

AFTAD

Association Française
des Troubles Anxieux et de la Dépression

Edito / Février 2009

Des souris et des hommes Efficacité et mode d'action des psychothérapies à partir d'un modèle animal

Le remarquable travail que je vais vous commenter (Pollack et al : An animal model of a behavioral intervention for depression, *Neuron* 60, 149-161) n'échappe pas aux problèmes généraux posés par les modèles animaux. Les souris sont bien des mammifères, mais pas tout à fait des hommes. Donc on n'a pas le droit d'extrapoler aux uns les résultats obtenus chez les autres. Néanmoins on a le droit d'expérimenter chez ces pauvres souris, et d'en tirer par analogie des idées sur le fonctionnement possible des hommes, qui restent ensuite à démontrer pour notre espèce.

Les auteurs de l'article travaillent sur une procédure de conditionnement de la souris appelée « *learned safety* », que je traduirais par « *sécurité apprise* », qui est l'inverse de la peur apprise, ou peur conditionnée.

Dans la peur apprise, on réalise l'appariement d'un stimulus inconditionnel douloureux et d'un stimulus conditionnel indolore, en général un son. La présentation répétée des deux stimuli appariés rend le son, présenté ensuite seul, capable d'induire un comportement de peur.

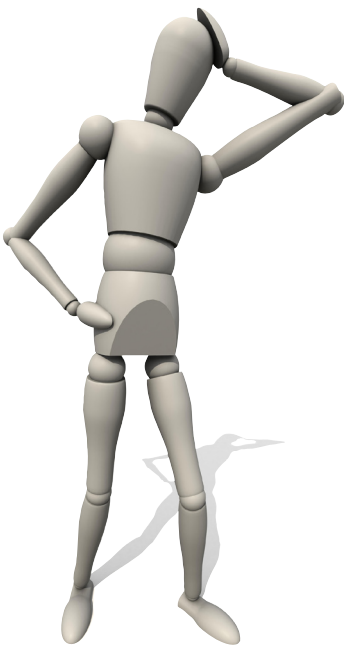
La sécurité apprise est créée en présentant à plusieurs reprises le stimulus douloureux et le son de façon séparée, non appariée. Le son devient alors un signal de sécurité, indiquant pour l'animal d'expérience que le stimulus douloureux ne va pas survenir.

Dans une série d'expériences lumineuses (on ne s'étonne pas de voir le grand Eric Kandel dernier signataire de l'article), les auteurs démontrent d'abord que la sécurité apprise inhibe chez la souris non seulement la peur conditionnée, mais aussi la peur innée, et qu'elle fonctionne comme « *un antidépresseur comportemental* » dans le test classique de la nage forcée, de façon comparable à celle de la fluoxétine. Associée à la fluoxétine, elle augmente son action dans ce même test.

Après les effets comportementaux, une autre série d'expériences explore les modifications cérébrales induites par la sécurité apprise. Elle favorise la survie des nouvelles cellules du gyrus dentelé de l'hippocampe ; elle est retardée par l'irradiation de cette même structure qui empêche la naissance de nouvelles cellules ; cette irradiation inhibe son action anti-dépressive.

La sécurité apprise augmente l'expression du BDNF dans ce même gyrus dentelé et régule de façon différente divers gènes impliqués dans la réponse au stress et la dépression au niveau du noyau baso-latéral de l'amygdale.

Le blocage des récepteurs D2 et celui des récepteurs NK-1 de la substance P affectent respectivement la mémoire et l'acquisition de la sécurité apprise, alors que le blocage des récepteurs 5HT1A de la sérotonine est sans effet.





Des souris et des hommes • Efficacité et mode d'action des psychothérapies à partir d'un modèle animal

L'inhibition de la peur innée au même titre que celle de la peur apprise montre que le conditionnement de sécurité est devenu indépendant du contexte. Il peut se généraliser et s'appliquer à d'autres peurs que la peur conditionnée.

Son effet antidépresseur s'exprime aussi sur un modèle animal de stress chronique qui se rapproche de la dépression plus que le test de la nage forcée. C'est pour les auteurs un bon modèle de traitement antidépresseur comportemental. Ses mécanismes cérébraux pour une part se rapprochent de ceux des antidépresseurs (cellules nouvelles de l'hippocampe et BDNF) et pour une autre part en différent (dopamine et substance P, mais pas sérotonine).

Les auteurs ne parlent pas de psychothérapie, mais de « *modèle animal d'intervention comportementale dans la dépression* » qui a des effets comportementaux similaires à ceux des antidépresseurs. Rien ne nous empêche de penser à l'efficacité et au mode d'action des psychothérapies, avec les précautions évoquées en préambule.

Février 2009

Jean Tignol

Secrétaire Général

