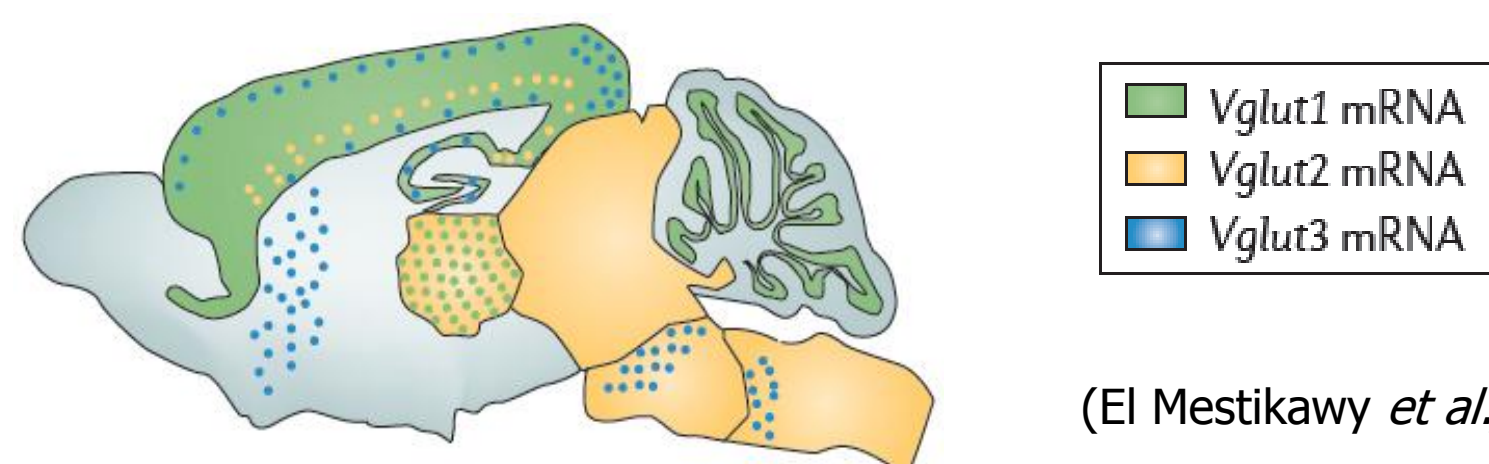


INTRODUCTION

Avant sa libération par exocytose, le glutamate est accumulé dans des vésicules synaptiques par un des trois sous-types de transporteurs vésiculaires appelés VGLUT1-3. Ils se distinguent par leur profil d'expression dans le système nerveux central. En particulier, VGLUT3 est présent dans des populations restreintes de neurones utilisant d'autres transmetteurs comme l'acétylcholine dans le striatum, le GABA dans l'hippocampe et le cortex cérébral ou la sérotonine dans les noyaux du raphé. Ces observations suggèrent que ces neurones utilisent également le glutamate pour transmettre un signal.



(El Mestikawy et al., 2011)

L'équipe a montré que des souris mutantes qui n'expriment pas VGLUT3 (souris VGLUT3^{-/-}) ont un phénotype de type anxieux. VGLUT3 serait donc impliqué dans la régulation des comportements émotionnels. Au regard des liens étroits entre humeur et sommeil, les neurones VGLUT3-positifs pourraient également participer à la modulation des états de vigilance. L'objectif de notre étude est d'évaluer la régulation des états de vigilance en réponse à un stress chez les souris VGLUT3^{-/-}.

MATERIEL ET METHODES

Ces études sont réalisées sur des souris mâles adultes dont le gène codant VGLUT3 est invalidé (souris VGLUT3^{-/-}) et des souris de type « sauvage » (VGLUT3^{+/+}) de même fond génétique (C57BL/6J).

Procédures d'enregistrement

Les souris sont implantées avec des électrodes pour l'enregistrement polygraphique des états de vigilance avec le recueil de l'électromyogramme (EMG), de l'électrooculogramme (EOG) et de l'électroencéphalogramme (EEG). L'analyse des enregistrements polygraphiques permet de distinguer l'éveil, le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP). Après récupération (7 à 10 j) dans les conditions expérimentales standard (cycle lumière-obscurité de 12h-12h, éclairage de 7h à 19h, température ambiante de 21±2°C) et habituation aux conditions d'enregistrements, les enregistrements polygraphiques sont réalisés en condition de stress croissants.

Condition basale :

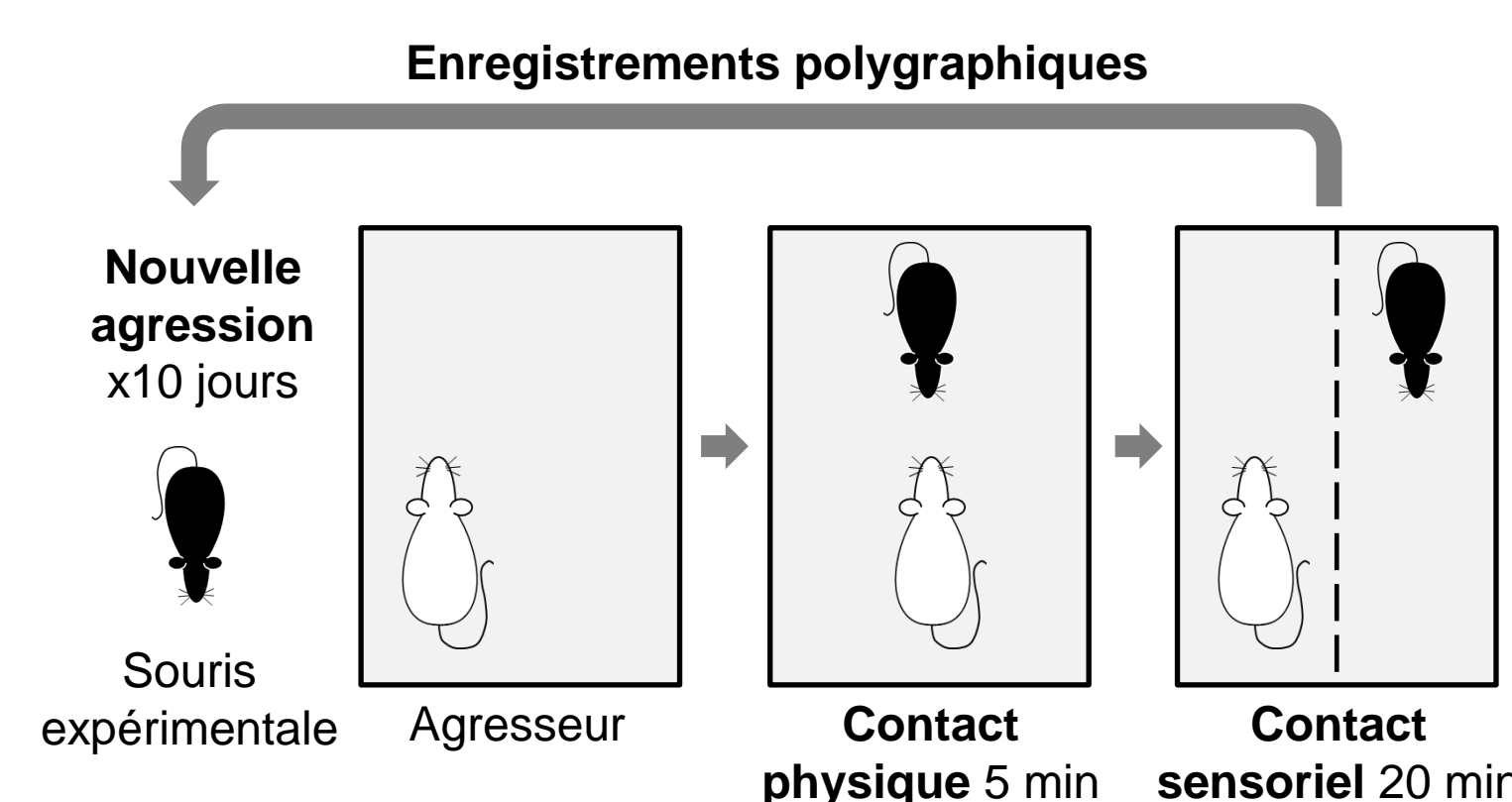
Les souris sont laissées dans leur cage habituelle sans aucune intervention. Les données polygraphiques sont recueillies pendant 24h à partir de 19h.

Stress aigu de contention :

Les souris expérimentales sont placées en contention dans un grillage cylindrique de 17h30 à 19h. Les données polygraphiques sont recueillies pendant 12h, à partir de 19h. Les animaux sont leur propre témoin : 3 jours avant le stress, ils sont « décablés » à 17h30 et « recablés » à 19h avant enregistrement polygraphique (condition témoin).

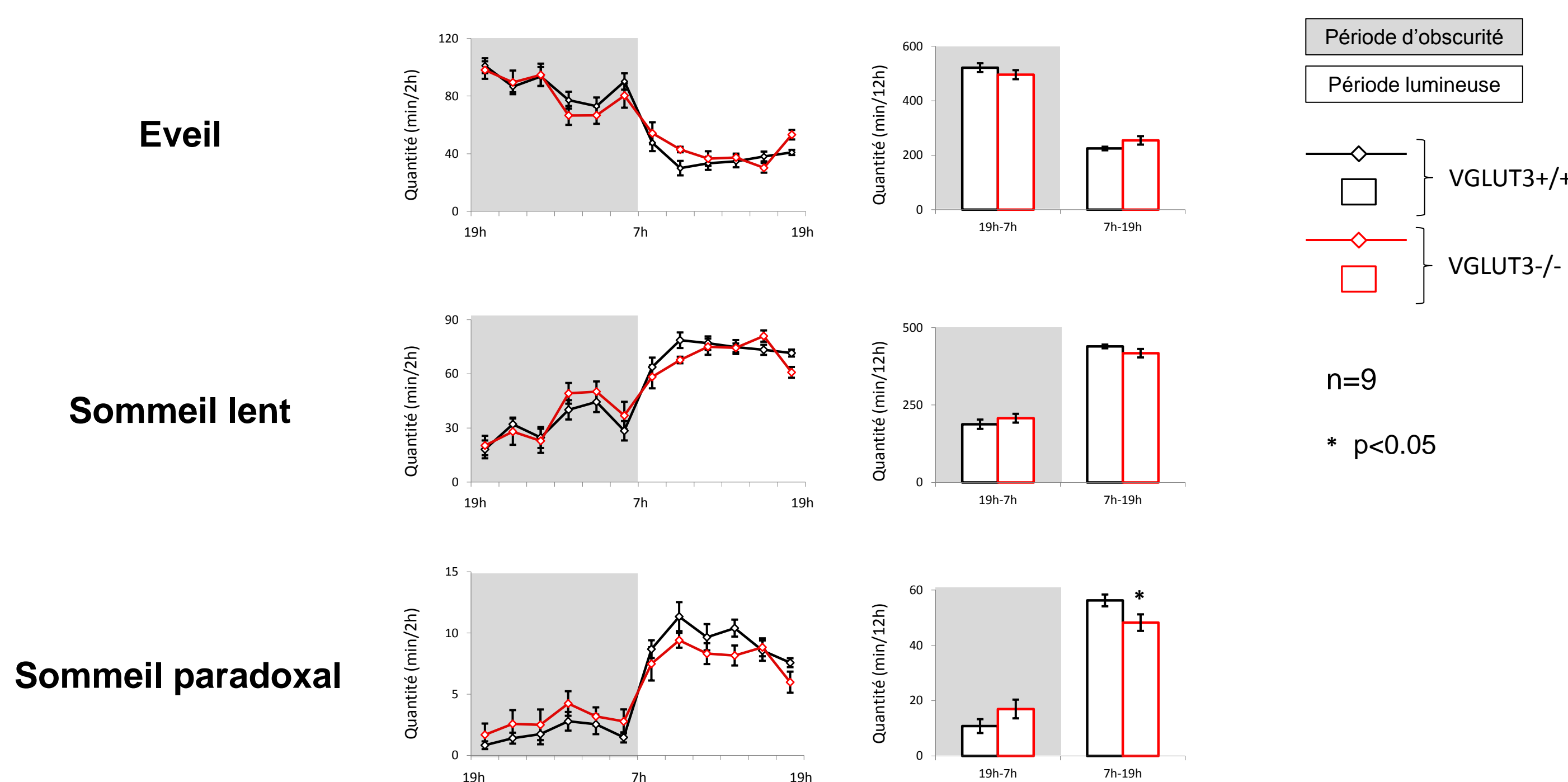
Stress chronique induit par défaite sociale :

Ce protocole comprend 10 sessions durant lesquelles la souris expérimentale est confrontée à une souris mâle CD-1 sélectionnée pour son agressivité. Chaque session se déroule en deux phases : 1) la souris expérimentale est placée 5 minutes au contact direct de l'agresseur et 2) les deux souris sont physiquement séparées par l'insertion d'une paroi de plexiglas perforée pendant 20 minutes. Les données polygraphiques sont recueillies avant (condition témoin) et après chaque session de défaite sociale (J3 et J10 présentés).



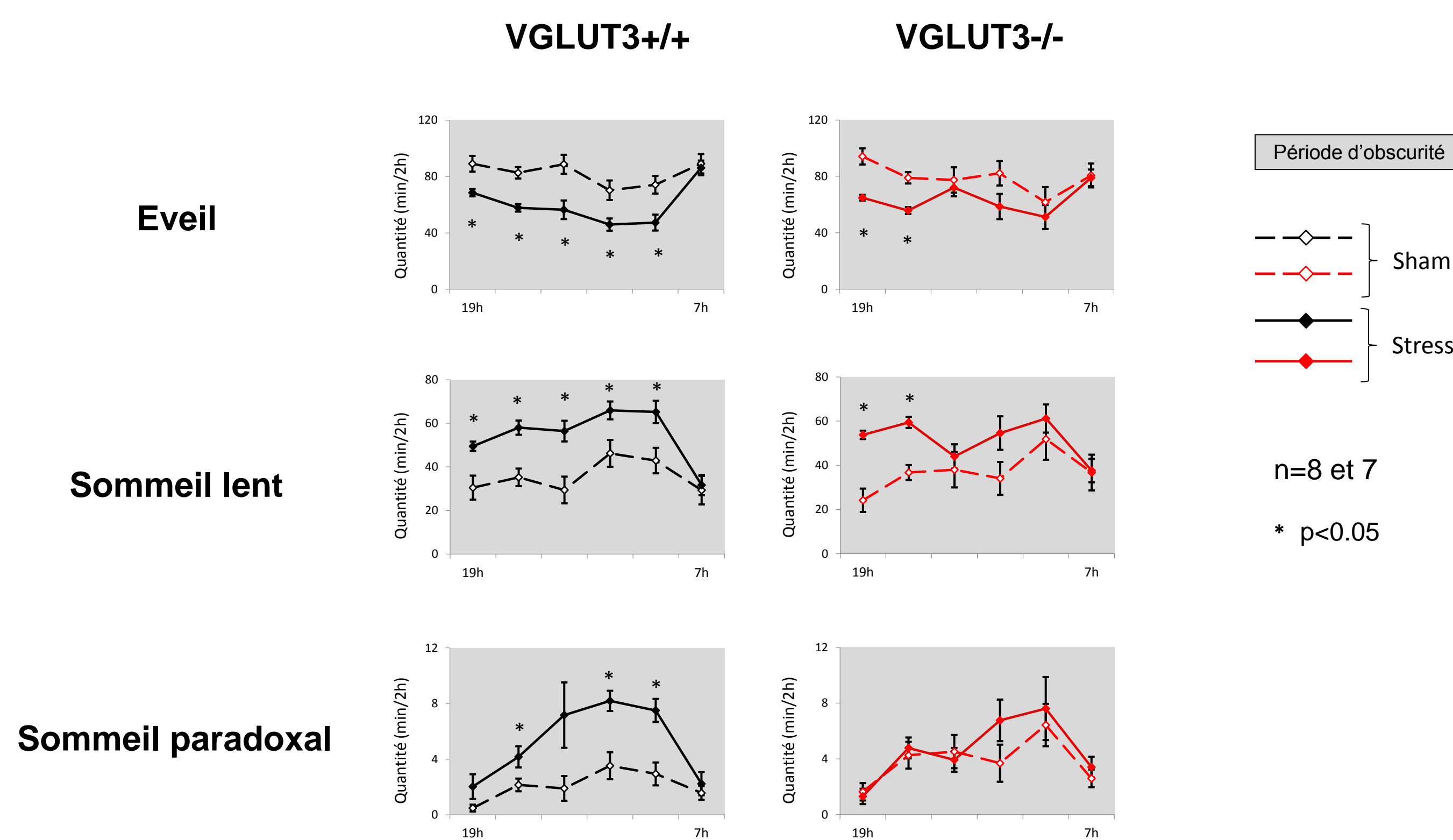
RESULTATS

Etats de vigilance des souris VGLUT3^{+/+} et VGLUT3^{-/-} en condition basale



L'absence de VGLUT3 entraîne une diminution (-14%) du temps passé en sommeil paradoxal durant la période lumineuse.

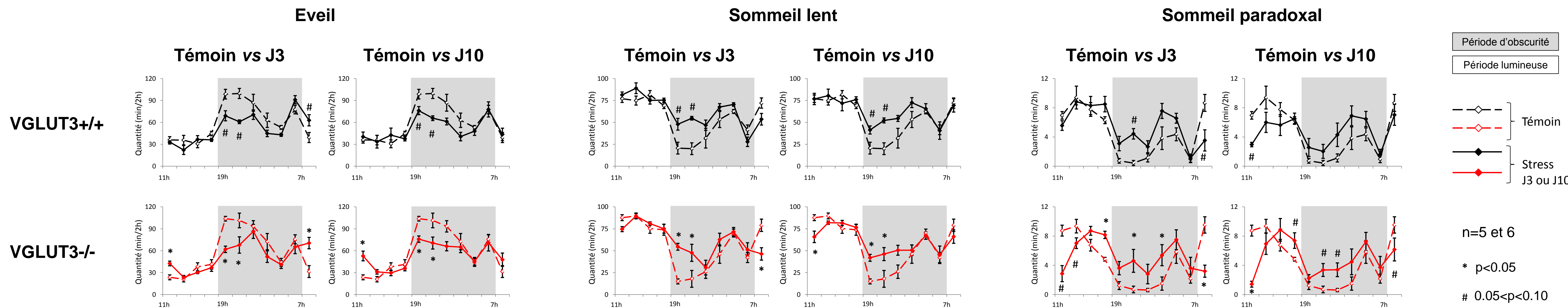
Effets du stress de contention sur les états de vigilance des souris VGLUT3^{+/+} et VGLUT3^{-/-}



Le stress de contention provoque une diminution des taux d'éveil et une augmentation des taux de sommeil lent dans les deux groupes de souris. En revanche le rebond de SP normalement observé suite à ce stress est absent chez les souris VGLUT3^{-/-}.

L'absence de VGLUT3 entraîne une régulation anormale du SP suite au stress de contention.

Effets de la défaite sociale sur les états de vigilance des souris VGLUT3^{+/+} et VGLUT3^{-/-}



Durant les 2 heures qui suivent la défaite sociale, les taux d'éveil augmentent chez les souris VGLUT3^{-/-} au détriment du sommeil (J3 et J10). Ces modifications ne sont pas observées chez les souris VGLUT3^{+/+}. Ensuite, la défaite sociale provoque une augmentation des taux de sommeil lent et de sommeil paradoxal dans les deux lignées de souris (J3 et J10).

Les effets immédiats de la défaite sociale sur les états de vigilance sont plus marqués chez les souris VGLUT3^{-/-} que chez les souris VGLUT3^{+/+}.

CONCLUSION

L'ensemble de ces résultats suggère que les neurones VGLUT3-positifs sont impliqués dans la régulation des états de vigilance en condition basale et suite à un stress.

Afin d'identifier la population de neurones VGLUT3-positifs concernés, le sommeil de souris dont l'expression de VGLUT3 est spécifiquement abolie dans les neurones cholinergiques, GABAergiques ou sérotoninergiques est en cours d'étude.