

## LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires comme orateur et/ou consultant de Lundbeck, Pfizer et Pierre Fabre.

## RÉFÉRENCES

1. Airagnes G, Pelissolo A, Lavalley M, et al. Benzodiazepine misuse in the elderly: risk factors, consequences, and management. *Curr Psychiatry Rep* 2016 ; 18 : 89.
2. Airagnes G, Lemogne C, Renuy A, et al. Prevalence of prescribed benzodiazepine long-term use in the French general population according to sociodemographic and clinical factors: findings from the CONSTANCES cohort. *BMC Public Health* 2019 ; 19 : 566.
3. Bègue C, Fouquet N, Bodin J, et al. Evolution of psychosocial factors at work in a French region. *Occup Med* 2015 ; 66 : 128-34.
4. Airagnes G, Lemogne C, Olekhovitch R, et al. Work-related stressors and increased risk of benzodiazepine long-term use: findings from the CONSTANCES population-based cohort. *Am J Public Health* 2019 ; 109 : 119-25.
5. Airagnes G, Lemogne C, Kab S, et al. Effort-reward imbalance and long-term benzodiazepine use: longitudinal findings from the CONSTANCES cohort. *J Epidemiol Community Health* 2019 ; 73 : 993-1001.
6. Siegrist J, Wahrendorf M, Goldberg M, et al. Is effort-reward imbalance at work associated with different domains of health functioning? Baseline results from the French CONSTANCES study. *Int Arch Occup Environ Health* 2018 ; 92 : 467.
7. Ngoundou-Mbongue TB, Niezborala M, Sulem P, et al. Psychoactive drug consumption: performance-enhancing behaviour and pharmacodependence in workers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005 ; 14 : 81-9.
8. Back SE, Waldrop AE, Saladin ME, et al. Effects of gender and cigarette smoking on reactivity to psychological and pharmacological stress provocation. *Psychoneuroendocrinol* 2008 ; 33 : 560-8.
9. Kan CC, van der Ven AH, Breteler MH, Zitman FG. Latent trait standardization of the benzodiazepine dependence self-report questionnaire using the Rasch scaling model. *Compr Psychiatry* 2001 ; 42 : 424-32.
10. Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1147-57.

## NOUVELLE

### Comment le stress précoce altère le comportement à l'âge adulte

Anne Teissier, Patricia Gaspar

Institut du Fer à Moulin, Inserm UMRS 839 / Sorbonne Université, Paris, France.  
Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Inserm UMRS 1266, Paris, France.  
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France.  
[anne.teissier@inserm.fr](mailto:anne.teissier@inserm.fr)  
[patricia.gaspar@inserm.fr](mailto:patricia.gaspar@inserm.fr)

► L'environnement dans lequel un enfant grandit joue un rôle crucial dans le développement de son cerveau et l'établissement d'un équilibre psychique. On sait, grâce à de nombreuses études épidémiologiques, que l'exposition à des traumatismes pendant l'enfance (notamment par négligence émotionnelle ou physique, ou par des abus émotionnels, physiques, ou sexuels) augmente le risque de développer des troubles psychiques tels qu'un état anxieux ou dépressif, et constitue un facteur aggravant pour des maladies psychiatriques comme la bipolarité ou la schizophrénie [1]. On estime que 30 % du risque de maladie psychiatrique est imputable aux traumatismes de l'enfance [2], ce qui fait de leur prévention un enjeu important de santé publique. Les mécanismes biologiques impliqués restent mal compris. L'étude des cerveaux de sujets adultes ayant été exposés à un stress pendant l'enfance a permis d'identifier des altérations de

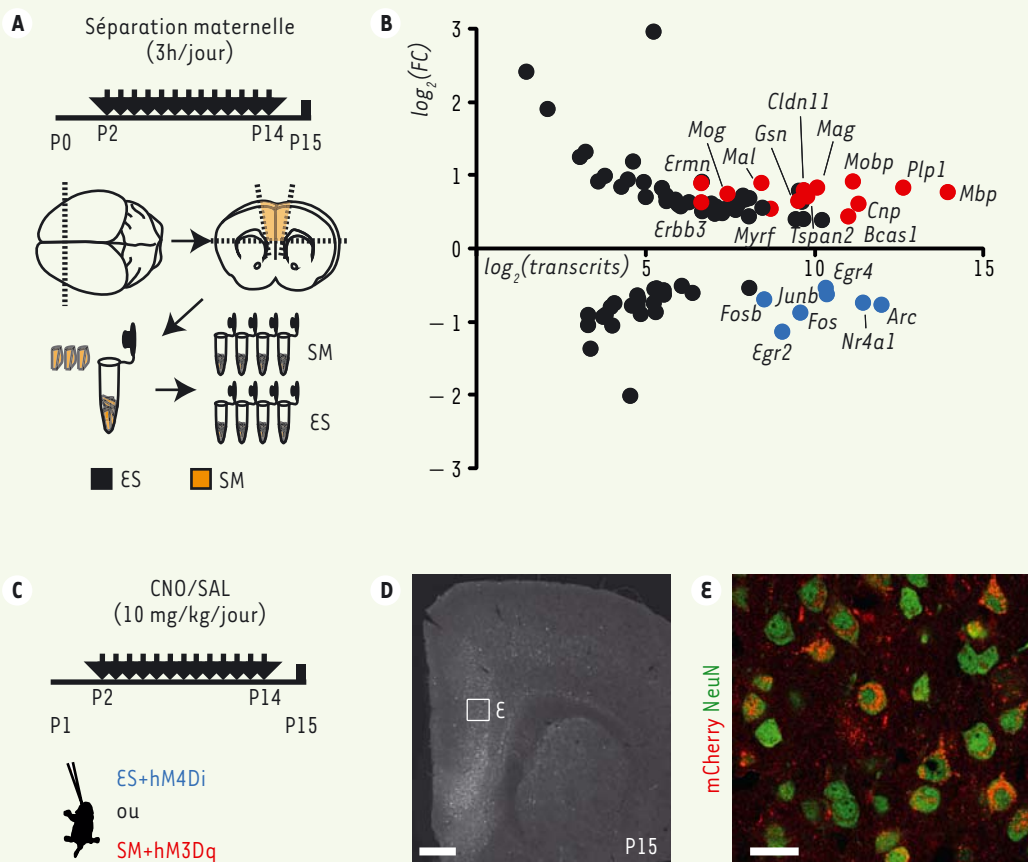
l'activité corticale et de la substance blanche, notamment dans le cortex préfrontal, une région cérébrale impliquée dans le contrôle émotionnel et la cognition [3]. Pour tenter de comprendre l'origine des anomalies comportementales persistantes après un stress précoce, nous avons entrepris d'identifier les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent la perturbation du développement cérébral associée.

#### Les étapes d'un développement cérébral normal

Les neurones sont essentiellement générés pendant la vie embryonnaire. Puis, durant une période de maturation, ils étendent leurs axones et leurs dendrites, avant d'émettre des potentiels d'action et d'établir des contacts synaptiques afin de former des réseaux fonctionnels. En parallèle de ce processus de maturation neuronale a lieu la gliogenèse, c'est-à-dire la production des cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, et cel-

lules microgliales) et leur différenciation. Les cellules gliales sont essentielles au fonctionnement cérébral [4] (→) : les astrocytes subviennent aux besoins énergétiques des neurones, les cellules microgliales contrôlent la maturation synaptique, tandis que les oligodendrocytes synthétisent la gaine de myéline autour des axones, ce qui permet une conduction plus rapide de l'influx nerveux. Ces phénomènes de maturation neuronale et de gliogenèse, qui débutent durant la vie intra-utérine et se prolongent dans l'enfance, sont donc les plus susceptibles d'être affectés par un stress précoce. Plus tard, durant l'adolescence, une étape de sélection des connexions neuronales qui persisteront dans le cerveau adulte permet une optimisation des réseaux neuronaux et ainsi l'adaptation à l'environnement. Les processus moléculaires contrôlant le développement cérébral étant pour la

(→) Voir l'Éditorial d'Y. Agid et X. Fan, m/s n° 3, mars 2019, page 199



**Figure 1. Les altérations moléculaires liées à un stress précoce répété peuvent être reproduites ou prévenues par la modulation de l'activité neuronale du cortex préfrontal.** **A.** Les souriceaux soumis au protocole de séparation maternelle (SM) ont été séparés de leur mère pendant 3 heures chaque jour entre le jour post-natal 2 (P2) et P14 ; leur cortex préfrontal a été prélevé à P15 pour analyser le transcriptome. Les souriceaux témoins ont eu un élevage standard (ES). **B.** Les résultats du séquençage des transcrits montrent des changements affectant principalement l'expression de gènes associés à l'activité neuronale (points bleus) et à la myéline (points rouges). FC : fold change. **C.** La modulation répétée de l'activité neuronale a été effectuée par l'injection locale à P1 d'un vecteur viral recombinant permettant l'expression d'un récepteur muscarinique modifié (hM3Dq, stimulateur, ou hM4Di, inhibiteur) dans les neurones du cortex préfrontal. Ces récepteurs ont été activés par injections répétées (chaque jour entre P2 et P14) du ligand inerte, la clozapine N-oxyle (CNO), ou n'ont pas été activés dans le groupe témoin qui a reçu des injections répétées de solution saline (SAL). **D.** Expression spécifique du récepteur muscarinique modifié dans le cortex préfrontal à P15 après injection à P1. **(E)** Image agrandie de la zone encadrée en (D). La construction virale utilisée permet d'exprimer un marqueur fluorescent (mCherry+) en même temps que le récepteur dans les neurones (NeuN<sup>+</sup>). Barres d'échelle : 500  $\mu$ m (D) et 20  $\mu$ m (E).

plupart très conservés chez les mammifères, nous avons utilisé un modèle murin de séparation maternelle pour analyser, à l'échelle moléculaire, les effets d'un stress précoce sur le cerveau en développement. Dans ce modèle, les souriceaux sont séparés de leur mère pendant 3 heures par jour entre le jour post-natal 2 (P2) et P14. La dernière séparation est donc effectuée environ une semaine avant le sevrage

des souriceaux, qui a lieu vers P21. Plusieurs études préalables ont montré que les rongeurs ayant subi un protocole de séparation maternelle présentent, à l'âge adulte, des altérations comportementales similaires à celles d'hommes exposés à un traumatisme précoce, notamment: 1) une réaction physiologique au stress exagérée, 2) une diminution de l'activité du cortex préfrontal, et 3) une altération des

processus cognitifs et émotionnels [5]. A noter que, chez l'homme, les effets d'un stress peuvent être compensés ou non par l'environnement social ou matériel, et les conséquences comportementales sont donc souvent moins profondes que dans les modèles d'animaux de laboratoire, élevés dans des conditions standardisées et pour lesquels il existe donc peu ou pas de « biais environnemental ».

### **Le stress précoce répété induit des altérations de l'activité neuronale et de la myéline dans le cortex préfrontal en développement**

Nous cherchions à identifier les altérations moléculaires précoces pouvant être à l'origine des troubles persistants observés chez l'adulte. Pour cela, nous avons réalisé, chez des souriceaux exposés ou non à une séparation maternelle répétée, le séquençage de tous les transcrits des gènes exprimés dans le cortex préfrontal à P15, c'est-à-dire un jour après leur dernière séparation (Figure 1A) [6]. Nous avons ainsi découvert deux altérations majeures chez les souriceaux ayant subi ce stress répété. D'une part, une diminution du nombre des transcrits de gènes associés à l'activité neuronale, c'est-à-dire ceux dont l'expression est rapidement modifiée par cette activité (Figure 1B). Nos résultats et ceux d'autres équipes de recherche suggèrent que cette diminution de l'activité neuronale au repos pourrait atténuer les pics transitoires d'activité neuronale dus au stress, et persisterait à l'âge adulte [5, 7]. D'autre part, nous avons observé une augmentation du nombre des transcrits de gènes dont l'expression est spécifique des oligodendrocytes (les cellules synthétisant la myéline). En utilisant des immunomarquages et des marqueurs de la division cellulaire, nous avons pu mettre en évidence une différenciation prématurée des précurseurs d'oligodendrocytes (OPC) en oligodendrocytes matures aux dépens des OPC qui continuent à proliférer, ainsi qu'une augmentation des quantités de myéline dans le cortex préfrontal à P15 [6]. Enfin, les animaux ayant subi ce stress précoce répété avaient, à l'âge adulte, une diminution de la densité des OPC, qui pourrait être à l'origine d'une diminution de la quantité de myéline, ou tout au moins d'une diminution de la plasticité de la myélinisation.

Ainsi, cette analyse moléculaire a permis d'identifier, chez la souris, deux processus du développement du cortex cérébral affectés par un stress précoce répété, et

dont la perturbation a des conséquences à long terme sur le fonctionnement du cerveau adulte, donc, potentiellement, sur le comportement. Il est à noter que l'existence d'une perturbation de l'activité corticale et de la myélinisation a également été suggérée pour les traumatismes de l'enfance chez l'homme. En effet, Nelson *et al.* ont montré que des enfants élevés en orphelinat ont une diminution de l'activité corticale et du volume de la substance blanche, par rapport à ceux qui ont été adoptés avant l'âge de 2 ans [8]. De plus, chez de jeunes adultes ayant subi une agression sexuelle pendant l'enfance, une différenciation précoce des précurseurs d'oligodendrocytes a été rapportée [9]. Les modèles animaux offrent la possibilité d'étudier le mécanisme de ces perturbations précoces et leurs liens avec les troubles comportementaux observés ultérieurement. Nous avons ainsi pu détecter les défauts d'activité neuronale dans le cortex préfrontal des souriceaux exposés au stress avant même qu'une altération du processus de différenciation des OPC ne soit apparente. Nous avons donc cherché à déterminer si une modulation de l'activité neuronale pendant le développement pouvait induire les défauts de gliogenèse et des défauts comportementaux similaires à ceux induits par le stress précoce.

### **La modulation de l'activité du cortex préfrontal au cours du développement reproduit ou, au contraire, prévient les défauts induits par un stress précoce répété**

Pour manipuler localement l'activité neuronale du cortex préfrontal en développement, nous avons utilisé les récents outils pharmacogénétiques. Ces derniers permettent, après injection locale d'un vecteur d'expression viral, d'exprimer un récepteur modifié puis de moduler l'activité neuronale en activant spécifiquement ce récepteur grâce à un ligand exogène et inerte traversant la barrière hémato-encéphalique [10]. Nous avons injecté de façon bilatérale le cortex pré-

frontal de souriceaux à P1 avec des virus permettant l'expression d'un récepteur muscarinique (récepteur couplé à une protéine G) hM3Dq ou hM4Di modifié, afin de pouvoir renforcer (hM3Dq) ou inhiber (hM4Di) l'activité des neurones de cette région du cerveau (Figure 1C, D). Nous avons ensuite exposé les souriceaux au ligand de ces récepteurs chaque jour entre P2 et P14 afin de perturber l'activité neuronale de façon répétée.

Les souriceaux chez lesquels l'activité neuronale du cortex préfrontal a ainsi été diminuée par activation du récepteur hM4Di présentent des altérations physiologiques et comportementales très similaires à celles que nous avons observées après le stress précoce répété, à savoir : 1) une diminution persistante de l'activité neuronale, 2) une différenciation précoce des précurseurs d'oligodendrocytes, et 3) une augmentation des comportements associés à l'anxiété et à un état dépressif, ainsi qu'une altération de la mémoire à court terme [5]. Ainsi, nos résultats indiquent qu'une diminution locale et transitoire de l'activité neuronale du cortex préfrontal est suffisante pour reproduire plusieurs conséquences, à court terme et à long terme, d'un stress précoce répété chez la souris.

Inversement, nous avons ensuite voulu savoir si le rétablissement d'une activité neuronale normale dans le cortex préfrontal de souriceaux subissant un stress précoce répété permettrait de prévenir l'apparition des défauts de gliogenèse et de comportement. Une augmentation de l'activité des neurones du cortex préfrontal, par activation du récepteur hM3Dq, chez les souriceaux pendant le protocole de séparation maternelle a entraîné la disparition du défaut de prolifération des OPC, du déficit de la mémoire à court terme, ainsi que des altérations comportementales associées à un état dépressif [6]. Cependant, cette augmentation n'a pas empêché l'apparition des troubles du comportement associés à l'anxiété. Cette différence d'effet sur les troubles anxieux et sur les troubles dépressifs pourrait être due à



spatial de l'injection virale (qui n'aurait modifié l'activité que de certains circuits émotionnels), ou au fait que le rétablissement de l'activité neuronale par cette technique pharmacogénétique ne reproduit pas l'état physiologique des réseaux neuronaux en développement. En effet, les rythmes d'activité neuronale détectables sur l'électroencéphalogramme sont établis par l'activité synchrone de sous-ensembles particuliers de neurones excitateurs et inhibiteurs d'une même région, alors que l'activation pharmacogénétique ne permet pas d'établir cette distinction.

Ces résultats ont donc permis de mettre en évidence la contribution physiologique d'une baisse précoce de l'activité neuronale du cortex préfrontal dans l'apparition de troubles comportementaux consécutive à un stress précoce répété chez la souris. Il reste à identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans cette diminution persistante de l'activité neuronale. Par ailleurs, puisqu'un enrichissement de l'environnement social et sensoriel augmente l'activité du cortex préfrontal [11], il serait intéressant de tester l'efficacité préventive d'un tel enrichissement sur l'apparition des troubles liés au stress précoce répété, d'abord chez la souris, puis chez l'homme.

### Les défauts de myélinisation au cœur des maladies psychiatriques ?

Nous avons mis en évidence une accélération précoce du processus de myélinisation dans le cortex préfrontal après exposition des souriceaux à un stress

répété, avec un impact à long terme sur la densité des précurseurs d'oligodendrocytes à l'âge adulte. La différenciation précoce de ces précurseurs pourrait être adaptative à court terme (les circuits neuronaux deviendraient plus rapidement fonctionnels grâce à la myélinisation accélérée des axones), mais son coût à long terme serait une baisse de la réserve d'OPC et un potentiel d'adaptation restreint à l'âge adulte.

De plus, nous avons montré que l'activité neuronale précoce contrôle l'équilibre entre prolifération et différenciation des précurseurs d'oligodendrocytes au cours du développement. Des défauts de myélinisation sont présents dans de nombreuses maladies psychiatriques telles que les troubles du spectre autistique, la schizophrénie, ou la dépression récurrente [12]. De plus, des données de plus en plus nombreuses suggèrent que les oligodendrocytes et leurs précurseurs influent sur le comportement émotionnel [13]. Il sera intéressant de déterminer si la baisse de densité des OPC dans le cortex préfrontal adulte est suffisante pour induire des troubles comportementaux. Comprendre le rôle des oligodendrocytes et de la myélinisation dans l'émergence des troubles émotionnels précoces pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. ♦

### How early life impacts emotional behaviour in adulthood

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev Psychobiol* 2010 ; 52 : 71-90.
2. Kessler RC, McLaughlin K, Green J, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO world mental health surveys. *Br J Psychiatry* 2010 ; 197 : 378-85.
3. Insana SP, Banihashemi L, Herringa RJ, et al. Childhood maltreatment is associated with altered frontolimbic neurobiological activity during wakefulness in adulthood. *Dev Psychopathol* 2016 ; 28 : 551-64.
4. Agid Y, Fan X. L'autre moitié du cerveau... les cellules gliales. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 199-200.
5. Nishi M, Horii-Hayashi N, Sasagawa T. Effects of early life adverse experiences on the brain: Implications from maternal separation models in rodents. *Front Neurosci* 2014 ; 8 : 1-6.
6. Teissier A, Andrade-da-Costa B, Le Magueresse C, et al. Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms. *Mol Psychiatry* 2019 ; <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0493-2>
7. Benekareddy M, Vadodaria KC, Nair AR, Vaidya VA. Postnatal serotonin type 2 receptor blockade prevents the emergence of anxiety behavior, dysregulated stress-induced immediate early gene responses, and specific transcriptional changes that arise following early life stress. *Biol Psychiatry* 2011 ; 70 : 1024-32.
8. Nelson CA. Hazards to early development: the biological embedding of early life adversity. *Neuron* 2017 ; 96 : 262-66.
9. Tanti A, Kim JJ, Wakid M, et al. Child abuse associates with an imbalance of oligodendrocyte-lineage cells in ventromedial prefrontal white matter. *Mol Psychiatry* 2017 ; 23 : 2018-28.
10. Alexander GM, Rogan A, Abbas S, et al. Remote control of neuronal activity in transgenic mice expressing evolved G protein-coupled receptors. *Neuron* 2009 ; 63 : 27-39.
11. Lehmann ML, Herkenham M. Environmental enrichment confers stress resiliency to social defeat through an infralimbic cortex-dependent neuroanatomical pathway. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 6159-73.
12. Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* 2008 ; 31 : 361-70.
13. Mount CW, Monje M. Wrapped to adapt: Experience-dependent myelination. *Neuron* 2017 ; 95 : 743-56.



Tarifs d'abonnement m/s - 2020

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 294 dans ce numéro de m/s

