cedex 1

La dépression est une maladie multifactorielle et des facteurs génétiques jouent un rôle dans son étiologie. La compréhension de sa physiopathologie requiert des modèles expérimentaux qui miment la pathologie. Nous présentons un modèle élaboré par une reproduction dirigée de souris présentant des réponses remarquablement différentes dans l'épreuve de la suspension par la queue, un paradigme de stress utilisé pour cribler des antidépresseurs potentiels. Ainsi, les souris « résignées » sont essentiellement immobiles dans l'épreuve de la suspension par la queue, ainsi que dans l'épreuve de la nage forcée pratiquée selon Porsolt ; elles présentent une consommation réduite d'une solution de saccharose (2%) agréable au goût. De plus, les souris « résignées » présentent des modifications du cycle veille-sommeil ressemblant à celles communément observées chez les malades déprimés, notamment un sommeil plus léger et plus fragmenté, avec une augmentation de la durée du sommeil paradoxal. Comparées aux souris « non résignées », elles ont des taux basaux de corticostérone sérique plus élevés et une vitesse de renouvellement de la sérotonine plus faible dans l'hippocampe. De façon remarquable, la stimulation de l'autorécepteur sérotoninergique 5-HT_{1A} induit une hypothermie plus grande et une inhibition de plus forte de l'activité électrique du neurone sérotoninergique du noyau du raphé dorsal chez les souris « résignées » que chez les souris « non résignées ». Ainsi, les souris « résignées » présentent une diminution du tonus sérotoninergique, qui évoque celui associé à la dépression humaine. Finalement, tant les altérations comportementales que le dysfonctionnement sérotoninergique peuvent être améliorés par l'administration chronique de l'antidépresseur fluoxétine. La lignée des « Souris Dépressives Rouen » peut constituer une opportunité pour approcher les gènes influençant la susceptibilité à la dépression et pour rechercher les substrats neurophysiologiques et neurochimiques sous-tendant les effets antidépresseurs.