

Stress prénatals : effets délétères à long terme sur la plasticité hippocampique et les fonctions cognitives

Les interventions de l'environnement sont marquantes et décisives pour la construction et le fonctionnement du cerveau. Chaque organisme gère l'information qu'il reçoit et les réponses qu'il y donne selon certaines modalités d'équilibre ou de déséquilibre, et l'action de l'environnement au cours du temps peut déplacer les normes homéostatiques et créer des états allostatiques, sources de désadaptations [1]. Ces influences, d'autant plus délétères qu'elles sont précoces, fragilisent le système nerveux central et conduiraient à l'apparition de maladies. Des « périodes critiques » pourraient ainsi être identifiées pendant le développement, au cours desquelles le programme génétique de développement serait sensible à des influences régulatrices épigénétiques. C'est le cas de la période prénatale, sensible aux variations de l'environnement externe, maternel. Ainsi, l'exposition de la mère pendant sa grossesse à un environnement stressant perturbe le développement psychobiologique de l'enfant. Chez l'animal, différents modèles expérimentaux ont confirmé qu'un stress de la mère au cours de la gestation a des conséquences délétères sur le devenir de la progéniture. Ce stress maternel provoque un stress prénatal et son cortège de dérèglements au niveau des systèmes neuro-endocriniens, notamment de l'axe corticotrope [2], et des systèmes de neurotransmission, en particulier sérotoninergique [3]. Les rythmes biologiques sont perturbés, comme en témoignent le retard du développement psychomoteur, l'alté-

ration des capacités cognitives et la vulnérabilité accrue à développer des maladies [4]. Ainsi, une appétence accrue aux drogues ainsi qu'un vieillissement accéléré des fonctions cognitives ont été décrits [5, 6]. Toutefois, les mécanismes sous-tendant l'apparition de déficits cognitifs chez les sujets issus de mères stressées pendant la gestation ne sont pas connus. On sait depuis 1998 que persiste, même chez les mammifères adultes (rongeurs, homme), un processus actif de neurogenèse, restreint à de rares régions du système nerveux central ([7]; *m/s* 1998, n°12, p. 1453 et 1999, n°12, p. 1448). Les cellules précurseurs résident dans la zone subgranulaire, à la frontière du hile et de la couche granulaire, se divisent tout au long de la vie de l'individu, et la majorité des cellules filles se différencient en neurones granulaires (ou cellules à grains). Cette neurogenèse intra-hippocampique est inhibée par la corticostérone [7, 8] et stimulée par la sérotonine [9]. Des données récentes suggèrent que la création *de novo* de neurones joue un rôle dans les processus cognitifs contrôlés par la formation hippocampique. En particulier, les apprentissages dépendant de la formation hippocampique (comme l'apprentissage dans le labyrinthe aquatique et le conditionnement du clignement de la paupière) augmentent la survie des cellules nouvellement formées [7]. L'ensemble de ces données nous a conduits à évaluer les effets d'événements précoces de nature délétère (le stress prénatal) sur la plasticité hippocampique et à analyser les pos-

sibles relations entre d'éventuelles altérations de la neurogenèse et les capacités d'apprentissage [10]. La prolifération cellulaire a été étudiée en administrant *in vivo* chez le rat de la 5-bromo-2'-désoxyuridine (BrdU), un analogue de la thymidine qui s'incorpore dans le matériel génétique pendant la phase de synthèse de l'ADN. Les cellules ayant incorporé la BrdU ont été visualisées par immuno-histochimie et leur phénotype a été déterminé grâce à des marqueurs spécifiques. Nos résultats montrent que le stress prénatal diminue la prolifération cellulaire au sein du gyrus dentelé (*figure 1*) et accélère le déclin de la neurogenèse qui est normalement observé au cours du vieillissement [10]. La diminution du nombre de nouveaux neurones serait à l'origine d'une réduction chronique du nombre de cellules granulaires, les processus de mort cellulaire n'étant pas modifiés par le stress prénatal. Étant donné que la corticostérone inhibe la neurogenèse chez l'animal jeune et vieillissant [7, 8], l'hyperactivité chronique de l'axe corticotrope des animaux ayant subi un stress prénatal [2] pourrait rendre compte de cette altération. Un autre candidat possible est la sérotonine dont le taux est diminué chez les rats stressés en période prénatale [3, 9]. L'altération de la neurogenèse hippocampique et des réseaux au sein desquels ces cellules s'insèrent (couche granulaire/champ CA3) est importante en raison de l'implication de cette entité anatomo-fonctionnelle dans des processus mnésiques

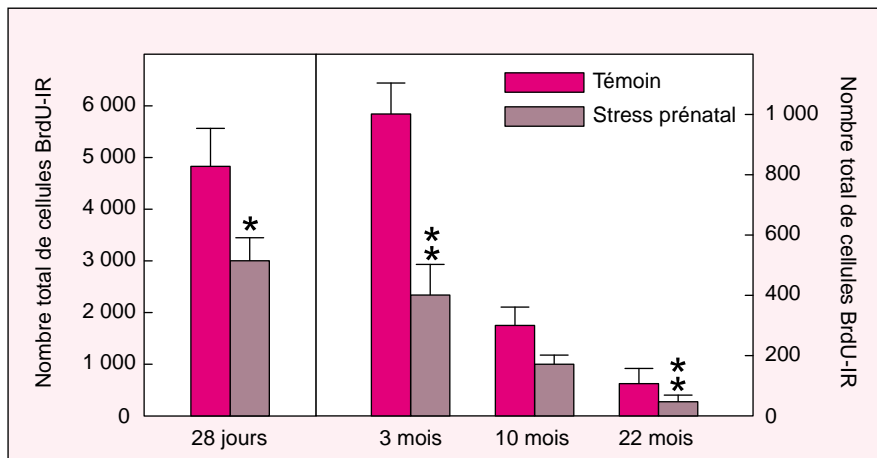


Figure 1. **Influence d'un stress prénatal sur la neurogenèse dans l'hippocampe.** Des rats adolescents (28 jours), adultes (3 mois), moyennement âgés (10 mois) et sénescents (22 mois) ont reçu de la BrdU puis ont été sacrifiés le lendemain de la dernière injection. La prolifération cellulaire au sein du gyrus dentelé est plus faible chez les rats ayant subi un stress pendant la période prénatale lorsqu'elle est comparée à celle observée chez les témoins, et ce quel que soit leur âge (d'après [10], Copyright 2000 National Academy of Sciences, États-Unis). (* : différence statistiquement significative).

affectés chez les sujets stressés en période prénatale. Aussi avons-nous examiné si ces altérations de la neurogenèse étaient associées à des troubles de l'apprentissage [10]. Dans ce but, les capacités de

mémoire de référence spatiale – contrôlées par la formation hippocampique – ont été éprouvées dans l'épreuve du labyrinthe aquatique. Nous montrons que le stress prénatal altère les capacités cognitives et

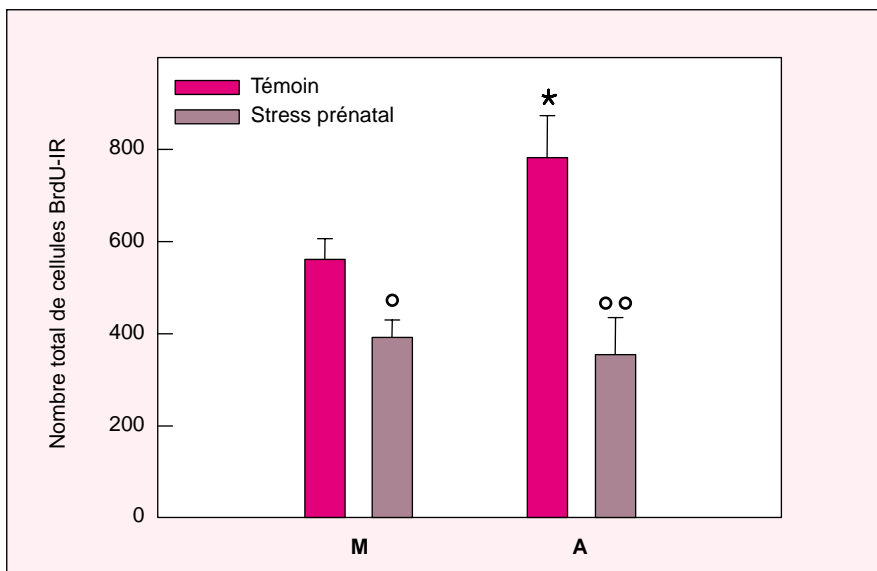


Figure 2. **Impact d'un stress prénatal sur l'apprentissage et la neurogenèse hippocampique.** Les animaux du groupe apprentissage (A) ont été testés dans le labyrinthe aquatique tandis que d'autres rats n'ont pas été exposés au test (groupe manipulé, M). Les rats ont été injectés avec la BrdU en fin d'apprentissage et ont été sacrifiés 24 heures plus tard (d'après [10], Copyright 2000 National Academy of Sciences, États-Unis).

empêche l'augmentation de la neurogenèse qu'induit un apprentissage mnésique, augmentation que l'on observe chez les animaux témoins (figure 2). De plus, une faible prolifération cellulaire est associée à une faible performance comportementale tandis qu'une prolifération cellulaire élevée est associée à de bonnes capacités d'apprentissage. Ces données confirment l'importance de la neurogenèse et du réseau au sein duquel les cellules néoformées s'insèrent, dans les processus mnésiques et notamment dans la mémoire spatiale de référence. Enfin, ces résultats indiquent que l'altération de la plasticité hippocampique constitue l'un des substrats anatomiques sous-tendant les perturbations mnésiques qui résultent d'un stress prénatal.

En conclusion, il apparaît que le stress prénatal: (1) altère, de l'adolescence à la sénescence, la neurogenèse hippocampique et (2) bloque les effets (stimulateurs) de l'apprentissage sur la neurogenèse. Des interventions délétères et précoces de l'environnement ont donc un impact à long terme sur l'organisation du cerveau et des comportements. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle certaines affections psychopathologiques ont leur origine dans les périodes précoces du développement. Ils mettent en lumière l'existence de facteurs de risque de nature épigénétique qui peuvent conduire à des déficits cognitifs chez l'enfant et accélérer la survenue de troubles mnésiques liés à l'âge.

1. Koob G, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-8.
2. Henry C, Kabbaj M, Simon H, Le Moal M, MacCari S. Prenatal stress increases the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol* 1994; 6: 341-5.
3. Hayashi A, Nagaoka M, Yamada K, Ichitani Y, Miake Y, Okado N. Maternal stress induces synaptic loss and developmental disabilities of offspring. *Int J Dev Neurosci* 1998; 16: 209-16.
4. Koehl M, Lemaire V, Vallée M, et al. Long term neurodevelopmental and behavioral effect of perinatal life in rats. *Neurotoxicology*, 2001 (sous presse).

5. Vallée M, Maccari S, Dellu F, Le Moal M, Simon H, Mayo W. Prenatal stress increases and postnatal handling reduces the age related cognitive impairments: a longitudinal study in rats. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 2906-16.

6. Szuran T, Zimmerman E, Welzl H. Water maze performance and hippocampal weight of prenatally stressed rats. *Behav Brain Res* 1994; 65: 153-5.

7. Gould E, Tanapat P, Hastings NB, Shors JT. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cognit Sci* 1999; 3: 186-91.

8. Montaron MF, Petry KG, Rodriguez JJ, et al. Increase in neurogenesis but not PSA-NCAM expression in aged rats after adrenalectomy. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1479-85.

9. Brezun JM, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999; 89: 999-1002.

10. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11032-7.

Nora Abrous
Muriel Koehl
Valérie Lemaire
Michel Le Moal

Laboratoire de psychobiologie des comportements adaptatifs, Inserm U. 259, Université de Bordeaux II, Domaine de Carrière, rue Camille-Saint-Saëns, 33077 Bordeaux Cedex, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La galanine, un neuropeptide à effet trophique.** Dans la longue série de travaux dédiés à la question: « à quoi servent les neuropeptides? » David Wynick (Université de Bristol, Grande-Bretagne) et ses collaborateurs apportent aujourd'hui une réponse pour l'un de ceux restés, depuis près de 20 ans [1], des plus mystérieux, la galanine [2, 3]. Ce peptide de 29 acides aminés avait été, il y a plus de 15 ans, observé dans des neurones cholinergiques du septum (cerveau basal antérieur) projetant vers l'hippocampe, et dans des neurones glutamatergiques de petite taille des ganglions des racines dorsales de la moelle épinière vraisemblablement impliqués dans la nociception. La question de son rôle dans ces neurones, qui utilisent par ailleurs un autre neurotransmetteur, était donc en suspens jusqu'à ce que les auteurs réalisent une souris transgénique chez laquelle le gène codant pour la galanine a été invalidé. Dans les deux populations de neurones, cette invalidation entraîne la perte d'une proportion significative de cellules, notamment liée à un taux d'apoptose augmenté dans la période postnatale. La galanine est donc apparemment nécessaire à la survie de ces neurones, ce qui en soit est surprenant. Plus intéressant encore, elle semble indispensable à l'expression de leur plasticité. Dans un cas comme dans l'autre, ces deux populations neuronales présentent en effet des remaniements importants - et sans doute continus - de leurs arborisations axonales. Ces remaniements, que l'on implique

dans les phénomènes de mémorisation dans le cas des neurones cholinergiques septo-hippocampiques, dans la douleur chronique pour les neurones ganglionnaires, peuvent être stimulés et étudiés expérimentalement par des lésions axonales appropriées. Les auteurs ont eu la surprise de constater que le déficit en galanine ralentissait considérablement (- 35%) la régénération axonale après axotomie. Ainsi, après 20 ans de relatif anomyat, voici la galanine soudain promu au rang, prestigieux, de molécule de la neuroplasticité... pour deux populations neuronales. Qu'en est-il pour les autres, qui ne contiennent pas ce neuropeptide?

[1. Tatemoto K, et al. *FEBS Lett* 1983; 164: 124-8.]

[2. Holmes FE, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1153-8.]

[3. O'Meara G, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1159-74.]

■■■■ **Eph qui attire ou Eph qui repousse?** L'action la mieux connue des récepteurs Eph des éphrines est d'induire un processus de répulsion lors de la migration des axones. La liaison des récepteurs Eph à leurs ligands induit la phosphorylation du domaine tyrosine kinase et une cascade de signaux qui s'opposent à l'action adhésive des intégrines. Mais la nature est économe, et elle a trouvé le moyen de transformer un même récepteur Eph d'interrupteur en promoteur de l'adhérence, tout simplement en modifiant la struc-

ture du récepteur et en éliminant le domaine tyrosine kinase qui permet la transmission du signal de répulsion. C'est exactement ce que démontre l'équipe de J. Frisen [1]. Ces auteurs trouvaient illogique qu'une fraction des souris invalidées pour le ligand éphrine A5, classiquement impliqué dans un processus de répulsion, aient une anomalie de fermeture du tube neural. L'éphrine A5 se lie à Eph A7, et elle en est le seul ligand (les souris dépourvues du récepteur Eph A7 ont le même phénotype que celles qui sont *epha5^{-/-}*). Or EphA7 existe sous trois formes, conséquence de l'épissage alternatif d'un gène unique. Deux de ces isoformes sont tronquées et, privées du domaine tyrosine kinase, ne peuvent donc pas déclencher un signal de répulsion. En revanche, ces mutants naturels peuvent agir comme dominant négatif, puisque le récepteur se dimérise après fixation du ligand. En fait, dans un système *in vitro*, l'expression d'une forme tronquée de EphA7 non seulement ne transmet aucun signal répulsif, mais inhibe même le signal transmis par la forme active complète de EphA7 exprimée simultanément. De répulsif, Eph A7 devient alors adhésif. On ne peut néanmoins pas exclure que cette adhérence ne soit pas « par défaut » mais résulte d'un signal transmis par l'intermédiaire d'une autre voie de signalisation. Toujours est-il qu'une fois de plus, la nature se joue de nos certitudes...

[1. Holmberg J, et al. *Nature* 2000; 408: 203-6.]