

Discipline : Modélisation animale de la schizophrénie

Sujet : Prévenir l'apparition de la schizophrénie en limitant l'apparition des prodromes : étude d'un modèle animal innovant de schizophrénie

Acronyme : SAVE - Schizophrénie : Analyse, Validation et Évaluation

Mots clés : Modèle animal, Schizophrénie, Prodromes, Traitements pharmacologiques, Traitements non-pharmacologiques

Direction de thèse : BOUET Valentine

Unité de recherche : UMR 1075 COMETE Mobilités : Vieillesse, Pathologie, Santé

Etablissement : Université de Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : valentine.bouet@unicaen.fr

Notre laboratoire a récemment développé et caractérisé un modèle murin original de schizophrénie, présentant des déficits robustes et persistants, mimant la majorité des symptômes rencontrés dans la pathologie humaine (positifs, négatifs et cognitifs). Ce modèle est construit sur une combinaison complexe de facteurs (génétiques et environnementaux) lui donnant une grande pertinence au regard des connaissances actuelles sur l'étiologie de cette maladie chronique et grave. Nous avons récemment démontré qu'il réagit de façon positive aux traitements antipsychotiques, le validant ainsi d'un point de vue pharmacologique.

Nous avons cependant toujours travaillé sur des animaux adultes, chez qui les facteurs de risque ont été cumulés au cours de leur vie (précoce et adolescente). La mise en évidence de prodromes avec une évolution temporelle, permettrait de comprendre l'ordre d'apparition des déficits que nous observons in fine chez l'animal adulte. Chez l'humain, plusieurs études montrent que pourtant il existe des prodromes dans la schizophrénie (signes cognitifs notamment) qui, s'ils étaient détectés tôt pourraient certainement être pris en charge et probablement ralentir l'apparition du premier épisode psychotique, ou même diminuer sa sévérité. Ce projet vise donc à évaluer la cinétique d'apparition des signes cliniques dans ce modèle animal afin de contrer leur évolution par des agents pharmacologiques sérotoninergiques mais aussi par des méthodes non-médicamenteuses telles que l'activité physique. Le but étant de comprendre dans quelle mesure contrer l'apparition de prodromes peut contrer l'apparition du phénotype mimant la pathologie.

Our laboratory has recently developed and characterized an original murine model of schizophrenia, exhibiting robust and persistent deficits that mimic the majority of symptoms observed in the human pathology (positive, negative, and cognitive symptoms). This model is based on a complex combination of factors (genetic and environmental), conferring a high relevance in light of current knowledge on the etiology of this severe and chronic disease. We have recently demonstrated that it responds positively to antipsychotic treatments, thus validating it through a pharmacological approach.

However, our work has so far been conducted exclusively on adult animals, in which risk factors have accumulated throughout life (early and adolescent periods). Identifying prodromal signs with a temporal evolution would bring major cues to understand the order in which the deficits observed in adult animals emerged. In humans, several studies show that schizophrenia is preceded by prodromal phases (notably cognitive signs) which, if detected early, could be managed and would likely delay the onset of the first psychotic episode, or even decrease its severity.

This project therefore aims to assess the temporal progression of the appearance of clinical signs in this animal model to counteract their evolution using serotonergic pharmacological agents as well as non-pharmacological approaches such as physical activity. The overall goal is to understand to what extent

preventing the emergence of prodromal signs can prevent the development of a phenotype that mimics the pathology.