

# Traitement de la dépression

- Essentiellement basé sur l'hypothèse monoaminergique (années 50) :

« Dépression résultant d'une diminution de la transmission monoaminergique »



Molécules visant à la restaurer

- Environ 40 % des patients ne répondent pas au premier traitement prescrit



Traitements inefficaces chez environ 30 % des patients



Etudes précliniques nécessaires pour comprendre la physiopathologie et améliorer l'efficacité des traitements



Développement de modèles animaux

# LES TESTS DE DEPRESSION

# The genetic mouse model of helplessness

*The tail suspension test*

*Immobility score*



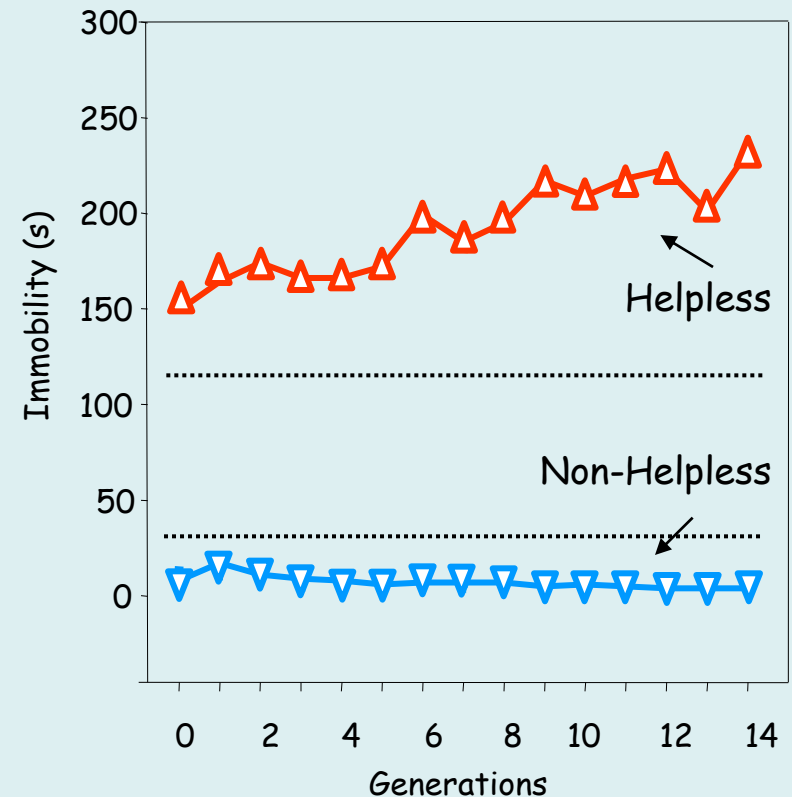
*HELPLESS*

*NON-HELPLESS*

*duration of immobility (out of 6 min)*

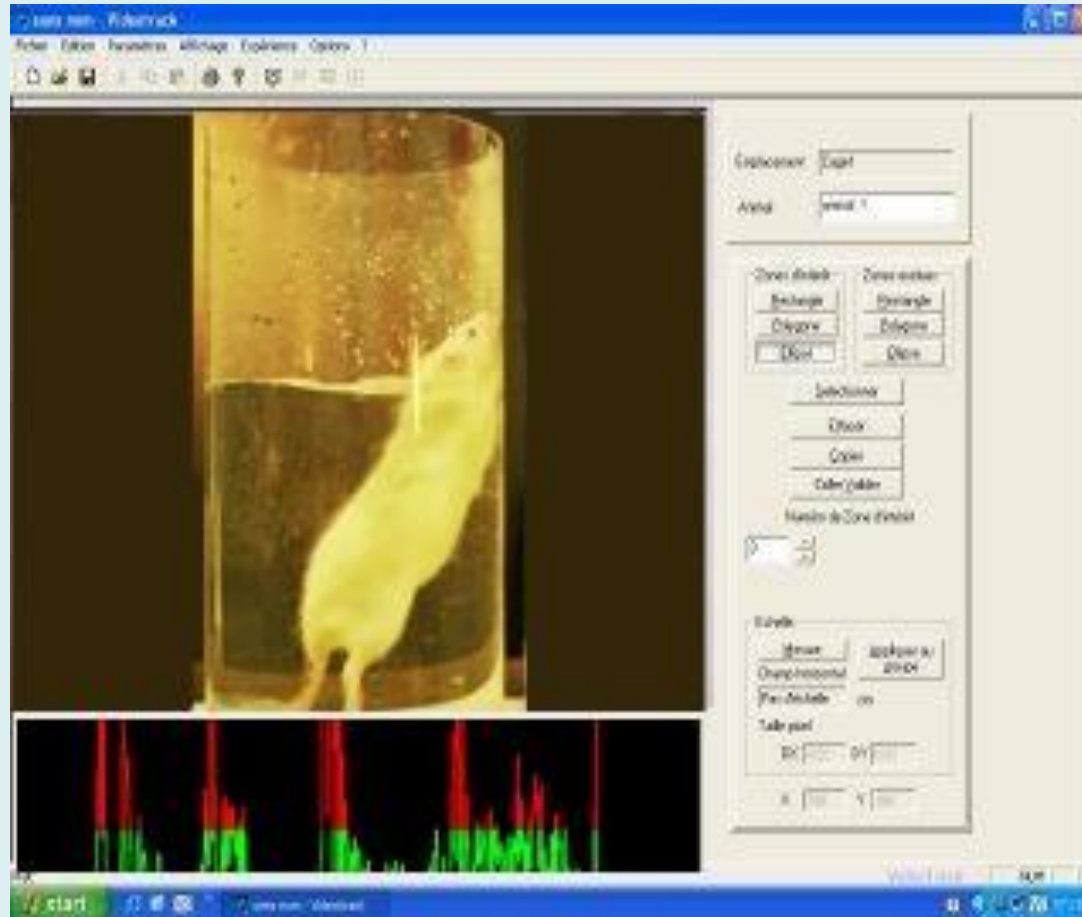
$\geq 115s$

$\leq 35s$



# TEST DE « DEPRESSION » (suite)

↳ Forced swimming test (“Porsolt”)



# Critères de Validation des “Modèles” Animaux

selon McKinney & Bunney (1969)

---

- **Modèle homologue** (construct validity)  
causes inductrices semblables  
à celles de la maladie
  - **Modèle isomorphe** (face validity)  
symptômes semblables à  
ceux de la maladie
  - **Modèle prédictif** (predictive validity)  
prédiction de l'efficacité  
thérapeutique  
*spécificité* = minimum de faux positifs  
*sensibilité* = minimum de faux négatifs
-

# Critères de Validation des "Modèles" Animaux

selon McKinney & Bunney (1969)

---

- Modèle homologue (construct validity)  
causes inductrices semblables  
à celles de la maladie
  - **Modèle isomorphe** (face validity)  
symptômes semblables à  
ceux de la maladie
  - Modèle prédictif (predictive validity)  
prédiction de l'efficacité  
thérapeutique  
*spécificité* = minimum de faux positifs  
*sensibilité* = minimum de faux négatifs
-

# Difficultés de développer des modèles animaux en psychiatrie

A- Le diagnostic repose essentiellement sur des **dimensions subjectives**



B- la nosographie psychiatrique



## LES ETATS DEPRESSIFS: ELEMENTS CLES

Episode dépressif majeur:

- Mélancolie/Anhédonie: absence de plaisir pour toute activité.
- Perte d' espoir, idées de culpabilité et de dévalorisation de soi.
- Perte d' appétit, trouble du sommeil et perturbation de l' activité psychomotrice (agitation ou ralentissement).
- Idées morbides, suicidaires.
- Difficultés pour se concentrer, penser et prendre des décisions.
- Anergie, asthénie.



# Signes modélisables chez l'animal

Mesures biochimiques : activité de l'axe corticotrope,...

Mesures comportementales: Test de Porsolt, labyrinthe en croix surélevé



Anhédonie (eau sucrée)  
Paramètres végétatifs



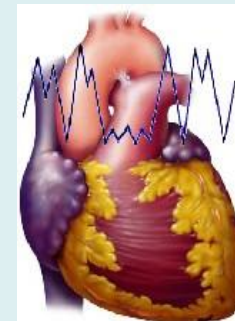
courbe de poids



activité exploratoire



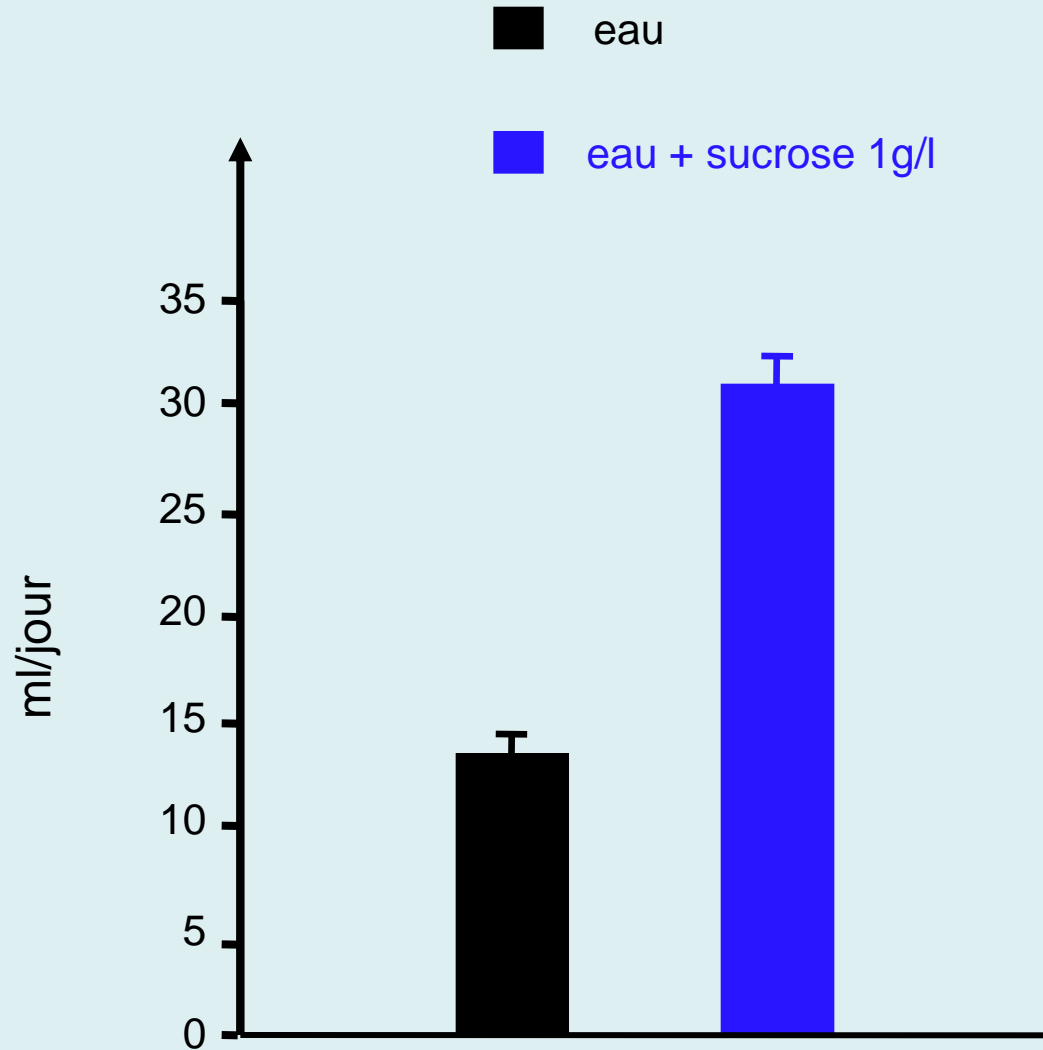
cycle veille sommeil



Paramètres cardio-vasculaires

ANHEDONIE

# CONSOMMATION D'EAU SUCREE J-7/J0



# Hypothèse Stress - Diathèse

# Critères de Validation des “Modèles” Animaux

selon McKinney & Bunney (1969)

---

- **Modèle homologue** (construct validity)  
causes inductrices semblables  
à celles de la maladie
  - Modèle isomorphe (face validity)  
symptômes semblables à  
ceux de la maladie
  - Modèle prédictif (predictive validity)  
prédiction de l'efficacité  
thérapeutique  
*spécificité* = minimum de faux positifs  
*sensibilité* = minimum de faux négatifs
-

# Validité de construction

Pathologie multifactorielle



Facteurs génétiques



vs

Facteurs environnementaux



Facteurs psychosociaux  
Facteurs psycho-émotionnels

Stress

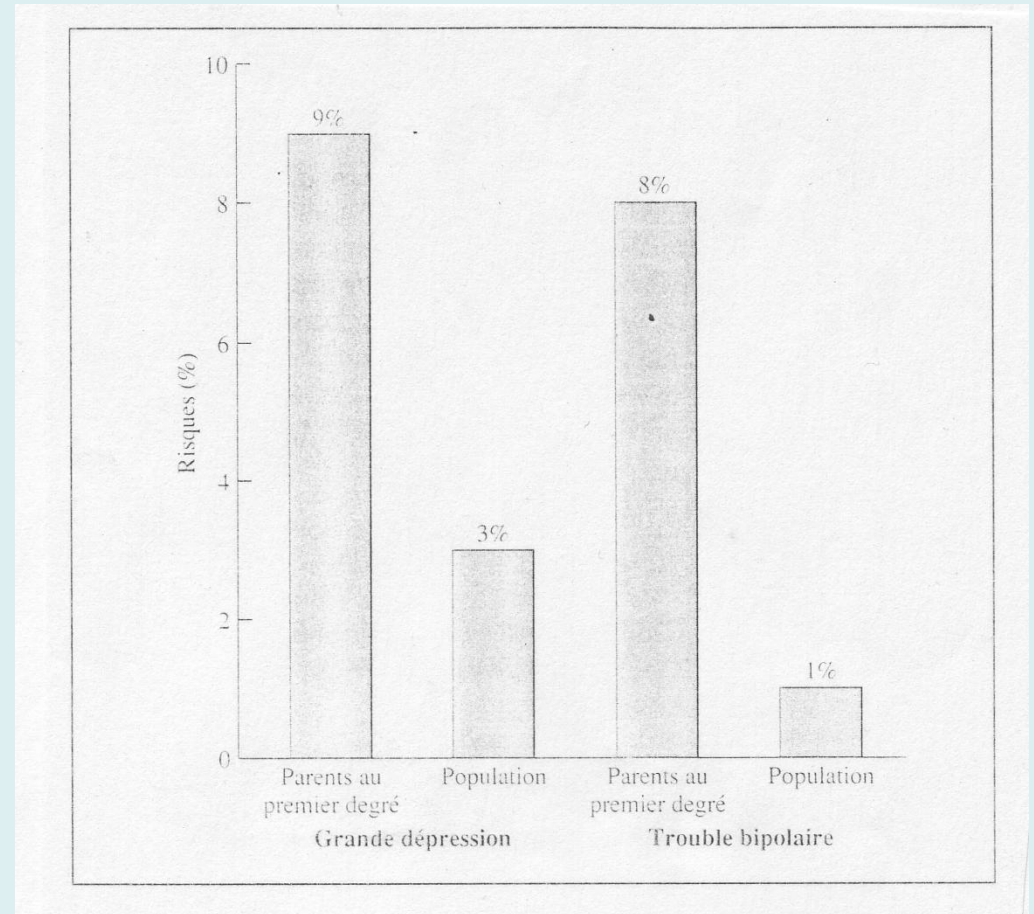
...



Susceptibilité à la dépression

## IV) Facteurs favorisant:

### A) Génétique



# The genetic mouse model of helplessness

*The tail suspension test*

*Immobility score*



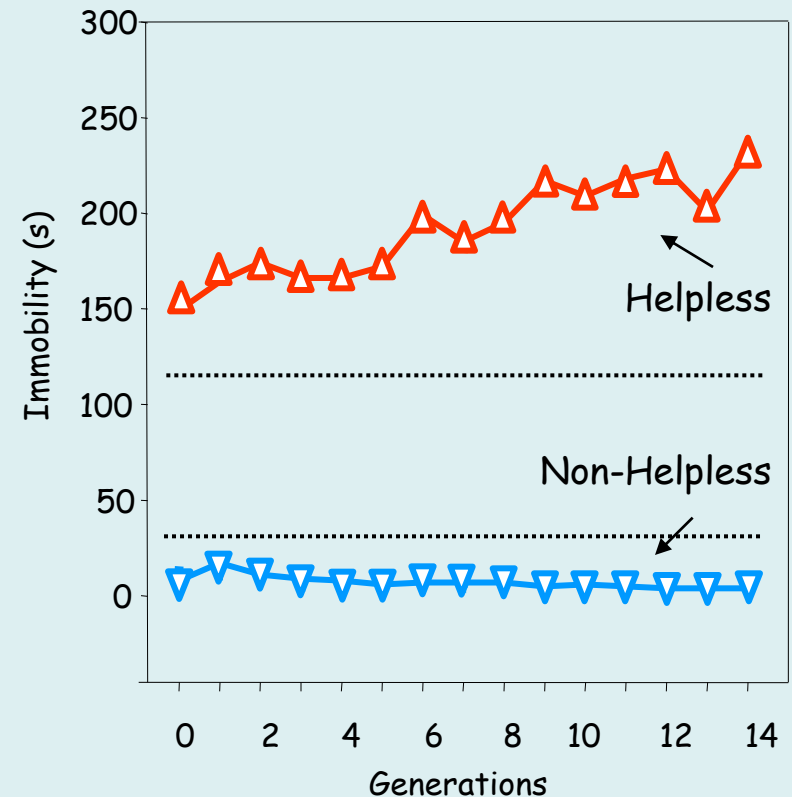
*HELPLESS*

*NON-HELPLESS*

*duration of immobility (out of 6 min)*

$\geq 115s$

$\leq 35s$





# Validité de construction

Pathologie multifactorielle



Facteurs génétiques



vs

Facteurs environnementaux



Facteurs psychosociaux  
Facteurs psycho-émotionnels

Stress

...



Syndrome dépressif

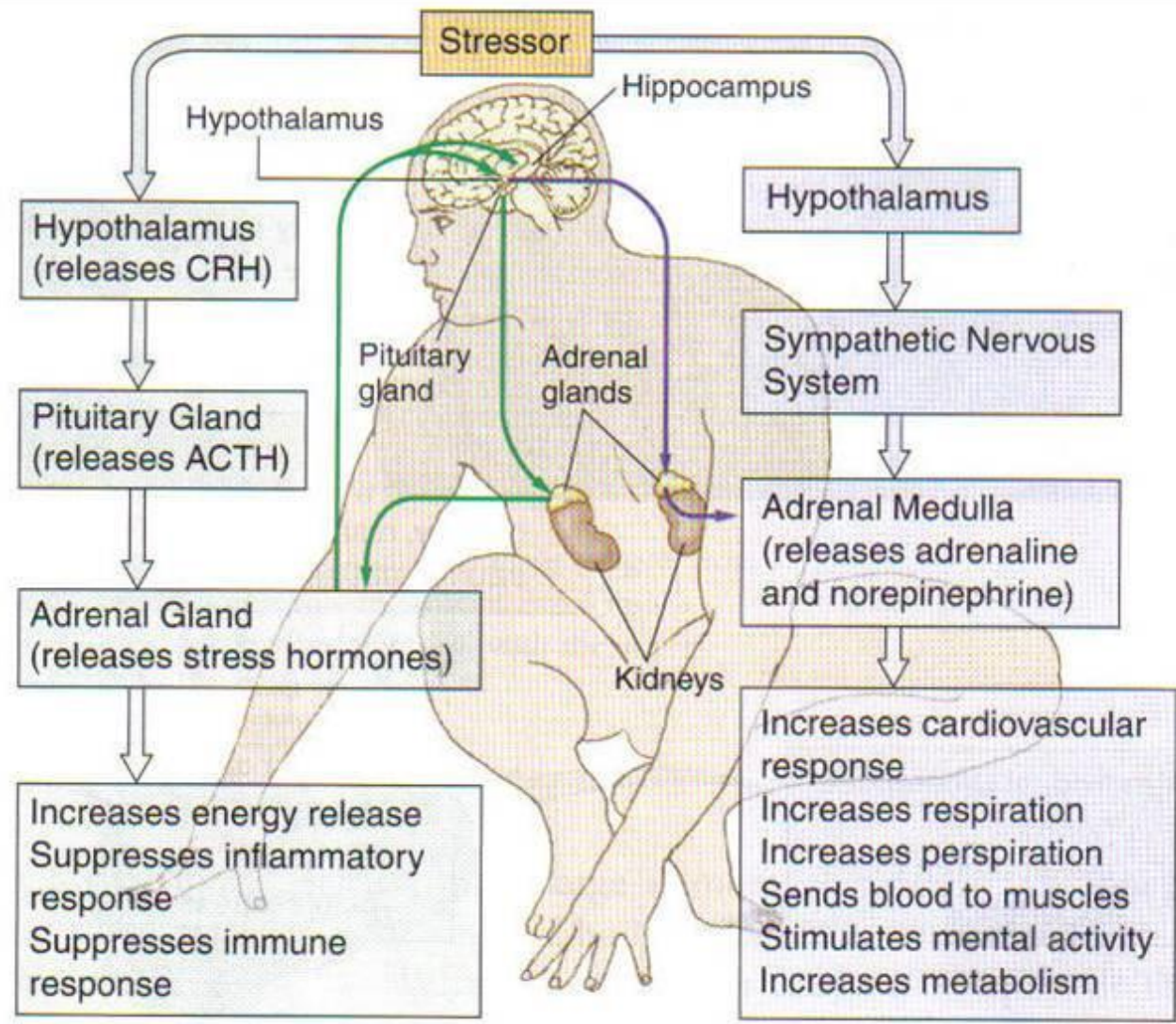
## QU'EST CE QUE LE STRESS ?

Le **stress** peut se définir comme l'ensemble des réponses (endocriniennes, métaboliques et comportementales) produites par un organisme à tous les stimuli de l'environnement qui menacent son équilibre interne. Le stress est une **réaction adaptative**, il est nécessaire à « l'homéostasie ».

Une stimulation excessive par son intensité, sa durée ou sa répétition est dangereuse et peut, si elle dépasse les capacités d'adaptation du sujet, conduire à un **état pathologique**.

# THE STRESS RESPONSE

When the body experiences stress, a series of biological changes occurs. There is activation of the sympathetic nervous system, which in turn activates the adrenal medulla, which secretes adrenaline and noradrenaline, leading to increased physiological arousal. There is also activation of the HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis. Activation of the hypothalamus leads to the release of hormones that travel through the bloodstream to the pituitary gland, which in turn secretes other hormones and activates the adrenal gland, which release the stress hormone, cortisol.



# PROCEDURE EXPERIMENTALE DE STRESS CHEZ L'ADULTE

# MODELISATION CHEZ L'ANIMAL (STRESS LEGERS REPETES)

Lundi

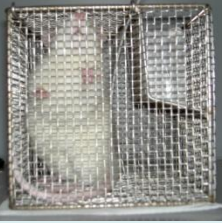
Mardi

Mercredi

Jeudi

Vendredi

WE



Confinement (1 h)



Modification  
cycle 30 min  
toutes les 3h

Agitation  
(10 min)

Confinement  
dans l'eau  
(30 min)

Changement  
de cage  
(5 h)

Agitation  
(10 min)

Changement  
de cage  
(5 h)



Litière  
mouillée



Changement  
de litière

Répétition de cette chronologie pendant 3 semaines

# PROCEDURE EXPERIMENTALE DE STRESS PERI-NATAUX

## STRESS PRE-NATAL



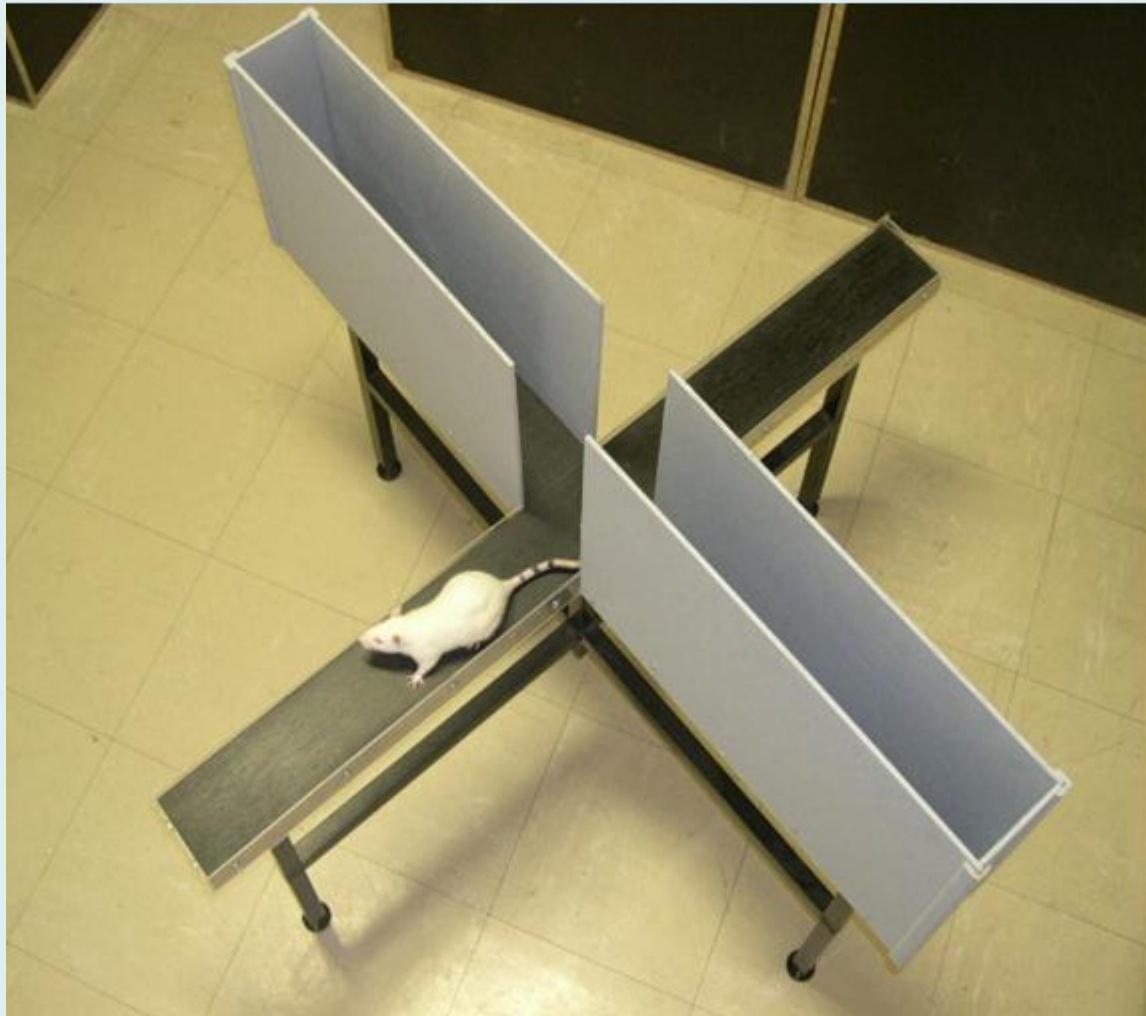
## STRESS POST-NATAL



# LES TESTS D'ANXIETE



# Labyrinthe en croix surélevé (rat) (Elevated Plus-maze)



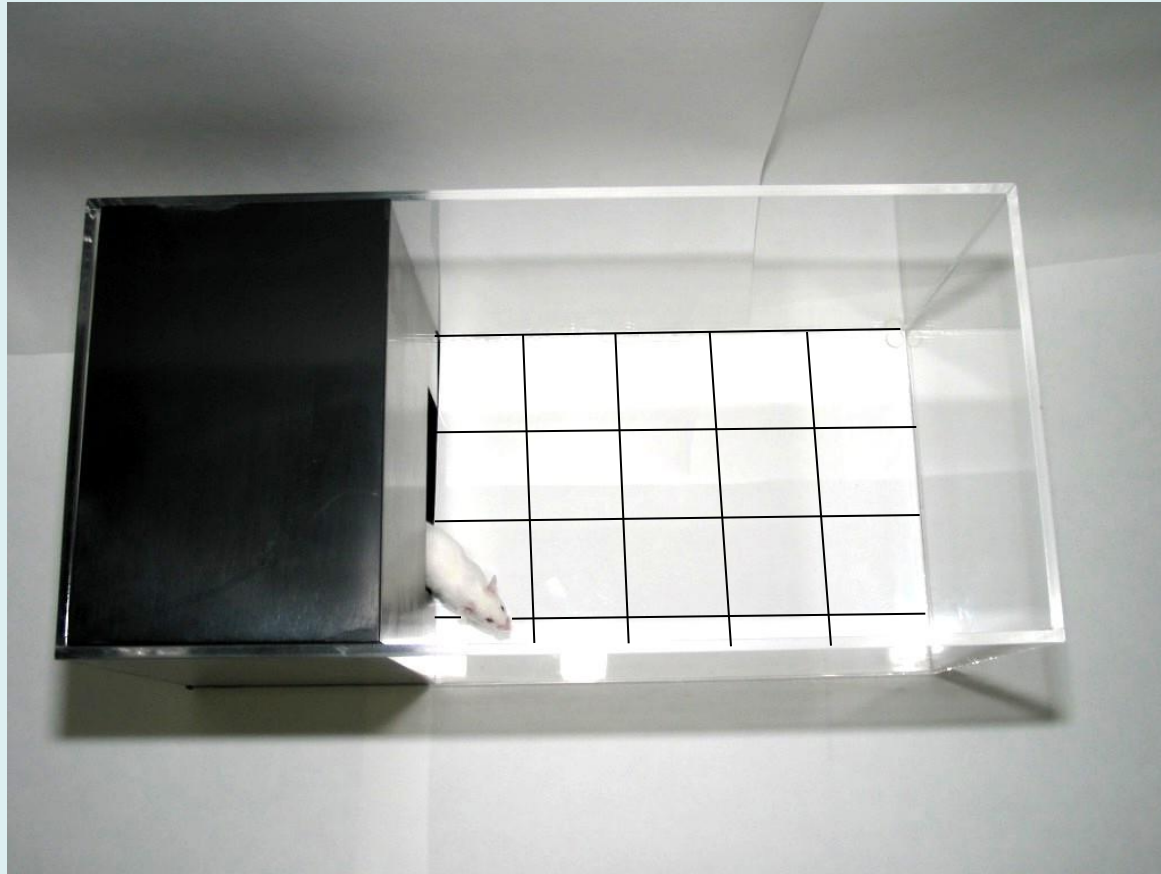
# Elevated Zero-maze in Rats

---



## Boîte Claire / Obscure (Light/Dark Box)

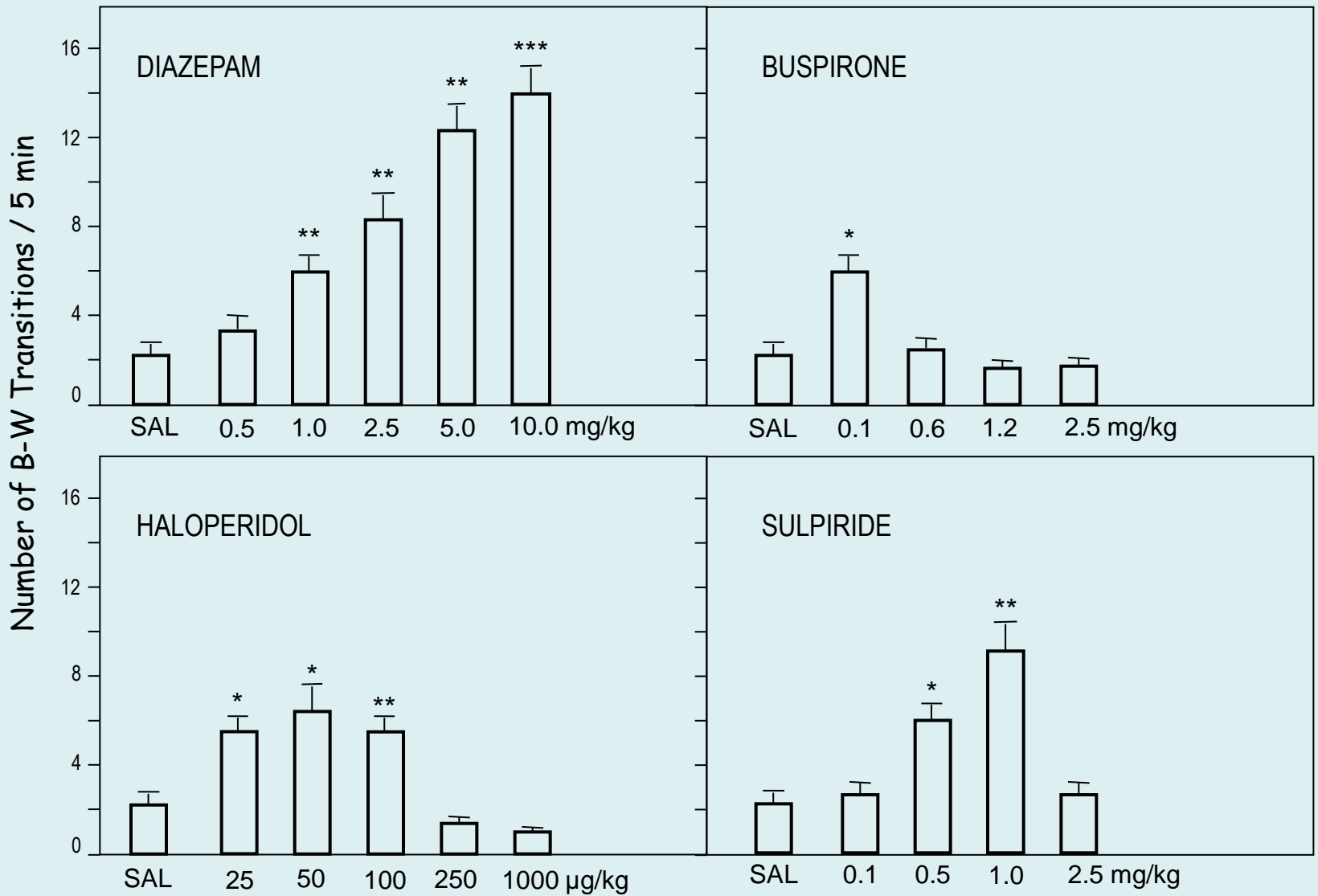
---



Benzodiazépine:

➤ temps passé dans compartiment clair  
=> considérer comme test d'anxiété

# Light/Dark Box in Rats



From Merlo Pich & Samanin, 1986

# Critères de Validation des “Modèles” Animaux

selon McKinney & Bunney (1969)

---

- Modèle homologue (construct validity)  
causes inductrices semblables  
à celles de la maladie
  - Modèle isomorphe (face validity)  
symptômes semblables à  
ceux de la maladie
  - **Modèle prédictif** (predictive validity)  
prédiction de l'efficacité  
thérapeutique  
*spécificité* = minimum de faux positifs  
*sensibilité* = minimum de faux négatifs
-

# PROCEDURE EXPERIMENTALE DE DEFAITE SOCIALE

1 - isolement (30 min)



2 - confrontation (15 min)



1 - isolement (30 min)



2 - confrontation (15 min)



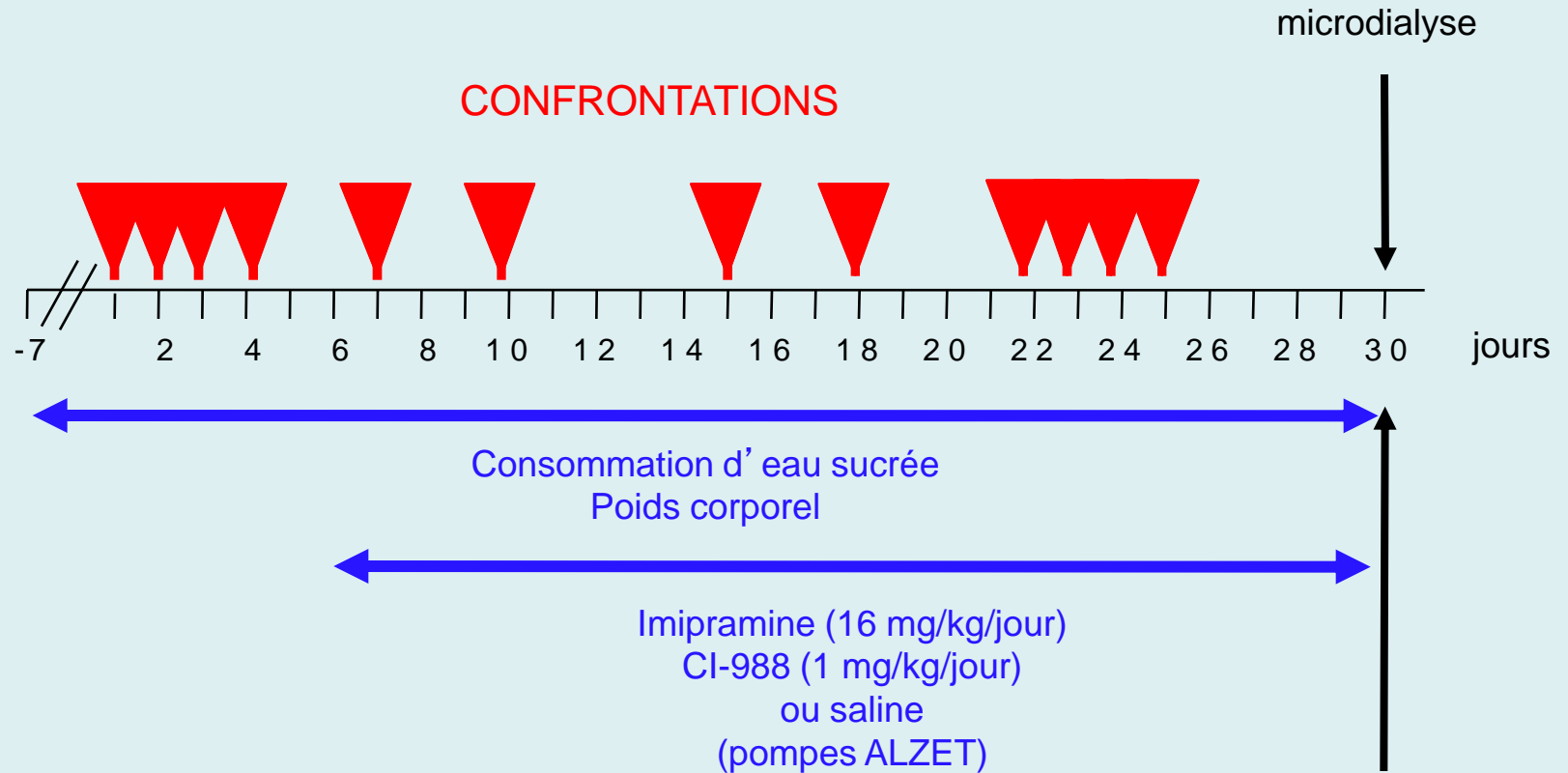
Immobilité  
Ultra-vocalisation  
Postures de défense

1 fois par jour pendant 4 jours

Conséquences plusieurs jours après la  
fin du protocole ?

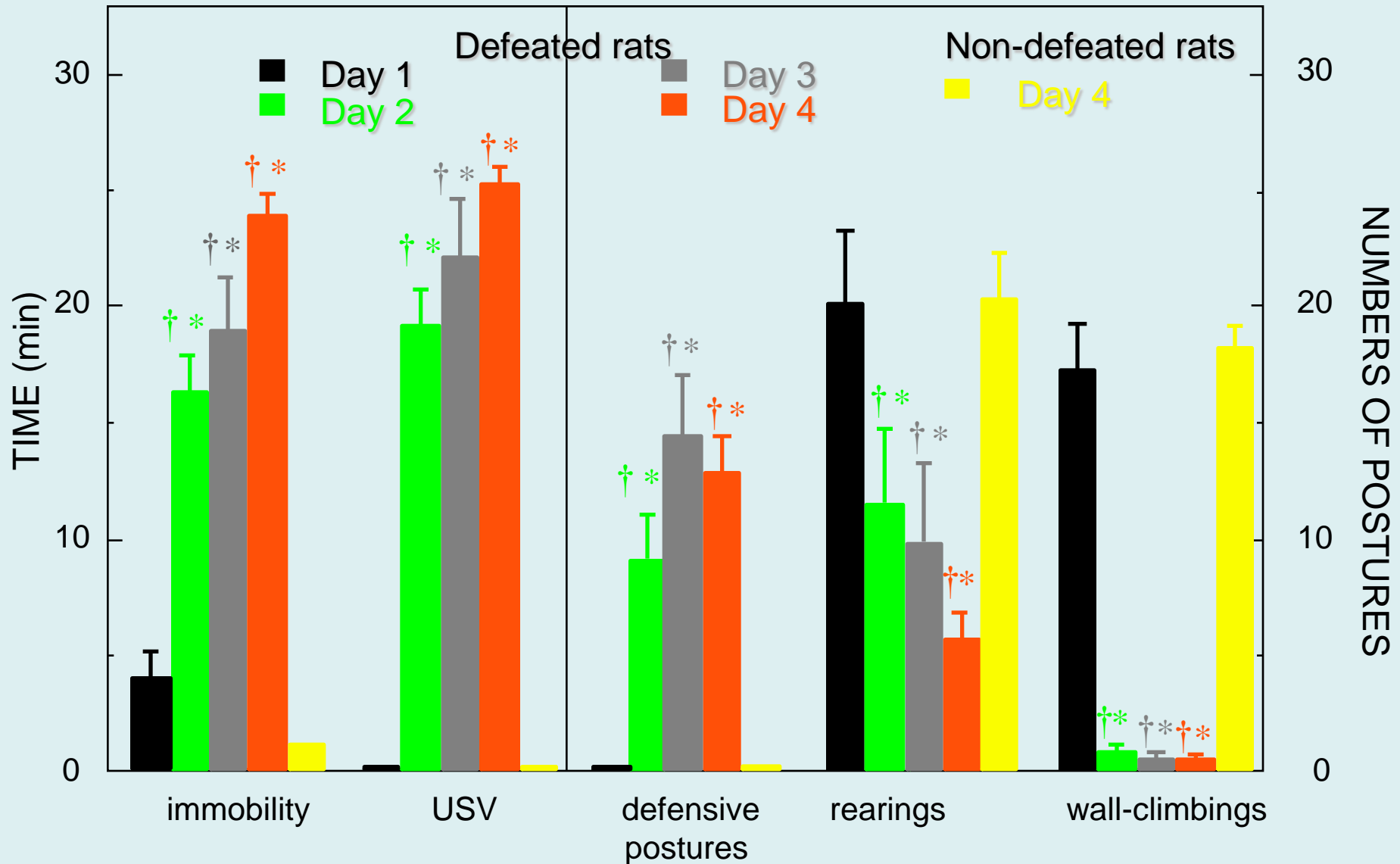


# PROCEDURE EXPERIMENTALE DE DEFAITE SOCIALE (LONG TERME: 5 semaines)



- Paramètres biologiques
- poids des glandes surrénales
  - corticostérone plasmatique
  - prolifération cellulaire
  - volume hippocampique

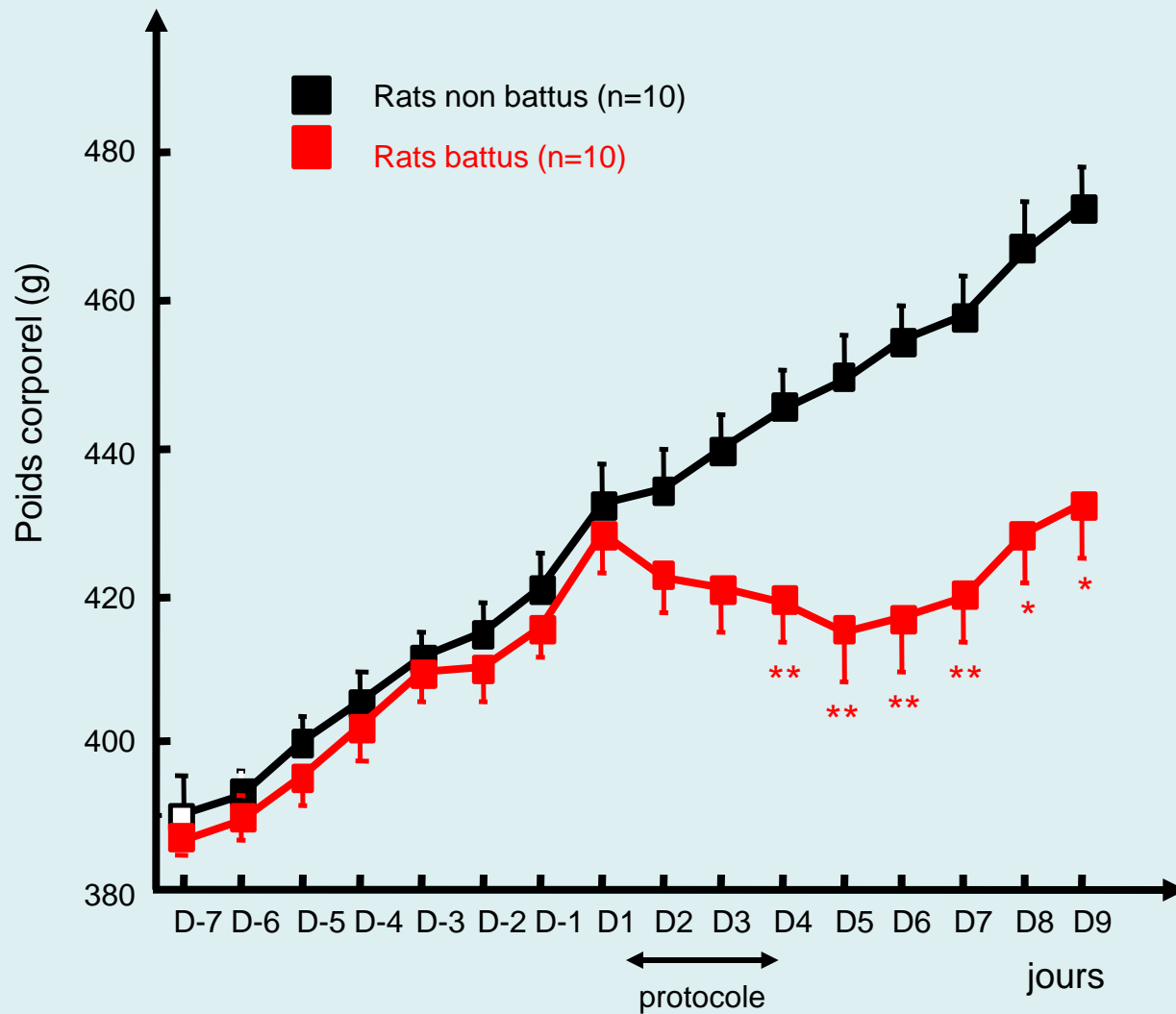
# BEHAVIOURAL RESPONSES OF DEFEATED RATS DURING 4 CONSECUTIVE CONDITIONING SESSIONS



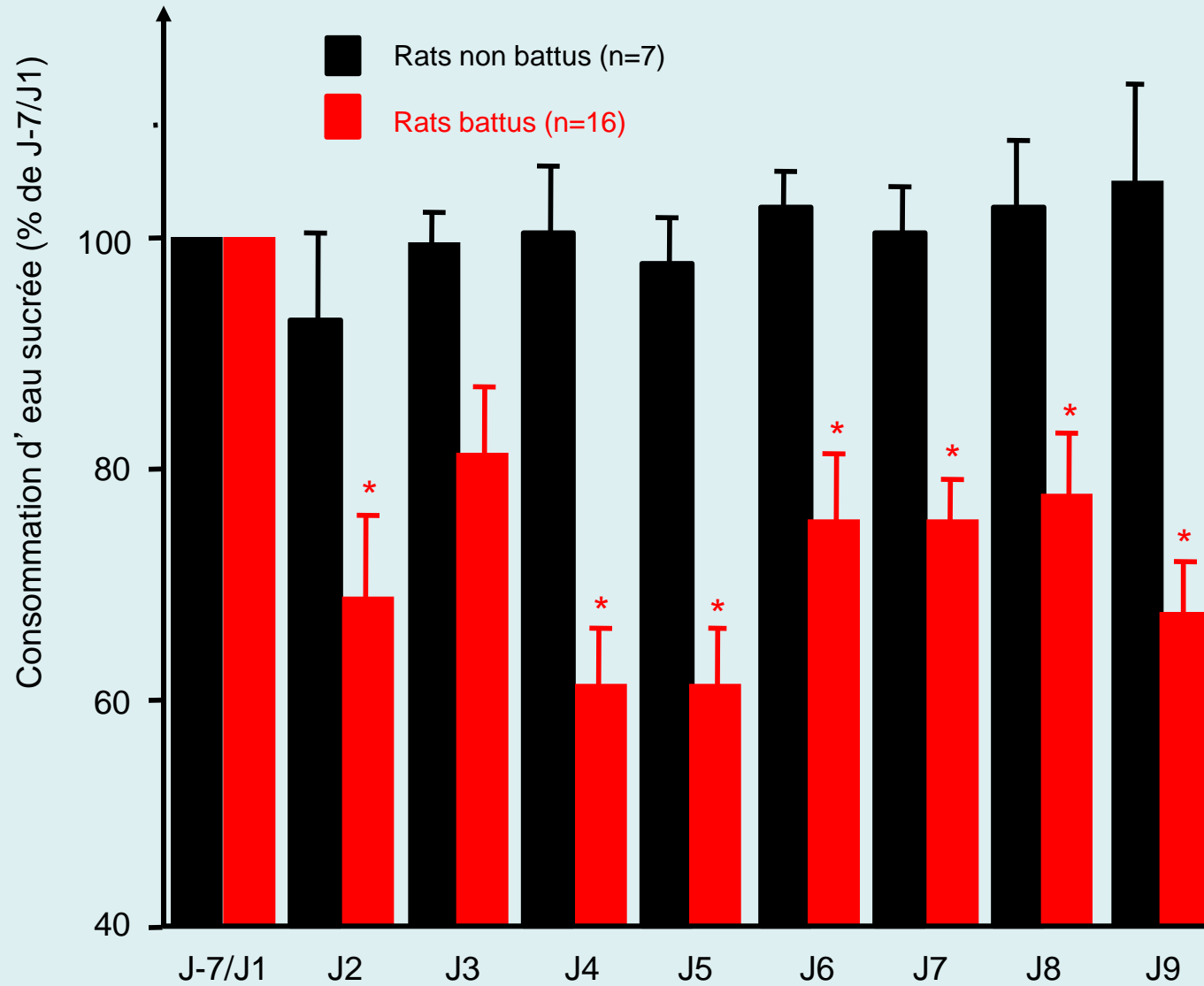
# ACTIVITE DE L' AXE CORTICOTROPE

	Corticosterone (ng/ml)	Poids des surrénales (mg/100 g)
Rats non battus	8,84 ± 2,44	9,89 ± 0,41
Rats battus	56,39 ± 12,74 *	13,65 ± 0,25 *

# COURBE DE PRISE DE POIDS



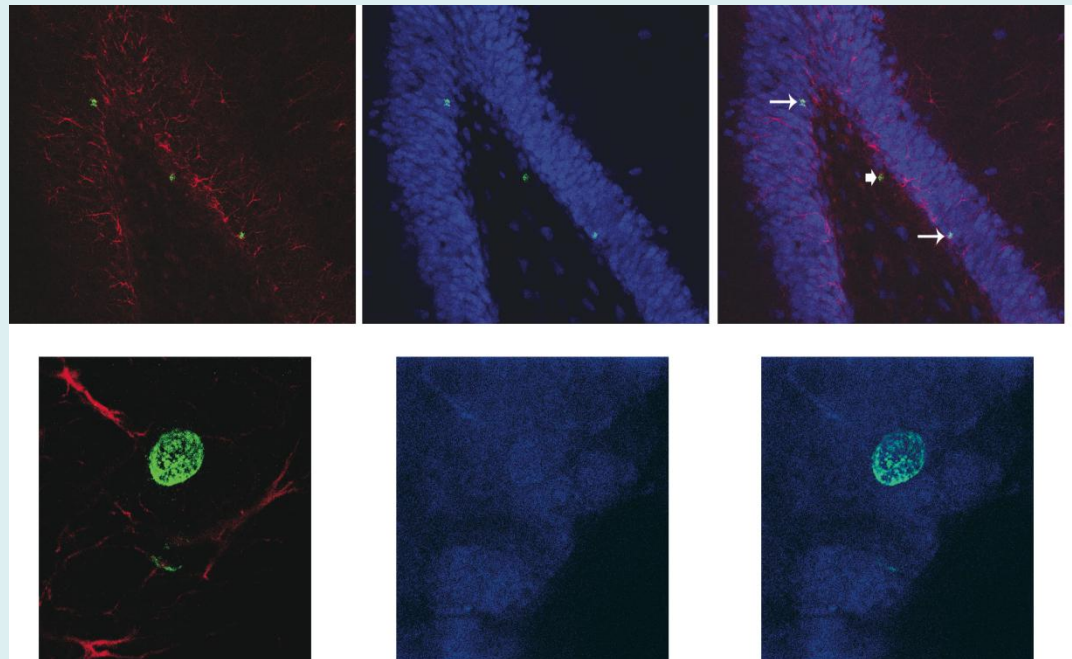
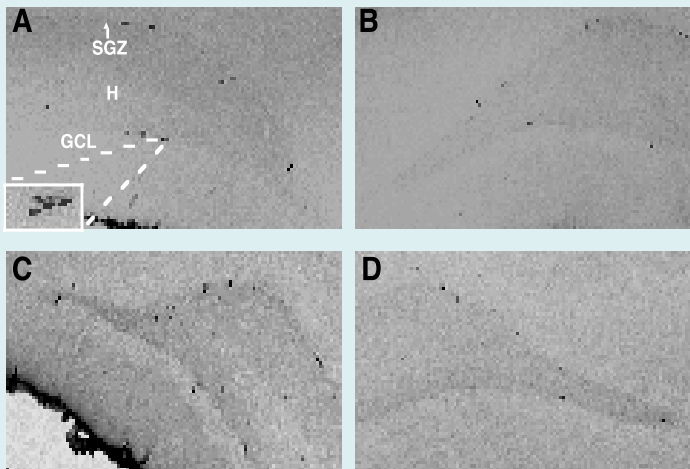
# CONSOMMATION D'EAU SUCREE



# Signes modélisables chez l'animal

## Mesures anatomiques : hypotrophie hippocampique

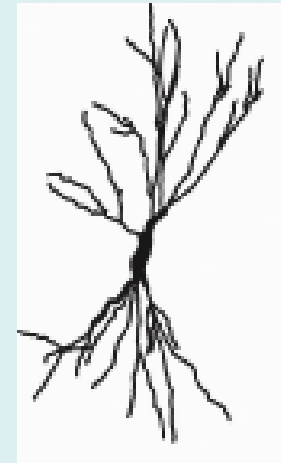
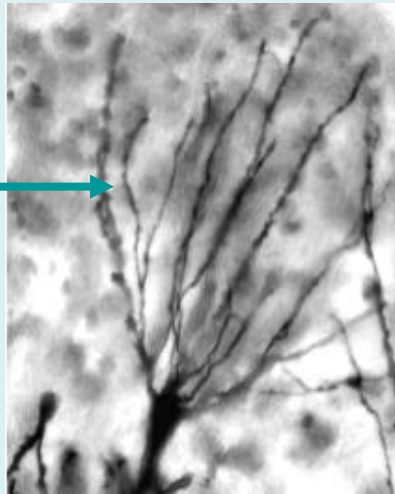
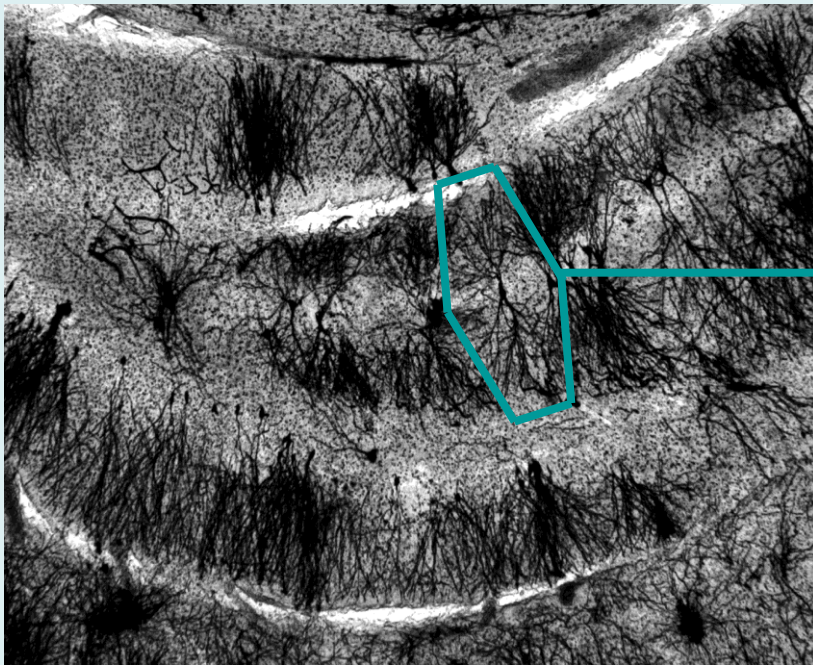
- Mesure du volume de l'hippocampe
- Neurogenèse marquage au BrdU



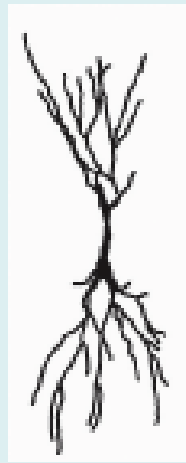
# Signes modélisables chez l'animal

Mesures anatomiques : hypotrophie hippocampique

- Rétraction dendritique

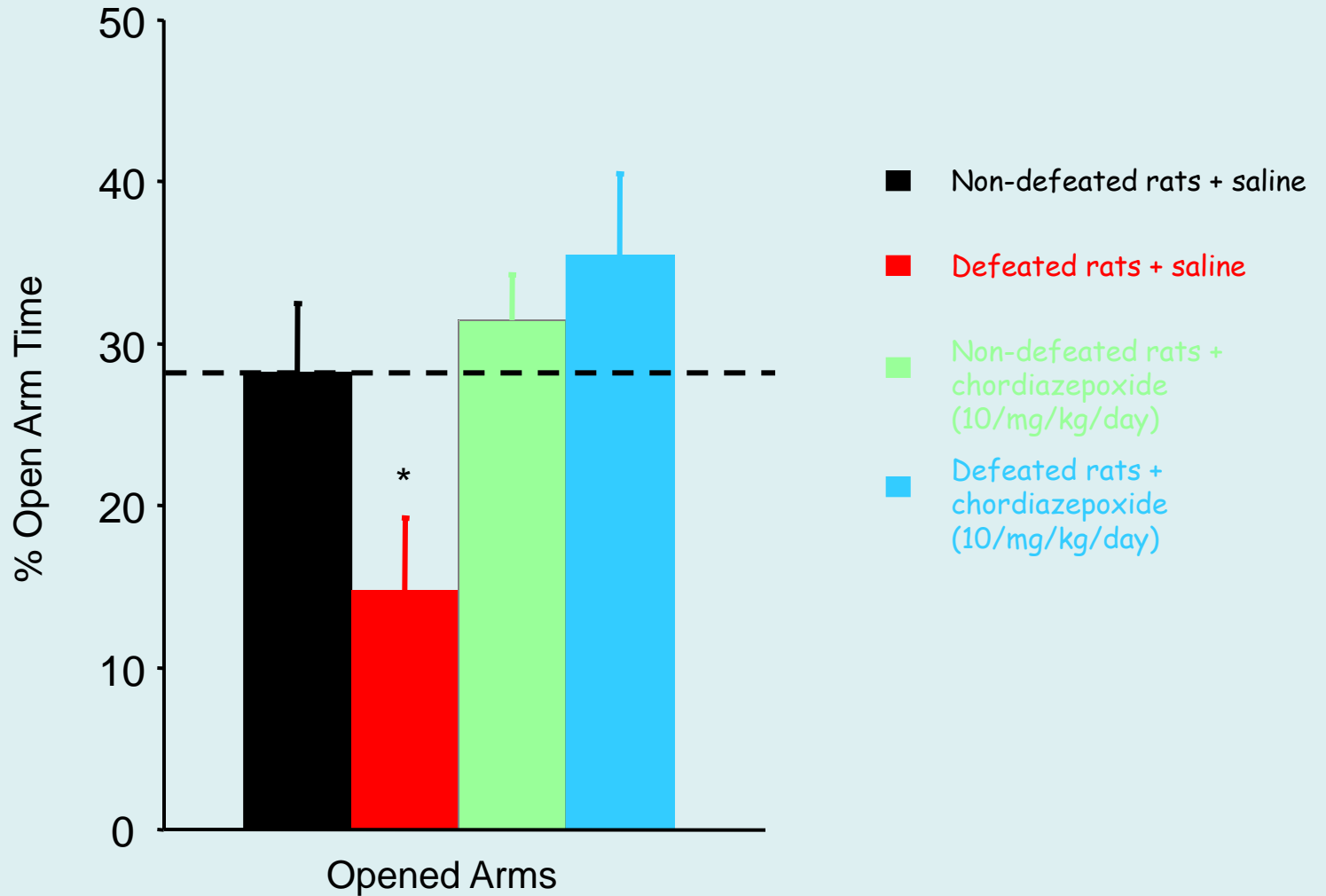


C



D

# ELEVATED PLUS MAZE



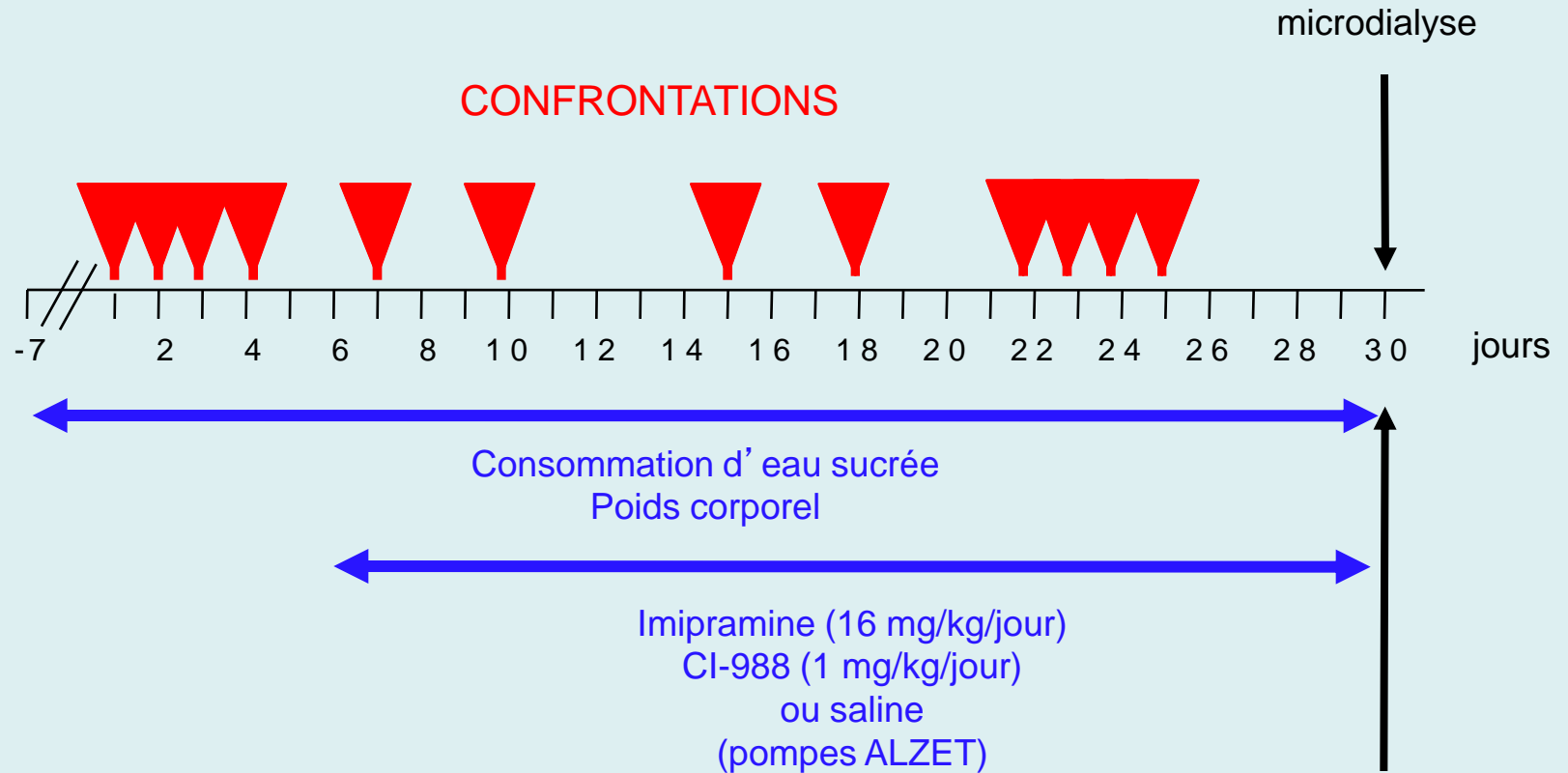


Le protocole long provoque 5 jours après son terme:

- 1) Une diminution de la prise de poids
- 2) Une anhédonie
- 3) Une hyperactivité de l'axe corticotrope
- 4) Une diminution du volume hippocampique et de la neurogenèse
- 5) Une augmentation du temps d'immobilité dans le test de Porsolt

↓ Modèle de « dépression »

# PROCEDURE EXPERIMENTALE DE DEFAITE SOCIALE (LONG TERME: 5 semaines)

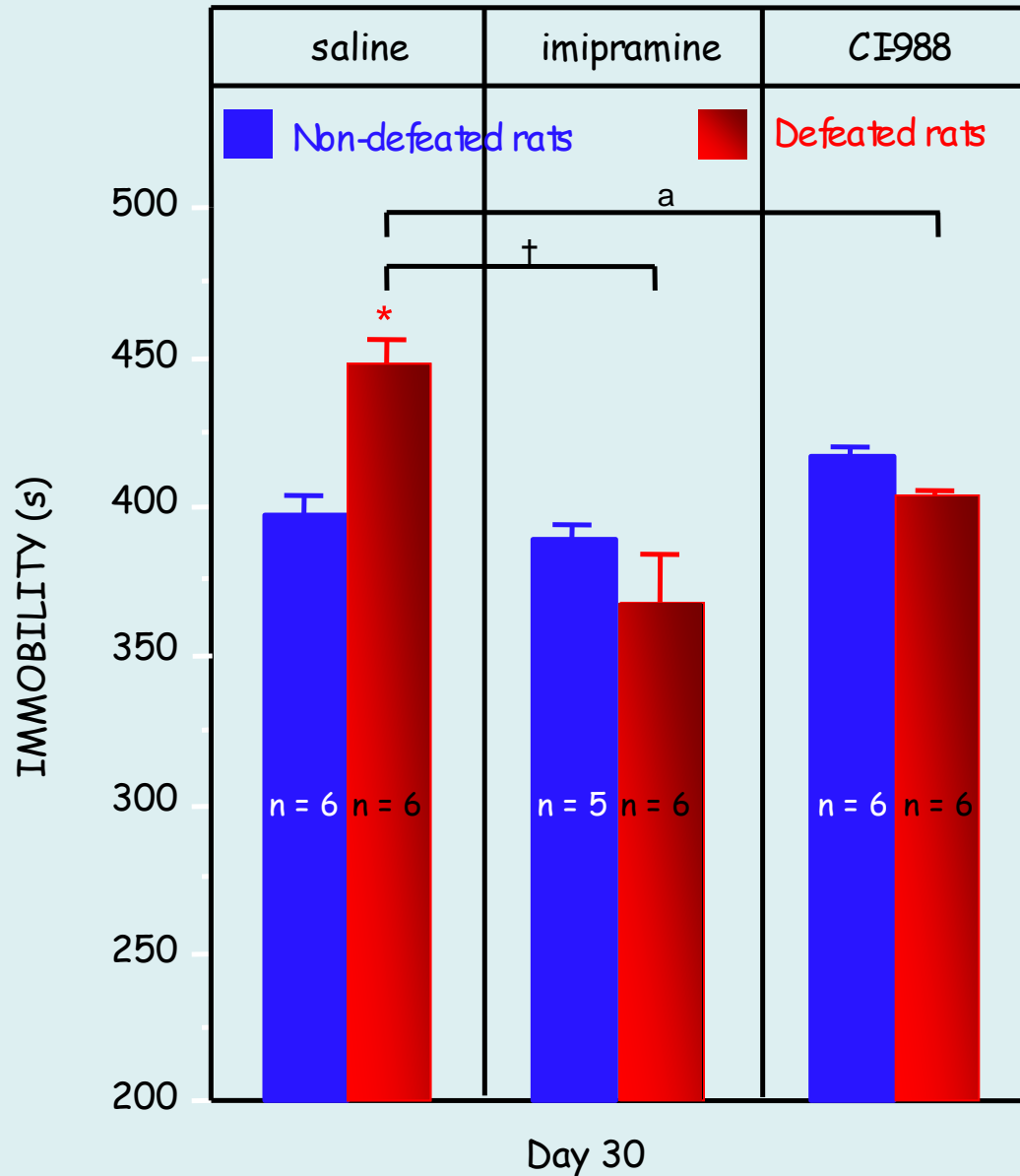


- Paramètres biologiques
- poids des glandes surrénales
  - corticostérone plasmatique
  - prolifération cellulaire
  - volume hippocampique

## HPA AXIS ACTIVITY (5 DAYS AFTER THE LAST CONFRONTATION)

	Corticosterone levels (ng/ml)	Adrenal gland weight (mg/100 g)
Non-defeated rats	$9.71 \pm 1.08$	$10.03 \pm 0.25$
Defeated rats	$58.03 \pm 7.70^*$	$12.61 \pm 0.24^*$
Non-defeated rats + imipramine	$14.07 \pm 1.68$	$10.39 \pm 0.28$
Defeated rats + imipramine	$13.78 \pm 3.00$	$10.79 \pm 0.41$
Non-defeated rats + CI-988	$13.91 \pm 3.03$	$10.15 \pm 0.53$
Defeated rats + CI-988	$11.00 \pm 4.1$	$12.26 \pm 0.55^*$

# EFFECT OF SOCIAL DEFEAT ON FORCED SWIMMING TEST

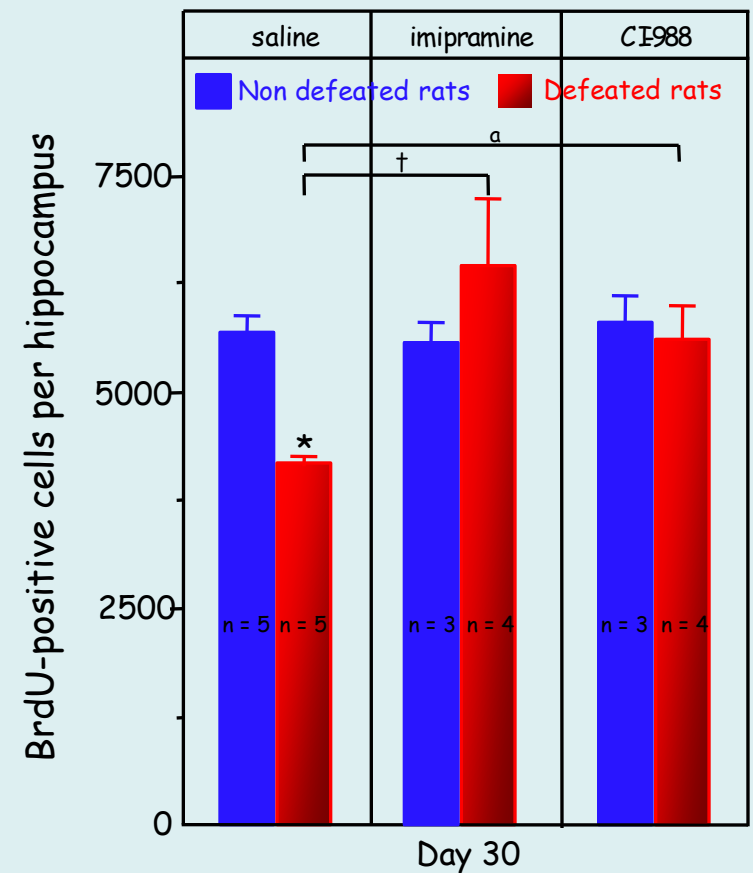
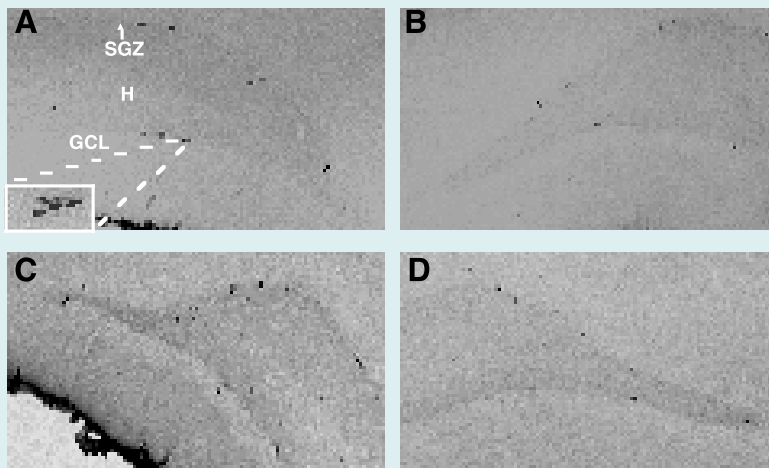


# EFFECT OF SOCIAL DEFEAT ON CELL PROLIFERATION

## Hippocampal volume

Non-defeated rats:  $10.40 \pm 0.02 \text{ mm}^3$

Defeated rats:  $9.31 \pm 0.3 \text{ mm}^3$



Le protocole long provoque 5 jours après son terme:

- 1) Une diminution de la prise de poids
- 2) Une anhédonie
- 3) Une hyperactivité de l'axe corticotrope
- 4) Une diminution du volume hippocampique et de la neurogenèse
- 5) Une augmentation du temps d'immobilité dans le test de Porsolt
- 6) Ces effets sont prévenus par un traitement antidépresseur

↓ Modèle de « dépression »

# **Hypothèse du stress et de l'axe hypothalamo-hypophysaire**

Hypothalamus  
connecté à l'hypophyse  
par le système porte  
sécrète

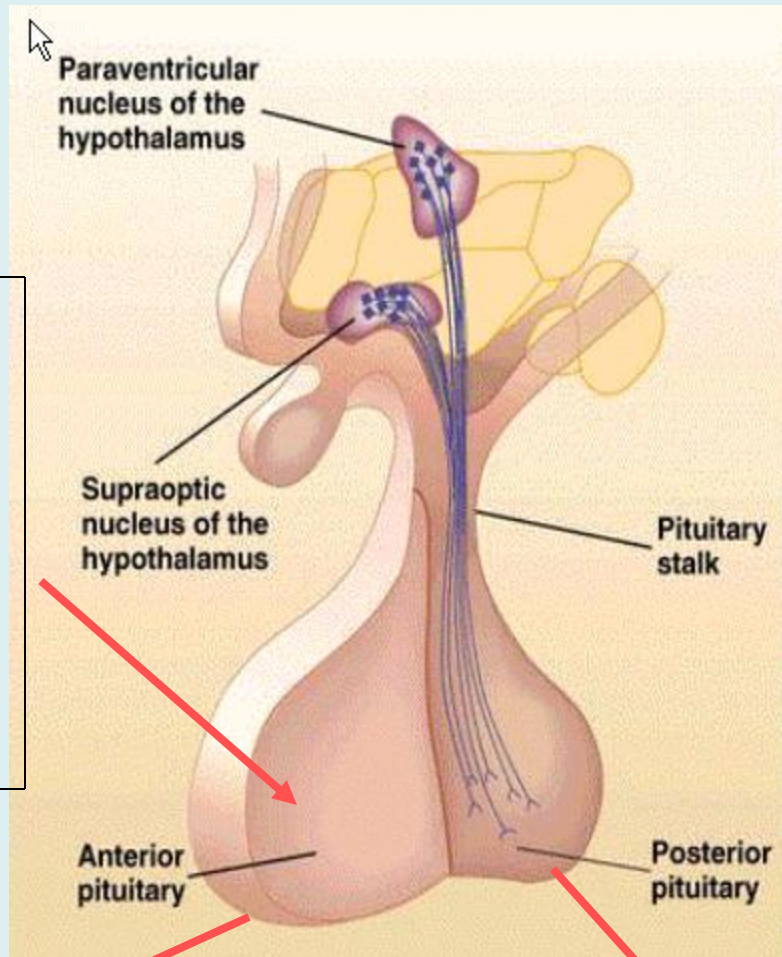
**Corticotrophin RF**

Gonadotrophin RF

Thyrotropin RF

Growth H RF

Prolactin RF



**Hormones  
synthétisées  
par l'hypothalamus**

**FSH, LH**

**ACTH**

**TSH**

**GH**

Prolactin

Oxytocin, Vasopressin

Ovaires

Surrénales

Thyroïde

Cellules  
du corps

Os

Sein

Cellules du corps

Sein

Utérus

Rein

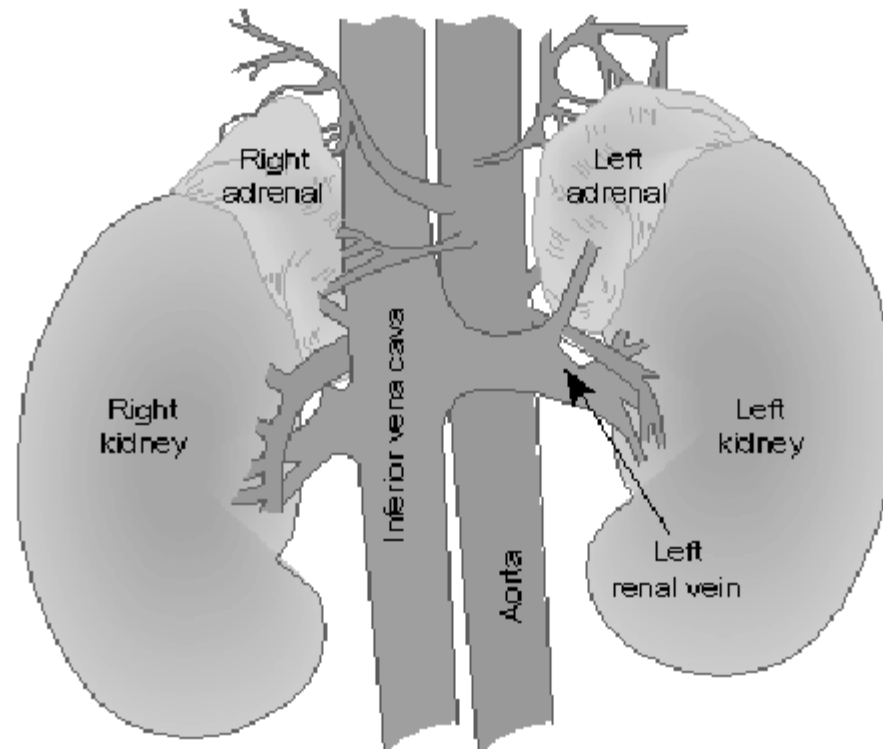
Oestrogen

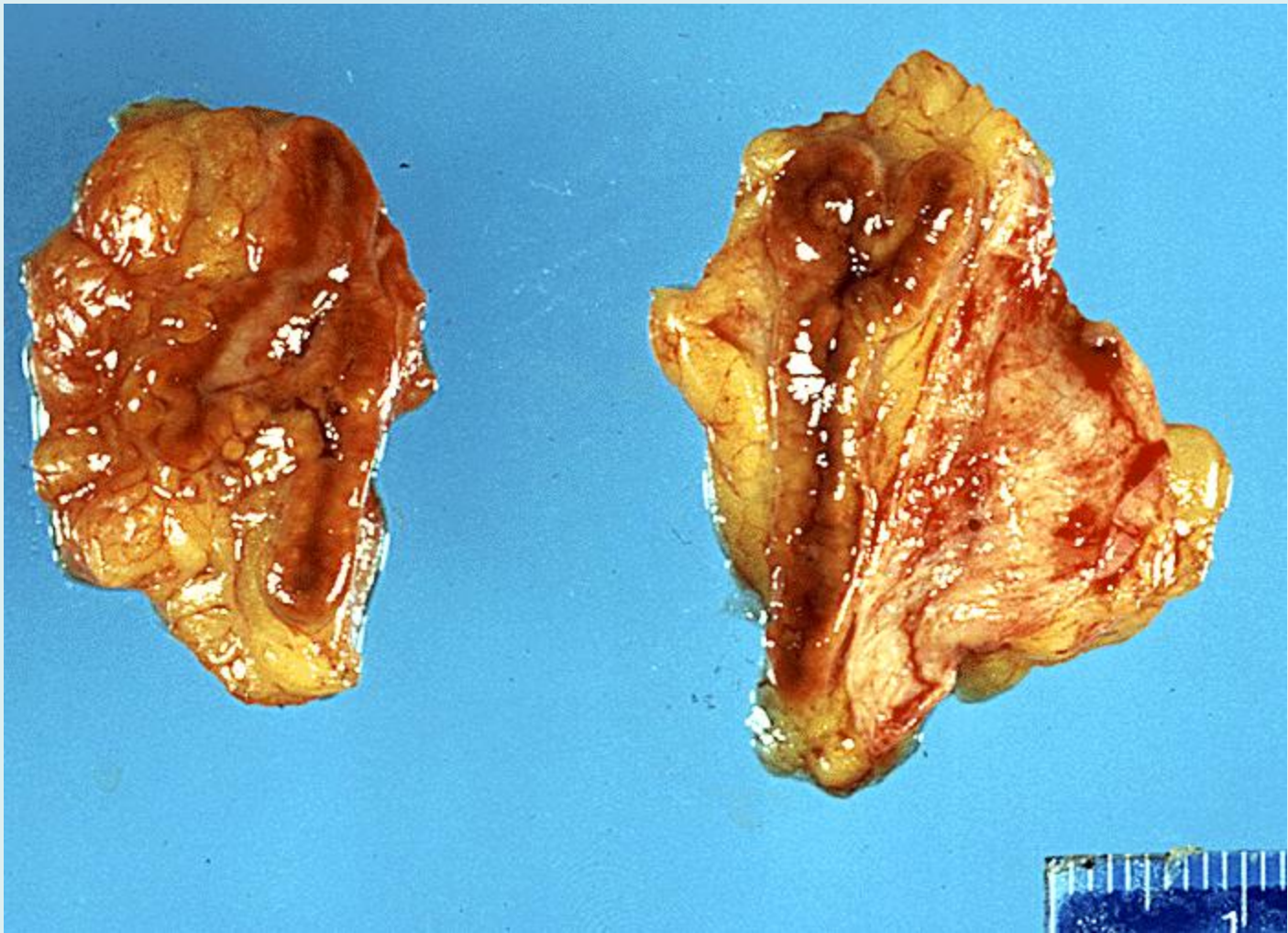
(Cortisol)

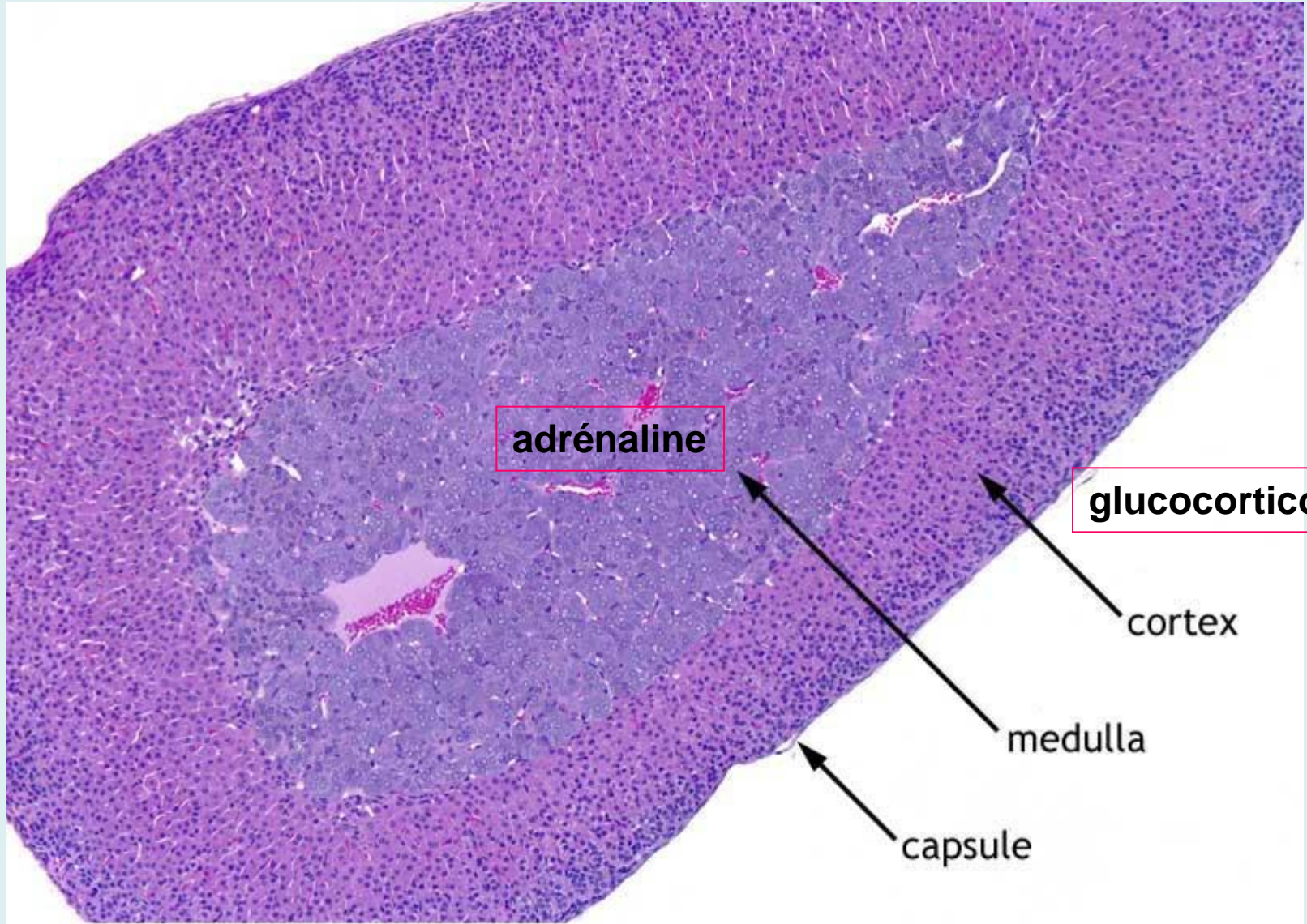
(T3)



# HUMAN ADRENAL GLANDS







adrénaline

glucocorticoïdes

cortex

medulla

capsule

Schématiquement, les réponses normales au stress, qui visent à restaurer l'homéostasie, font intervenir 2 grandes catégories de médiateurs :

1) les **catécholamines** (adrénaline: médullosurrénale; noradrénaline: terminaisons des neurones orthosympathiques)

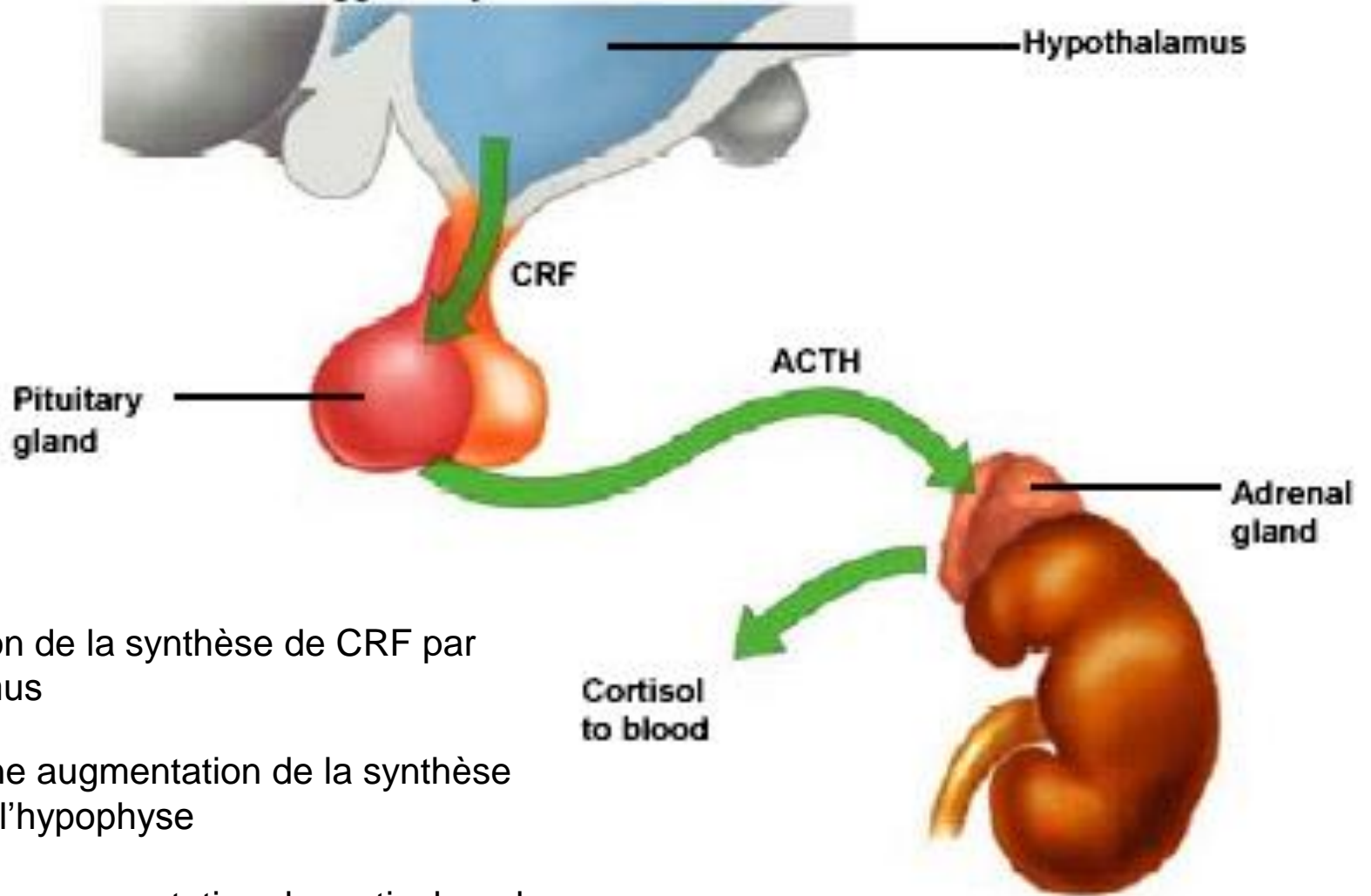
2) les **glucocorticoïdes**, libérés par la corticosurrénale sous l'action de l'hormone corticotrope antéhypophysaire (ACTH), elle-même placée sous le contrôle de la corticolibérine (CRF ou CRH) d'origine hypothalamique (noyau paraventriculaire).

Les catécholamines sont responsables de la plupart des réponses **immédiates** au stress :

- tachycardie
- augmentation de la pression artérielle
- redistribution du sang des territoires viscéraux vers les muscles et le cerveau
- augmentation du diamètre pupillaire
- broncho-dilatation
- accroissement de la thermogénèse
- hyperglycémie...

Les glucocorticoïdes relaient et amplifient l'action des catécholamines, principalement sur le plan énergétique, notamment en stimulant la néoglucogénèse.

Cortisol release is triggered by CRF and ACTH

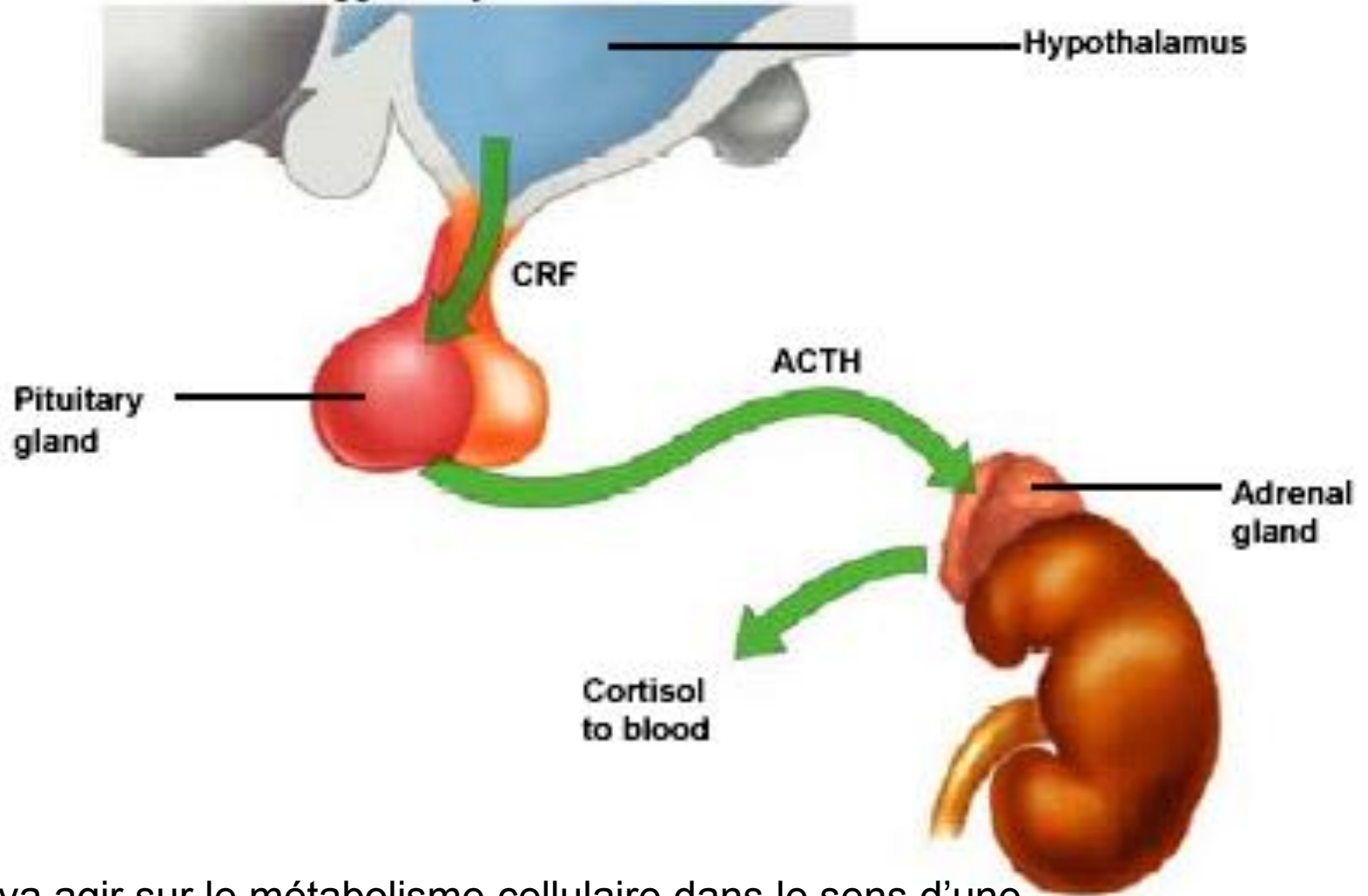


Augmentation de la synthèse de CRF par l'hypothalamus

Provoque une augmentation de la synthèse d'ACTH par l'hypophyse

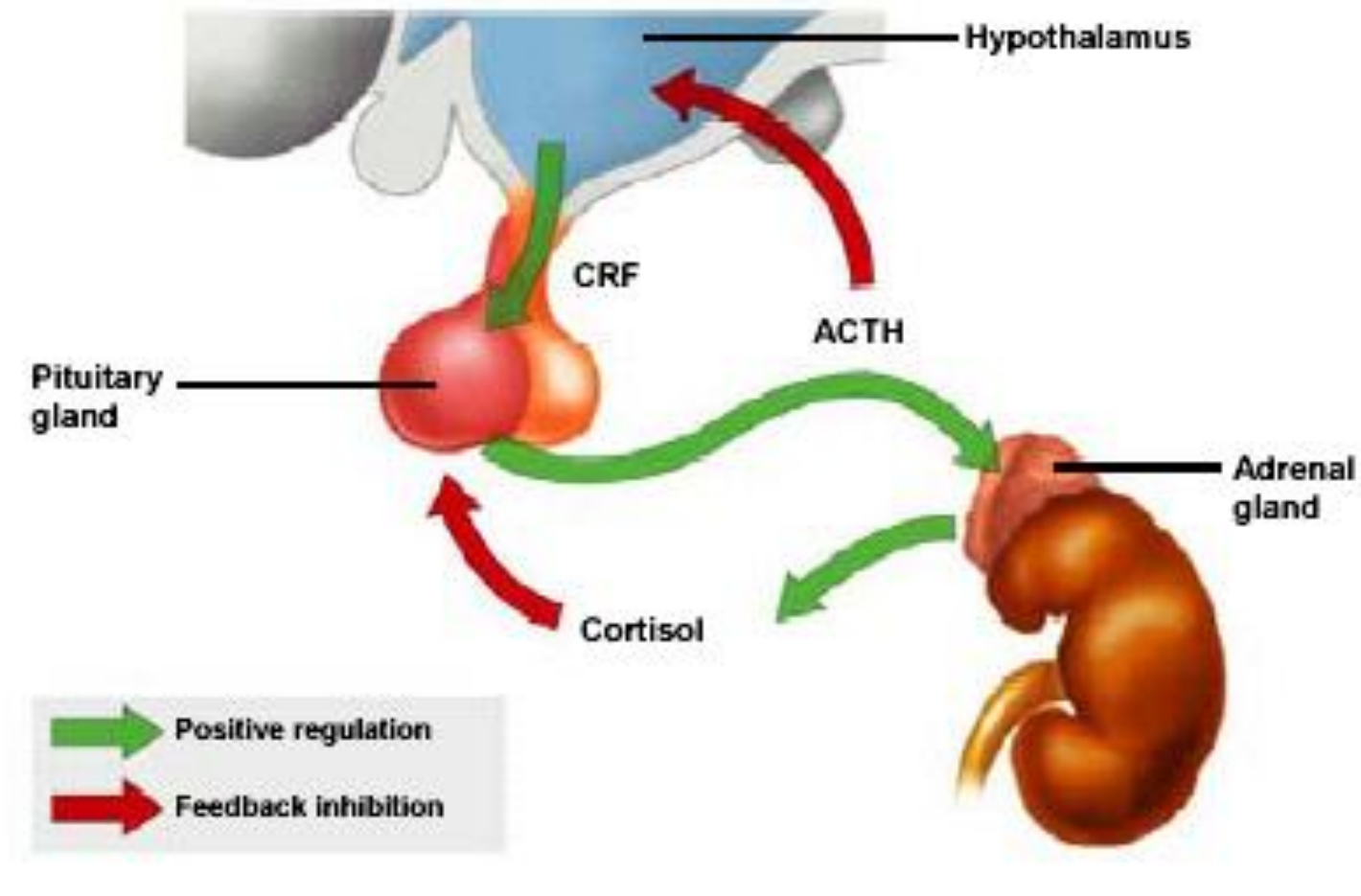
Provoque une augmentation de cortisol par les surrénales

Cortisol release is triggered by CRF and ACTH



- Le cortisol va agir sur le métabolisme cellulaire dans le sens d'une
- dégradation des protéines en acides aminés afin de produire du glucose
  - augmentation de la lipolyse
  - diminution de la consommation de glucose dans la peau et les viscères

## Feedback inhibition by ACTH and cortisol



Le cortisol sécrété dans le sang va se fixer sur des récepteurs présents sur les cellules de l'hypothalamus, cela arrête la synthèse du cortisol lui-même : boucle de rétro-contrôle ou feed-back



En cas de stress prolongé

L'axe HHA ne revient pas au repos

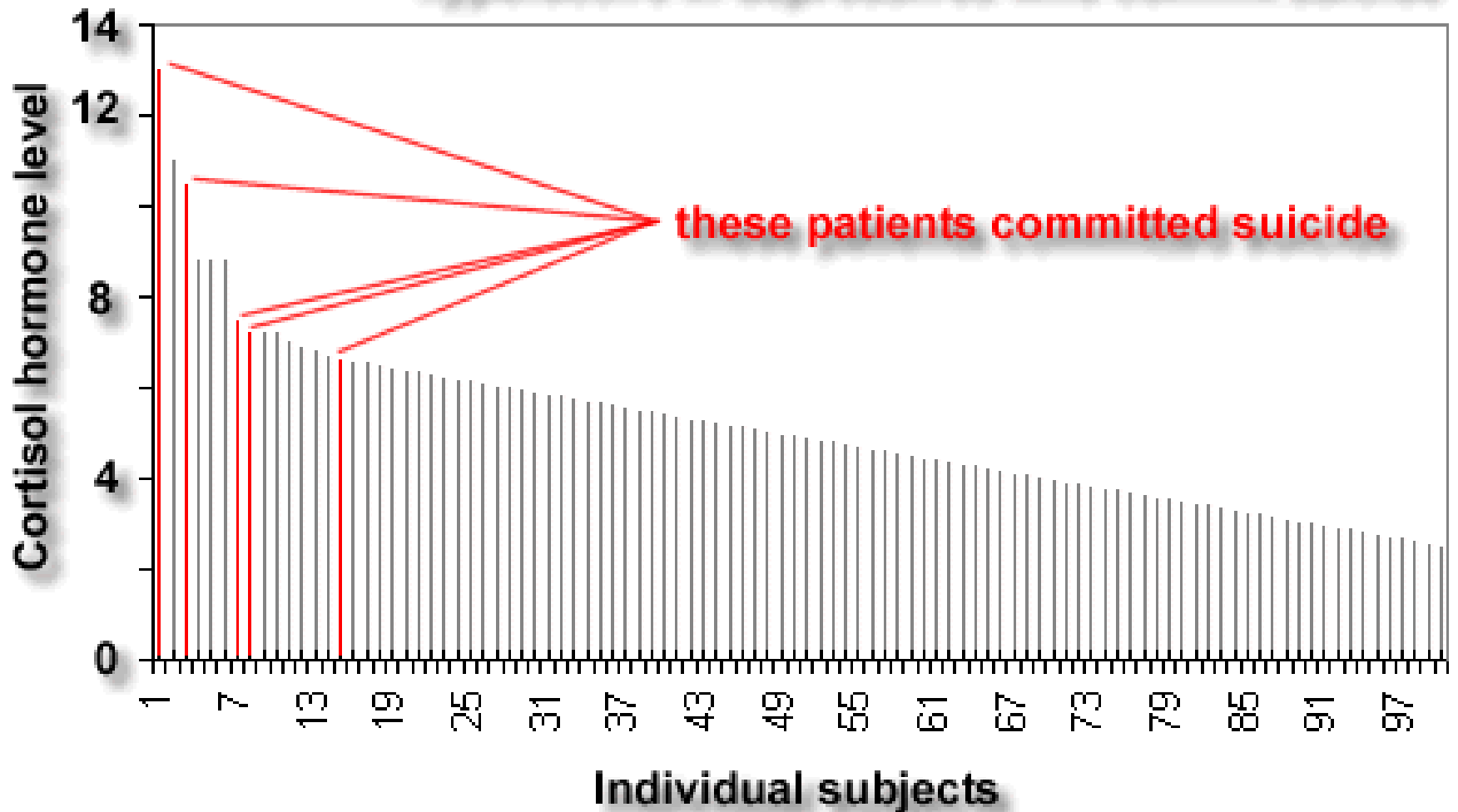
Le rétro-contrôle est perdu

Le cortisol augmente

Sur les neurones de l'hippocampe, le cortisol en excès provoque la mort des neurones et l'inhibition de la synthèse de BDNF

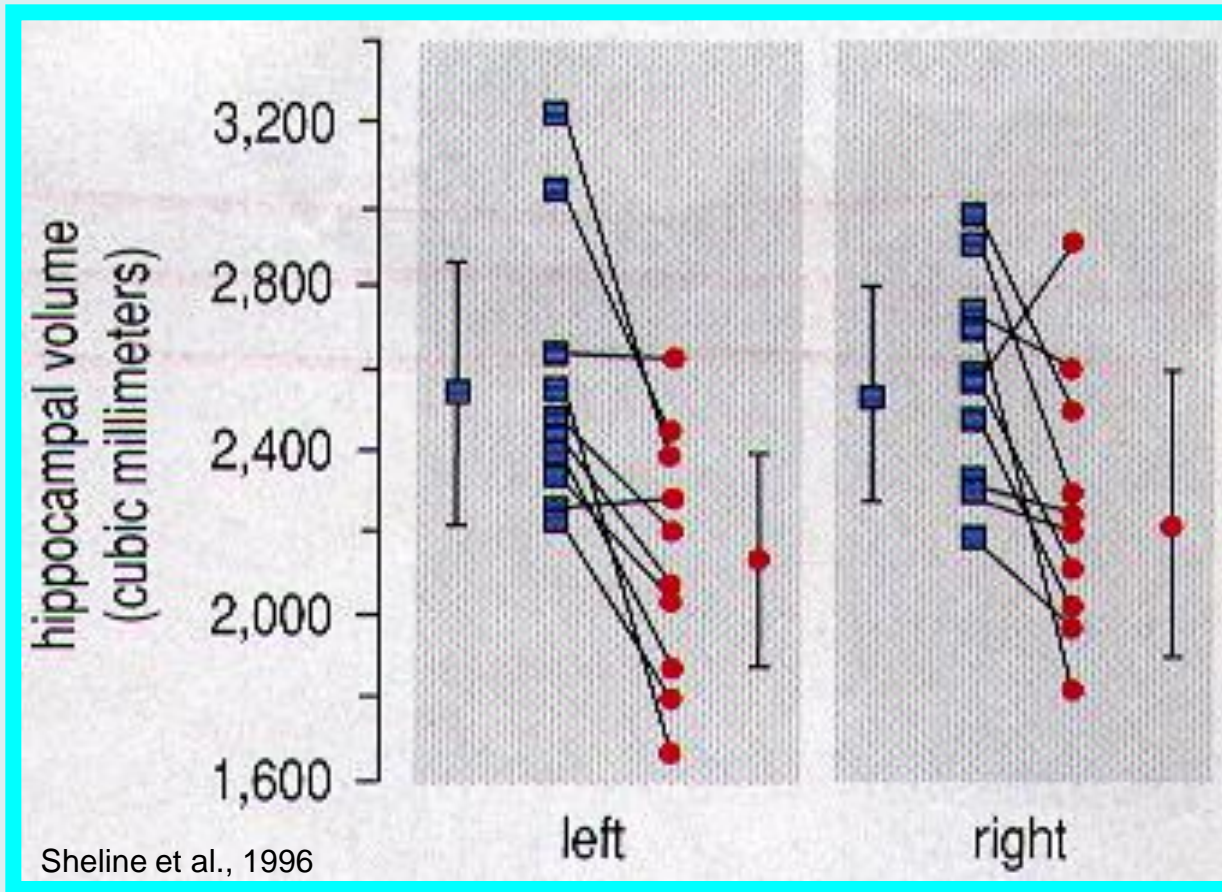
Le volume hippocampique diminue (corrélation avec rétrocontrôle négatif de l'axe HHA et les troubles cognitifs)

*The hypothalamic-pituitary-adrenal system may be hyperactive in depressives who commit suicide*



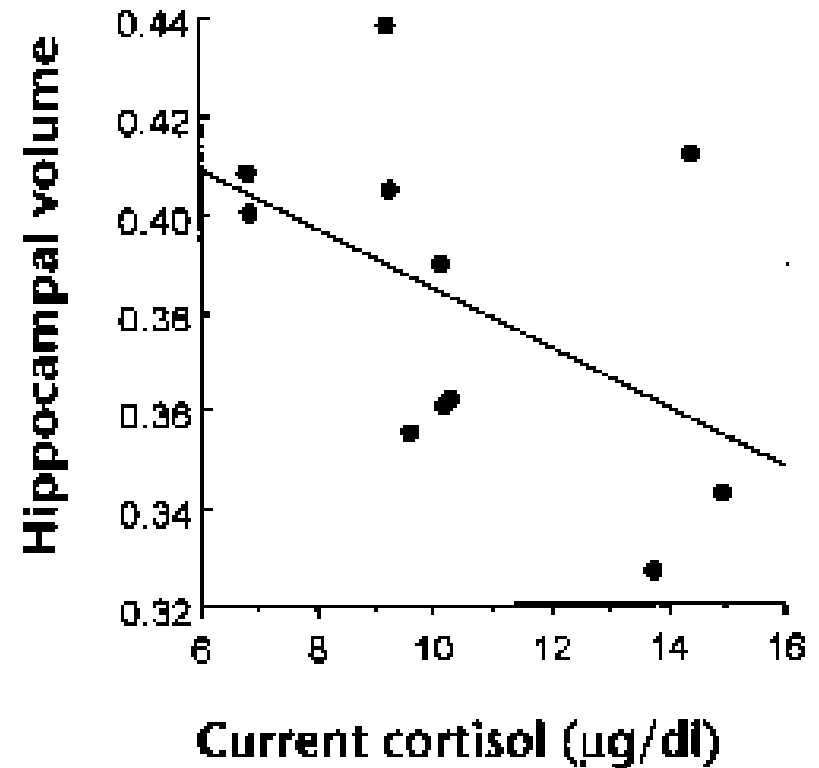
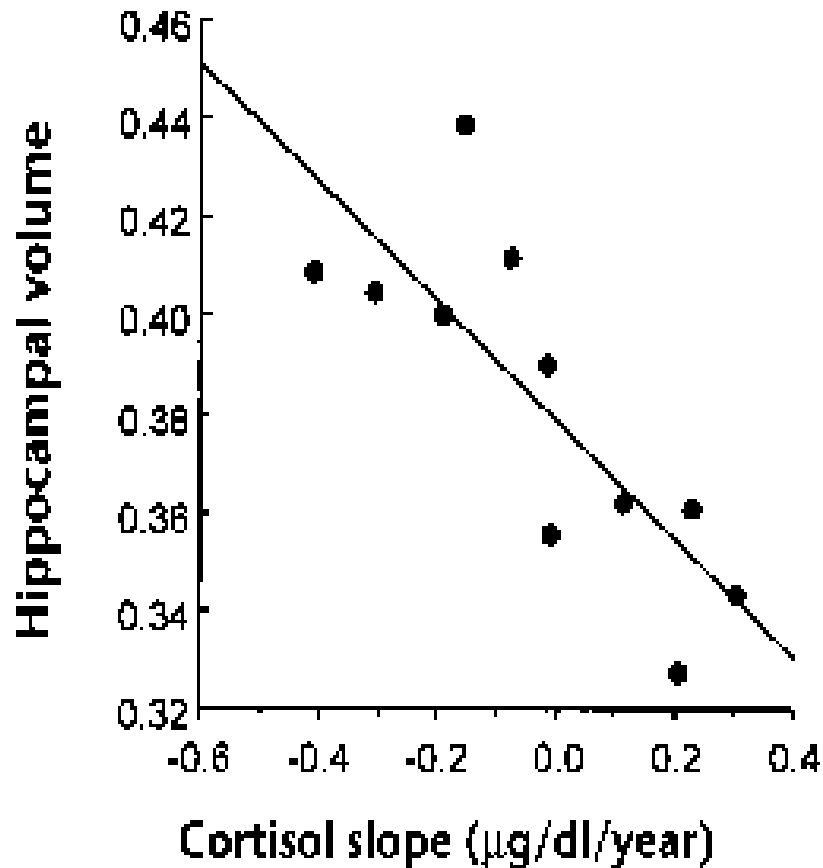
# OBSERVATION CLINIQUE

Chez l'Homme dépressif : involution de l'hippocampe



- Augmentation de la mort cellulaire ?
- Diminution de la neurogenèse ?

# Corrélations entre les taux plasmatiques de cortisol et le volume hippocampique



## **L'hypothèse du BDNF**

Le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) fait partie de la famille des neurotrophines qui sont des substances qui contrôlent la survie et la différenciation des neurones au cours du développement.

Le BDNF est aussi un régulateur puissant de la plasticité et de la survie des neurones adultes, en particulier dans l'hippocampe.

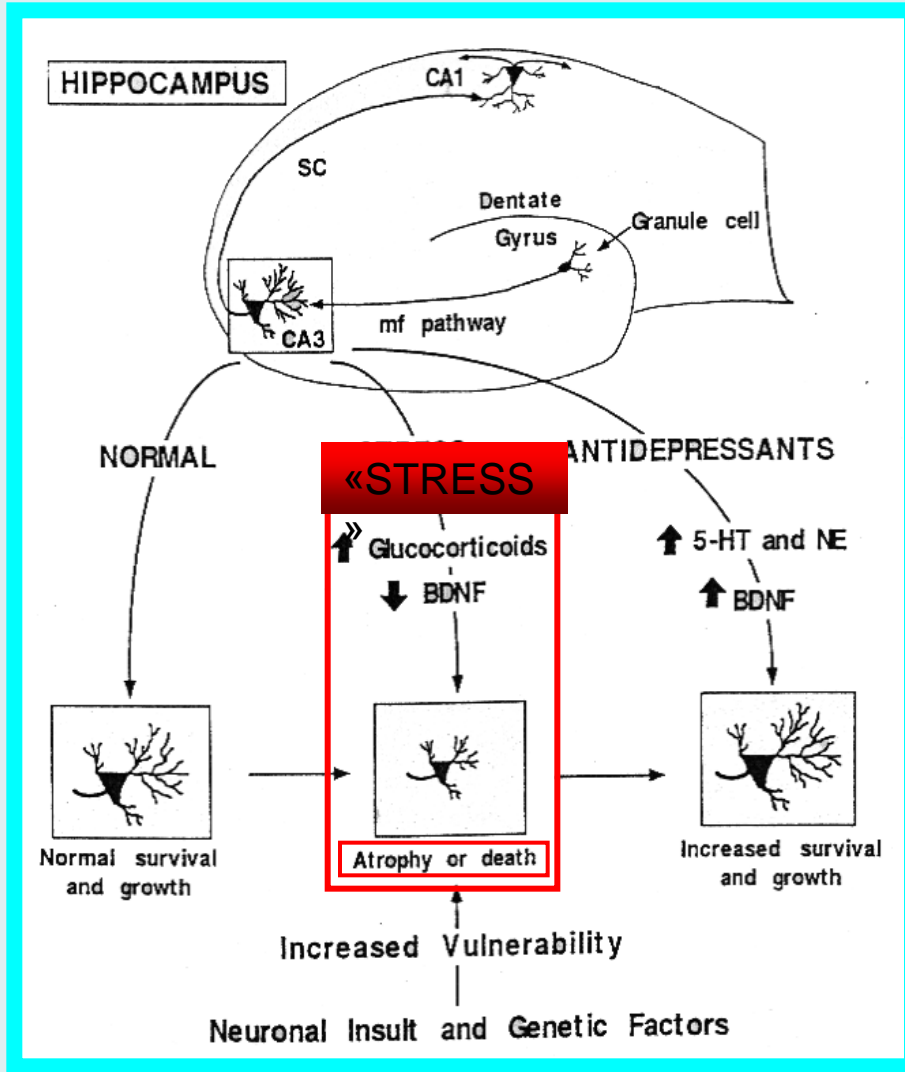
Le BDNF régule la survie et la différenciation des cellules souches neuronales

**En cas de déficience, l'hippocampe serait affecté et ceci pourrait conduire à une dépression.**

A l'appui de cette hypothèse,

- un stress chronique et sévère diminue la synthèse et le taux de BDNF dans le gyrus denté et la couche pyramidale de l'hippocampe de rongeurs,
- les antidépresseurs (et les électrochocs) augmentent le taux de BDNF dans l'hippocampe. Le BDNF améliore la plasticité synaptique, ce qui permettrait une réorganisation des circuits neuronaux.
- L'infusion de BDNF a un effet antidépresseur chez le rongeur. Son inhibition a l'effet inverse.
- L'analyse post-mortem chez l'homme montre une augmentation de BDNF cérébral chez les sujets dépressifs traités versus les sujets non traités.

# FACTEURS INFLUANT SUR LA MORT CELLULAIRE ET LA NEUROGENÈSE

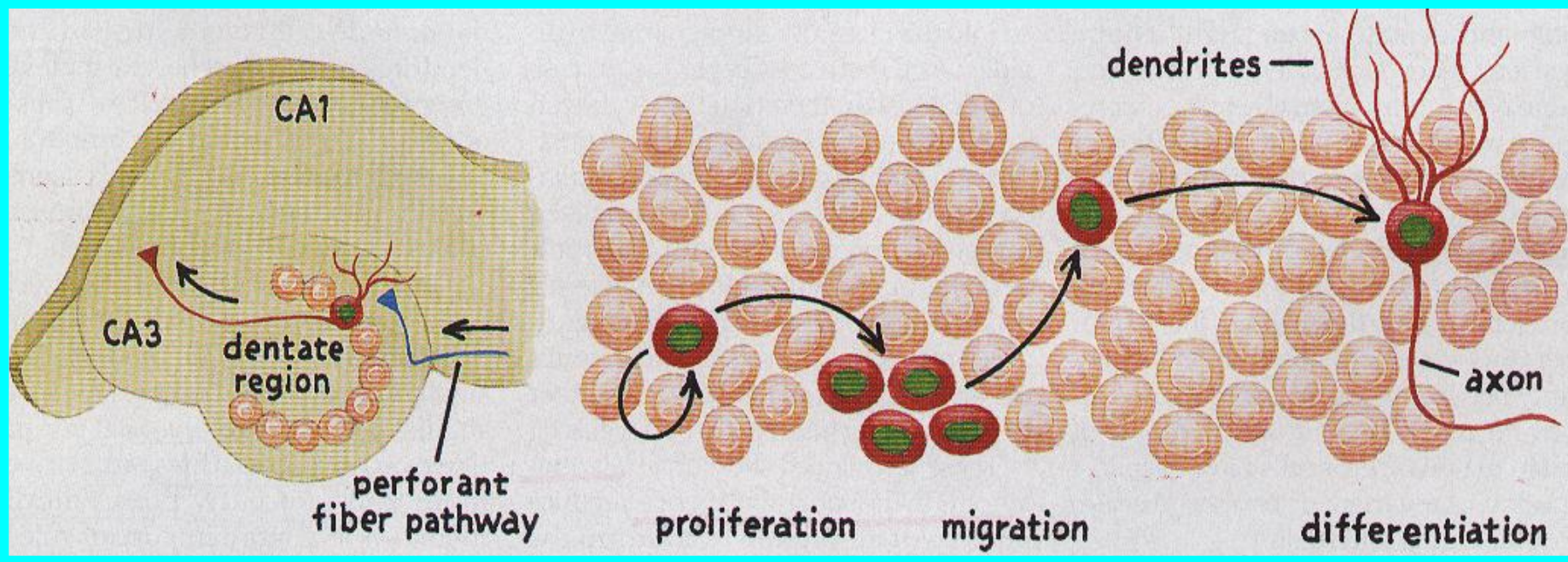


## Effet du stress (glucocorticoïdes)

Effets neurotoxiques  
des hormones de  
stress

Autre symptôme utilisable en modélisation animale :

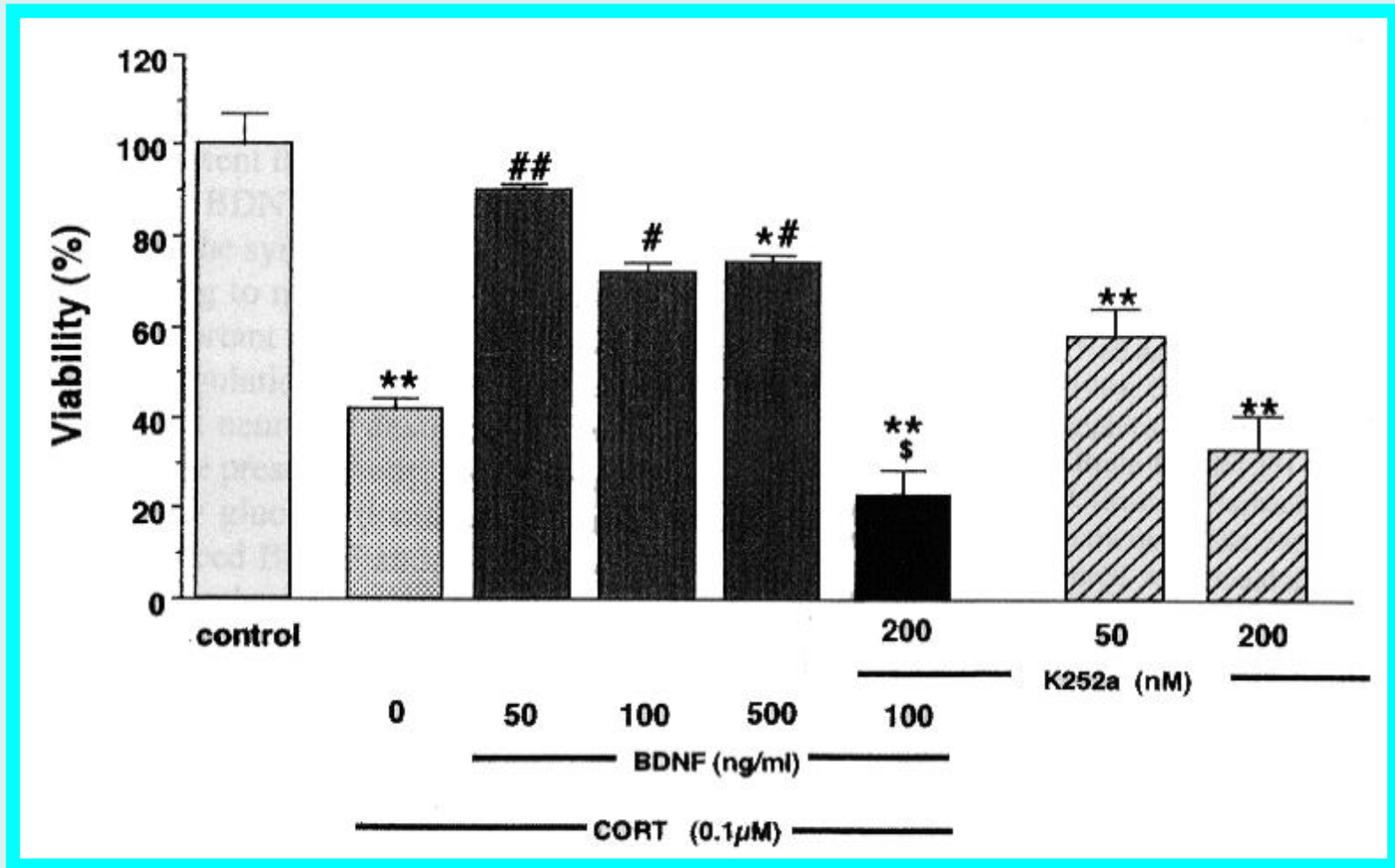
## NEUROGENESE DES CELLULES DE L'HIPPOCAMPE



Les cellules progénitrices sont situées dans la zone sous-granulaire du gyrus denté. Les cellules nouvellement formées migrent dans la zone granulaire où elles se différencient en neurones matures puis projettent leurs axones vers la région CA3 de l'hippocampe.



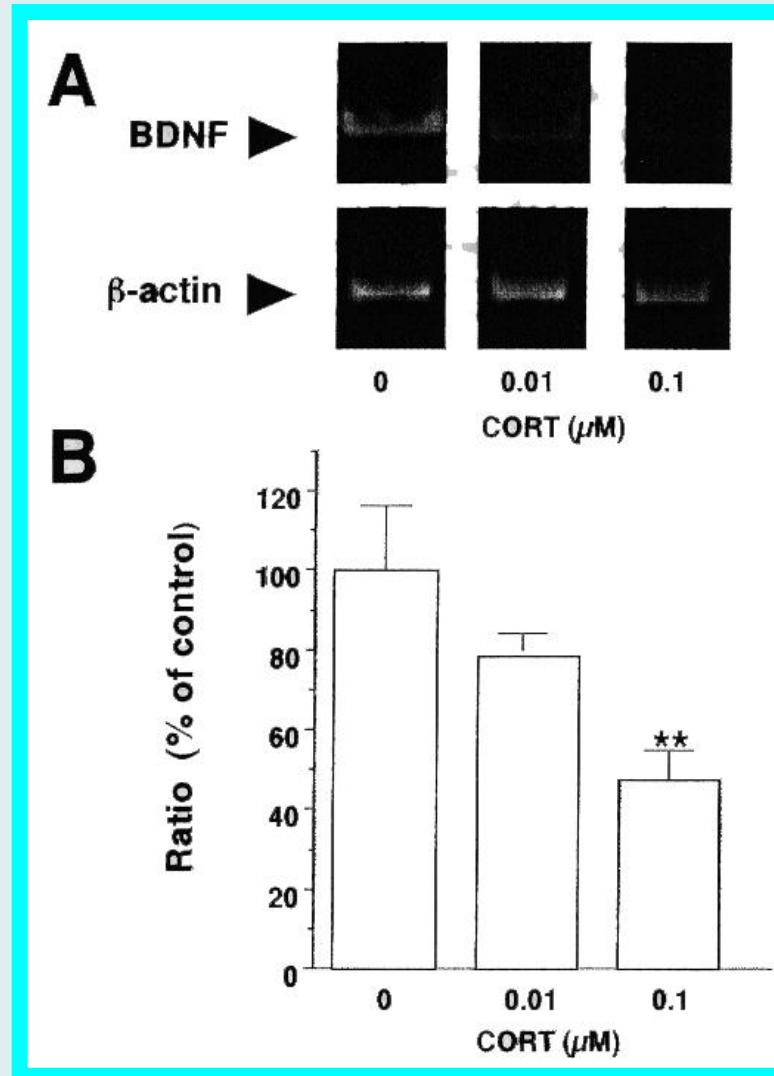
# La corticostérone induit la mort cellulaire des neurones (en culture) de l'hippocampe: prévention par le BDNF



24 h-exposure

Nitta et al., 1999

# La corticostérone induit une inhibition de l'expression du BDNF de neurones hippocampiques en culture: rôle du BDNF sur la neurogenèse



**Facteurs génétiques**



**VULNÉRABILITÉ**

**Facteurs déclenchants**



- Stress
- Substances psychoactives
- ...

**MALADIES PSYCHIATRIQUES**

**Facteurs environnementaux**  
Relations mère/nouveau-né...

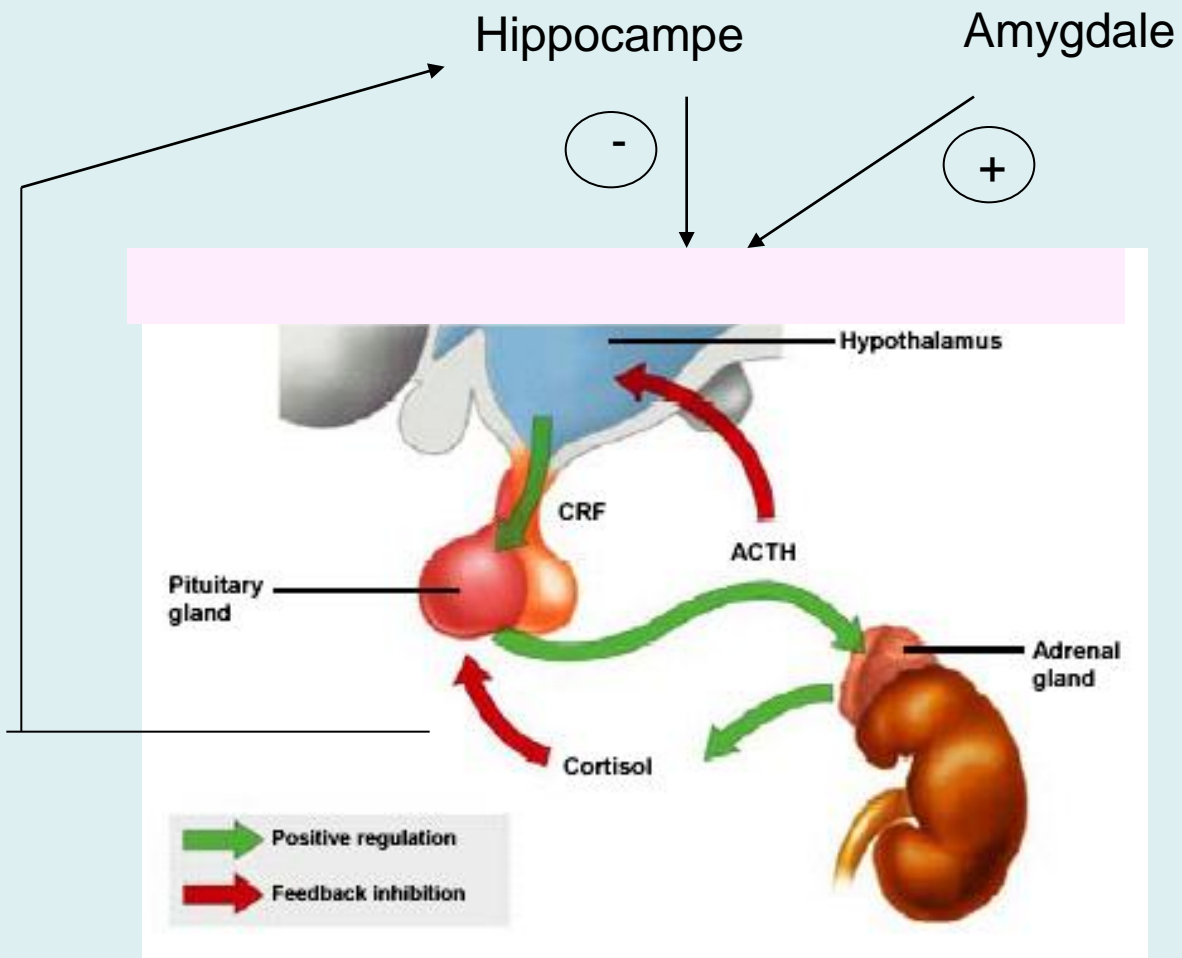


**Prévention/Prédiction**



**Traitement**





Le cortisol est relargué chez les déprimés à une fréquence plus importante que chez les gens non déprimés

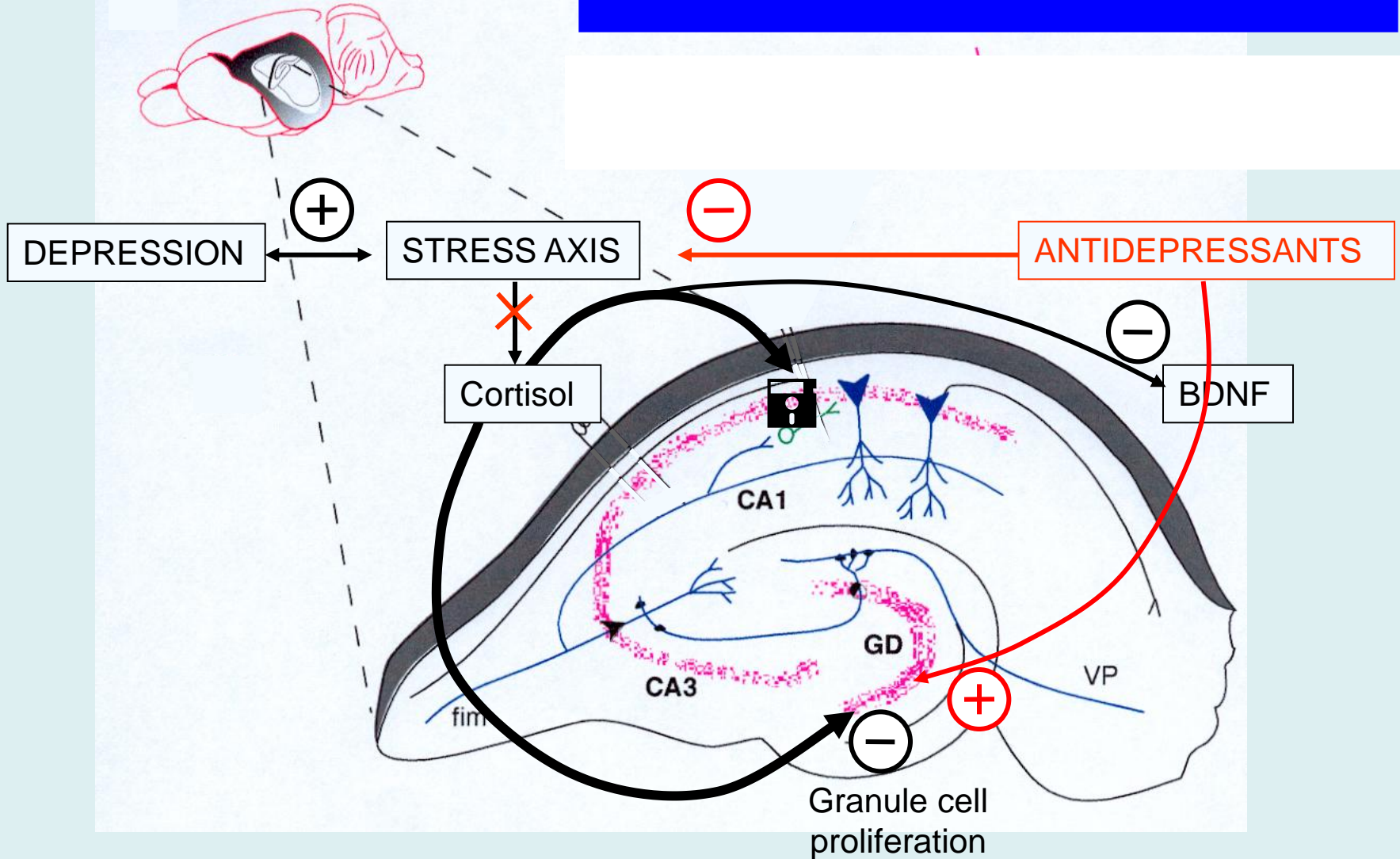
La fonction des récepteurs aux corticostéroïdes est altérée chez de nombreux patients souffrant de MDD

La sécrétion non régulée de CRH (corticotropin releasing hormone) dans le SNC produit des signes de dépression du fait de l'activation continue des récepteurs CRF

Le CRF stimule la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse qui stimule la sécrétion de cortisol par la surrénale. Le cortisol exerce un effet feed-back sur l'hippocampe. Cependant des concentrations élevés de glucocorticoïdes que l'on observe dans des conditions de stress prolongés entraîne des dommages dans les populations hippocampiques et diminue la neurogénèse dans l'hippocampe.

Donc de nouvelles drogues antagonistes des récepteurs CRH1 sont développées.

# Prolifération cellulaire et mort cellulaire dans l'hippocampe



Prévention par un traitement antidépresseur

## Amines biogènes, facteurs neurotrophiques, stress: Synthèse

Les neurones sérotoninergiques du tronc cérébral projettent sur les neurones de l'hypothalamus, il existe donc des liens entre sérotonine et CRF.

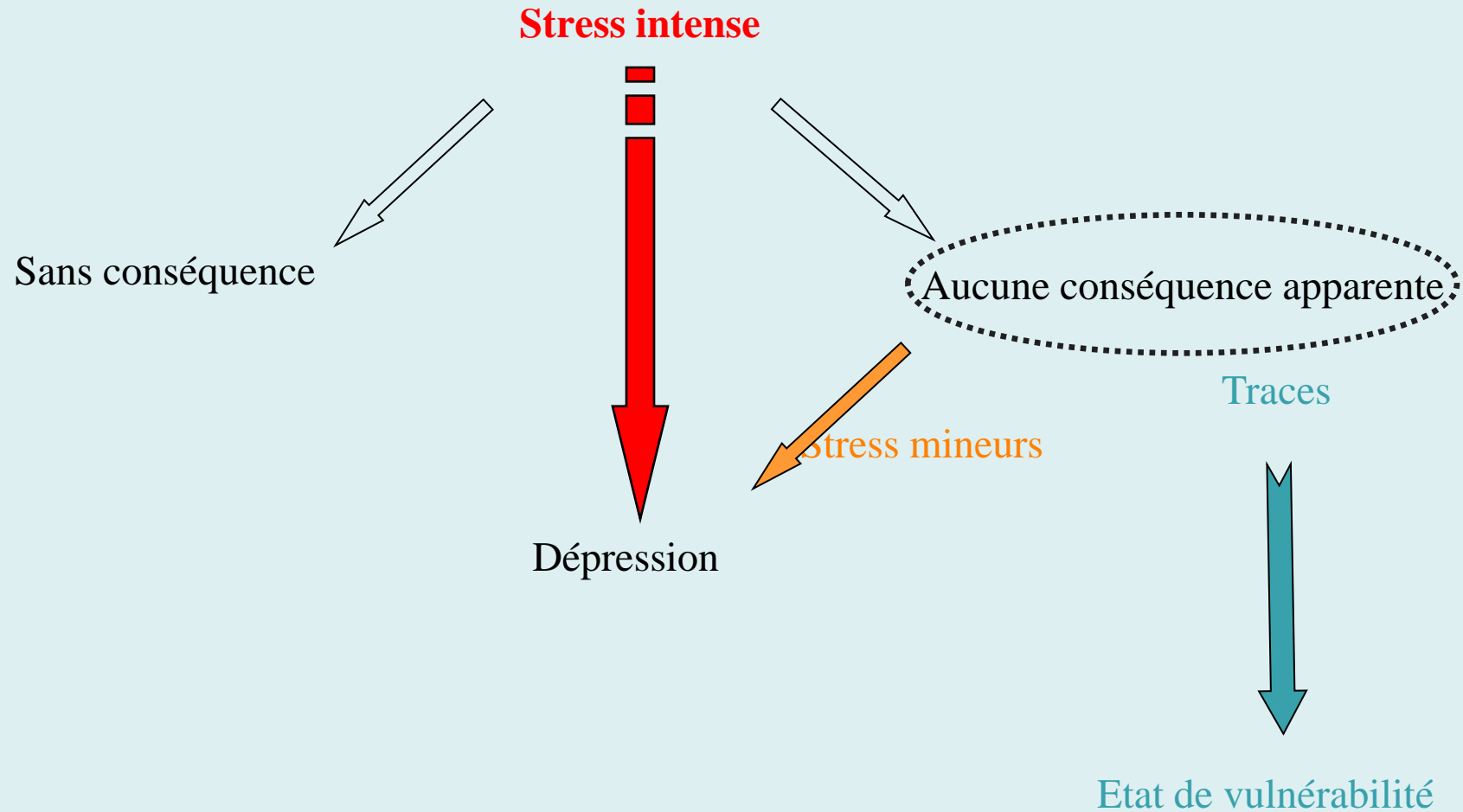
L'hypothèse mono aminergique (manque de neurotransmetteurs) est une des hypothèses principales de la dépression.. (NB : La sérotonine a tendance a stimuler la synthèse de CRF. En l'absence de sérotonine, il devrait y avoir moins de cortisol mais les schémas de régulation sont sans doute plus compliqué que cela)

Si le STRESS est prolongé ou et en cas de dépression, le cortisol continue à être synthétisé, provoque l'apoptose de ces neurones et/ou inhibe la transcription de facteur neurotrophiques tels que le BDNF (impliqués dans l'apprentissage, la neurogénèse des cellules de l'hippocampe.

MAIS, il faut savoir pour compliquer que le stress augmente la synthèse de sérotonine et que le BDNF peut dans certains neurones, augmenter la synthèse de sérotonine (aigüe/chronique)



# Conséquences d'un stress



vulnérabilité à la dépression chez l'animal adulte

## STRESS PRE-NATAL



## STRESS POST-NATAL



# STRESS POST-NATAL: plusieurs procédures expérimentales



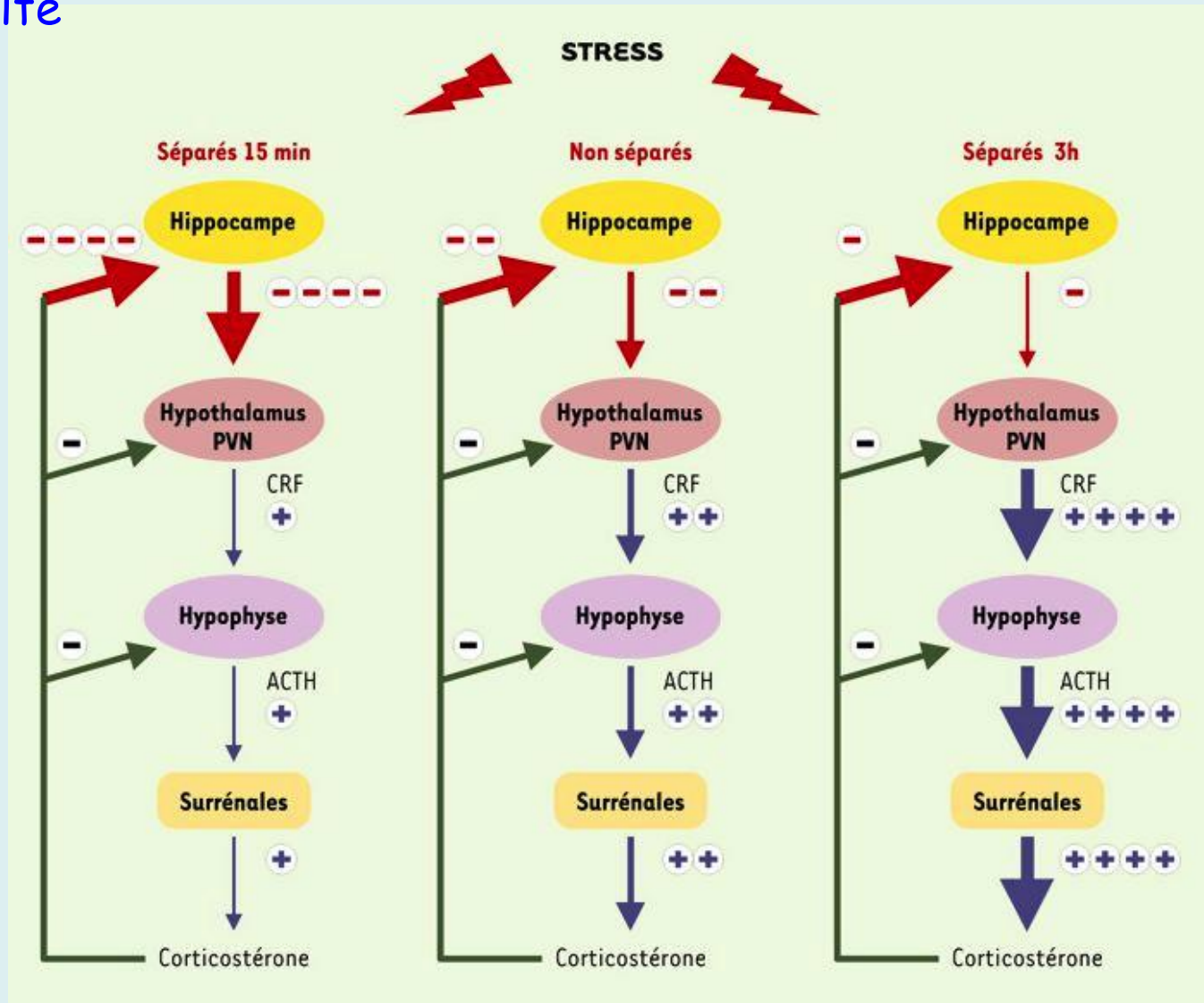
Temps de séparation court  
(quelques minutes/j)

Temps de séparation long  
(de 3h à 24h)

Rats plus résistants quand soumis à un stress au cours de la vie adulte  
(diminution de l' anxiété, protection contre les déficits cognitifs..)

Effets délétères

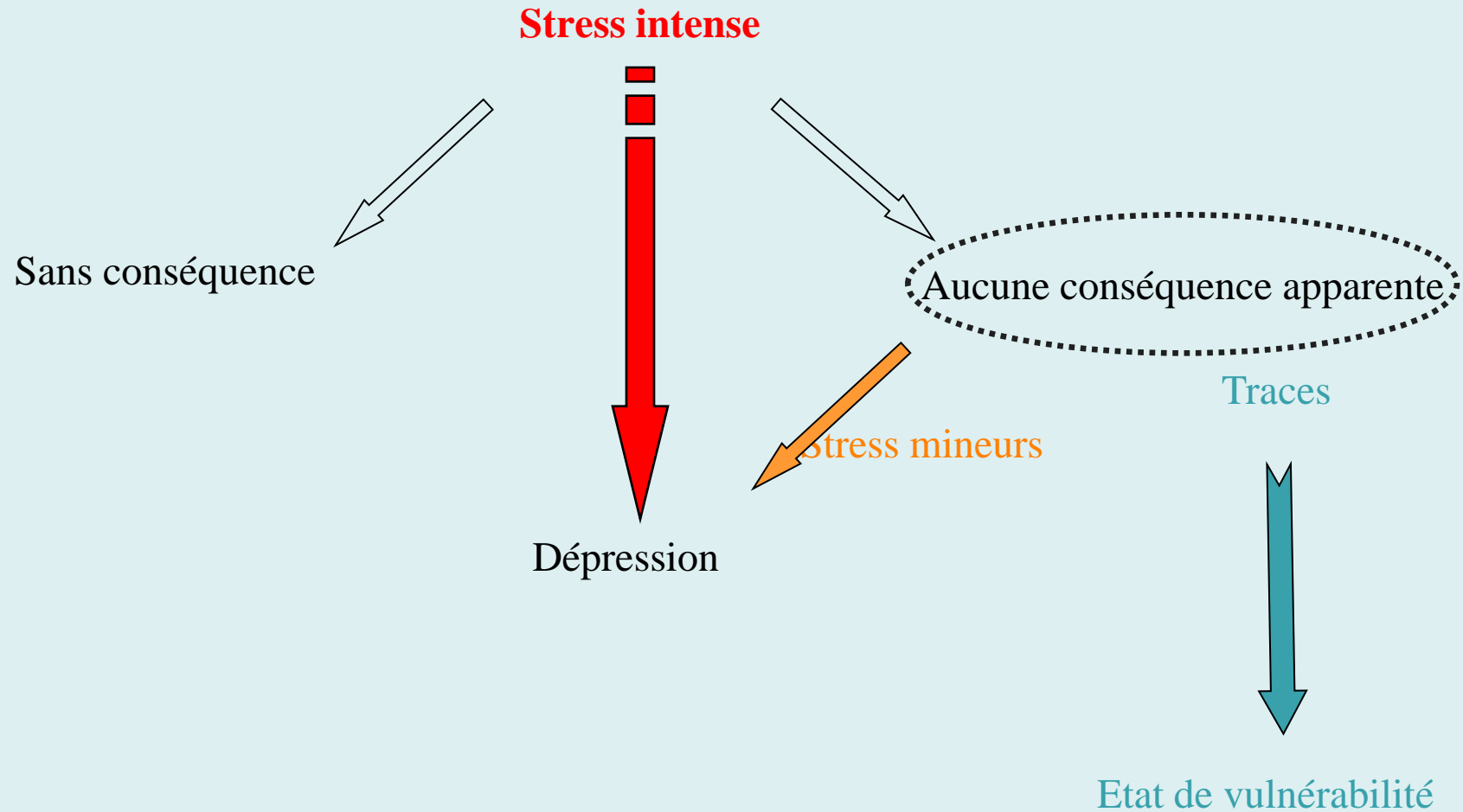
# STRESS POST-NATAL: conséquences sur l'axe HHS après un stress à l'âge adulte



↙ sécrétion d' ACTH et corticostérone  
↗ récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe

↗ sécrétion d' ACTH et corticostérone  
↙ récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe

# Conséquences d'un stress



vulnérabilité à la dépression chez l'animal adulte