



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 mai 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **DEL COURTE Sarah**

Titre de la thèse : « *Potentialisation de la réponse antidépressive par la lumière: étude préclinique* »



### Résumé

Le traitement de la dépression reste insatisfaisant. Avec un tiers des patients ne répondant à aucun traitement proposé, un délai d'action long, et des effets secondaires non négligeables, la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques devient urgente. La luminothérapie, traitement de choix de la dépression saisonnière, a été montrée depuis une trentaine d'années comme présentant également un intérêt pour le traitement des dépressions non saisonnières, unipolaires comme bipolaires. Cependant, les mécanismes d'actions sous-tendant l'effet antidépresseur de la lumière restent mal connus. L'objectif de ce travail de thèse est de comprendre, à l'aide d'un modèle original de dépression, les mécanismes neurobiologiques à l'origine de l'effet antidépresseur de la lumière. Nous avons pour cela développé un modèle de dépression combinant stress par la nage forcée et l'isolement social. Nos résultats montrent que ce protocole induit chez les animaux des comportements pseudo-dépresseurs stables et **résistants** à des traitements classiques (escitalopram) mais également à la kétamine, utilisée récemment en étude clinique pour traiter certains patients réfractaires. Si la lumière seule à forte irradiance (Bright light stimulation, BLS, 1000 lux, une heure par jour) n'a pas d'effet antidépresseur, nous avons démontré dans notre modèle de dépression résistante que la BLS permettait de potentialiser la réponse antidépressive d'une combinaison de kétamine et de scopolamine (utilisée récemment comme antidépresseur potentiel) à des doses sous-efficaces. De plus, cet effet est modulé par la sérotonine. En effet, la déplétion en tryptophane, précurseur de la sérotonine, bloque l'effet antidépresseur de cette combinaison. De manière intéressante, nous avons découvert que l'effet potentialisateur de la lumière met en jeu les astrocytes de la LHB. Nos données suggèrent que la lumière associée à la kétamine et à la scopolamine, ciblerait les astrocytes afin de rétablir une activité normale dans la LHB, désinhibant les centres monoaminergiques, menant ainsi à une réponse antidépressive. Ce travail a permis de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la potentialisation de l'effet antidépresseur par la lumière et pourrait aider à optimiser les stratégies thérapeutiques chez les patients déprimés résistants aux traitements incluant la kétamine.

*Mots clés : Dépression résistante, lumière, kétamine scopolamine, astrocytes, habénula latérale*