

# Rôle des catécholamines dans la résilience au stress chronique

ELSA ISINGRINI

Université Paris Cité, INCC UMR8002, CNRS

## Le concept de résilience au stress

Le stress, qu'il soit d'origine environnementale, physique ou psychologique, déclenche une réponse adaptative complexe de l'organisme. L'activation conjointe du système nerveux sympathique, et de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien en réponse au stress permet à l'organisme de faire face aux défis internes et externes. Lorsque le stress devient excessif ou chronique, et qu'il n'est pas géré de façon appropriée, le stress peut perturber la régulation émotionnelle, donnant lieu à des réactions telles que l'anxiété, la peur et la frustration conduisant à des réponses comportementales maladaptatives, favorisant le développement de pathologies psychiatriques.

Cependant, la réponse au stress varie d'un individu à l'autre, et ceci malgré un niveau de stress et d'expériences de vie indésirables similaires. Alors que la survenue d'événements stressants peut précipiter l'apparition de troubles mentaux, tels que les troubles dépressifs majeurs, certains individus ne développent pas de profil pathologique après des expositions répétées au stress (1). Cette capacité d'adaptation en réponse à une source importante de stress, de façon à éviter ses conséquences négatives, est définie par la notion de résilience, par opposition à la susceptibilité. Les études visant à comprendre les mécanismes neurobiologiques associés à la résilience ont démontré que celle-ci ne refléterait pas simplement l'absence de réponse pathologique, spécifique aux individus susceptibles, mais correspondrait plutôt à un phénomène actif et adaptatif impliquant la mise en place de mécanismes compensatoires ou protecteurs (2). Étant donné que la dépression majeure, avec une prévalence d'environ 20%, représente l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde, une attention croissante a été accordée à la notion de résilience au cours de la dernière décennie. En effet, étudier la variabilité interindividuelle

en réponse au stress et à la dépression est primordial dans le but d'élucider pourquoi certains individus sont plus vulnérables. Par ailleurs, moins de la moitié des patients souffrant de dépression majeure atteignent la rémission après traitement aux antidépresseurs, démontrant que le développement de nouveaux traitements plus efficaces reste impératif. De façon intéressante, la non-réponse ou la résistance aux traitements antidépresseurs est associée à une susceptibilité élevée au stress (3). En conséquence, la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-jacents au phénomène de résilience représente un enjeu majeur pour la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques indispensable à la prévention et au traitement des troubles psychiatriques liés au stress.

Cependant, alors que les études chez l'Humain sont nécessaires pour explorer les processus neuropsychologiques influençant la vulnérabilité au stress et à la dépression, la compréhension des substrats neurobiologiques sous-jacents reste difficile à étudier dans un contexte clinique. Du fait que le concept de résilience chez l'Humain recouvre des phénotypes comportementaux divers, il est difficile à appréhender. De plus, si les études cliniques permettent de mettre en évidence des liens de corrélation entre certains facteurs biologiques et la réponse adaptative mise en place chez les individus résilients, elles n'indiquent pas si ces facteurs prédisent la résilience ou bien s'ils en sont une conséquence. Afin de contourner ces difficultés, la résilience au stress est étudiée à travers l'utilisation de modèles animaux. Cette approche préclinique permet d'étudier la réponse au stress en associant de multiples niveaux phénotypiques (e.g. comportementaux, neurochimiques, neuroendocriniens, mais également au niveau des circuits neuronaux et des facteurs génétiques). Les études neurobiologiques et moléculaires utilisant des modèles animaux ont ainsi permis d'établir des liens causaux entre certains facteurs biologiques, en

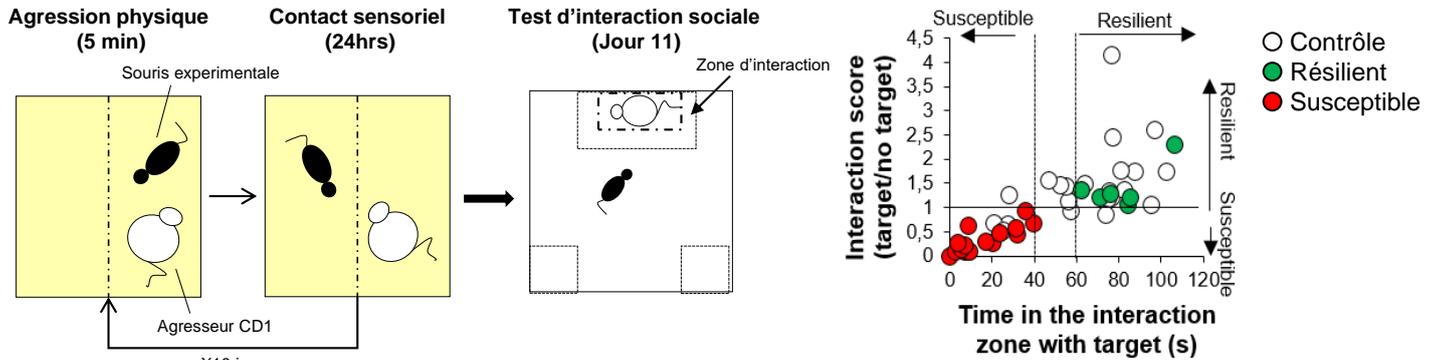


Figure 1: Protocole de défaite sociale chronique. Les souris sont soumises à 5 minutes d'interaction physique avec une souris agressive CD1 quotidiennement pendant 10 jours consécutifs puis placées en interaction sensorielle pendant 24h. Les animaux contrôle sont gardées en interaction sensorielle entre elles pendant 10 jours. Les souris sont ensuite testées dans le test d'interaction sociale constitué de deux phases : Le temps passé dans la zone d'interaction situé autour d'un enclos grillagé est mesuré au cours d'une première phase dans laquelle l'enclos est vide (No Target) et d'une seconde phase dans laquelle une souris CD1 est placée dans l'enclos (Target). Les animaux susceptibles et résilients sont séparés selon leur comportement d'interaction sociale : score d'interaction (temps passé dans la zone en présence/absence de la souris CD1 (Target / No Target) en fonction du temps passé dans la zone d'interaction en présence de la souris agressive (Target). Alors que le pourcentage de susceptible est de 70% chez les animaux stressés, il existe tout de même une variabilité comportementale dans le groupe contrôle, avec 20% des animaux présentant des altérations du comportement social de type susceptible. Modifié de Isingrini et al. (2016) (5).

particulier concernant l'activité de certains circuits neuronaux et la mise en place du phénotype résilient (2).

### Substrats neurobiologiques de la résilience

Parmi les modèles animaux utilisés pour étudier les bases neurobiologiques de la dépression, le modèle de stress chronique par défaite sociale est particulièrement intéressant dans le contexte de la résilience (Figure 1). En effet, ce modèle présente l'avantage de pouvoir indexer la réponse individuelle au stress en séparant des sous-groupes de souris susceptibles et résilientes (4). À travers l'utilisation de ce modèle de stress chronique par défaite sociale, il a été mis en évidence que la résilience est sous-tendue par l'activité d'un réseau complexe de zones cérébrales interconnectées. L'utilisation de nouvelles approches expérimentales, telle que l'optogénétique, a permis de préciser non seulement le rôle de certaines régions cérébrales spécifiques, mais également d'intégrer leurs interactions fonctionnelles, permettant ainsi de définir un circuit neuronal dont les propriétés façonnent la réponse individuelle au stress. Ainsi, le substrat neurobiologique de la résilience implique un large éventail de zones cérébrales, comprenant entre autres l'aire tegmentale ventrale (VTA), le cortex préfrontal (PFC), le noyau accumbens (NAc), le noyau central de l'amygdale, le noyau du lit de la strie terminale (BNST), le locus coeruleus et l'hippocampe (2). Des interactions anatomiques et fonctionnelles complexes entre ces structures ont été décrites en relation avec la résilience (5–7)

Le système dopaminergique (DA) de l'aire tegmentale ventrale (VTA-DA) ainsi que ses projections vers le PFC et le NAc jouent un rôle central dans la résilience au stress chronique (6). En effet, une hyperexcitabilité des

neurones VTA-DA a été mise en évidence uniquement chez les animaux susceptibles au stress par défaite sociale. Étant donné que les neurones DA qui projettent vers le PFC (DA<sub>VTA</sub>-PFC) montrent une activité neuronale réduite après un stress chronique, cette hyperexcitabilité semble spécifique aux neurones DA innervant le NAc (DA<sub>VTA</sub>-NAc). La stimulation optogénétique des neurones VTA-DA projetant vers le NAc, et non de ceux projetant vers le PFC, induit une augmentation du comportement d'évitement social ainsi qu'une anhédonie, caractéristique du phénotype susceptible dans le modèle de défaite sociale. D'autre part, l'inhibition optogénétique de la voie VTA-NAc augmente la résilience à un stress subséquent et produit des effets antidépresseurs chez des animaux précédemment susceptibles. Au contraire, l'inhibition optogénétique des neurones VTA projetant vers le PFC favorise la susceptibilité (6). Parallèlement, plusieurs processus moléculaires actifs ont été mis en évidence au sein des neurones VTA-DA pour expliquer l'implication de cette population neuronale dans la résilience. Une hyperpolarisation des courants cationiques (I<sub>h</sub>, courant cationique activé par une hyperpolarisation) a été mise en évidence chez les animaux susceptibles qui explique l'hyperexcitabilité des neurones VTA-DA. Cependant, un effet similaire est observé chez les animaux résilients. Un mécanisme compensatoire se met alors en place chez les animaux résilients pour normaliser l'activité des neurones VTA-DA, en particulier une augmentation des courants potassiques K<sup>+</sup> qui contrecarrent l'augmentation de la fonction I<sub>h</sub> (7).

Comment en amont, le système VTA-DA est-il contrôlé par les structures intégratives de la réponse au stress? et quels sont les mécanismes neuronaux et moléculaires responsables de l'altération fonctionnelle du système VTA-DA lui-même? Le noyau du locus coeruleus-

noradrénergique (LC-NA), composante clé de la réponse au stress et précédemment lié à la pathophysiologie de la dépression, présente des connexions anatomiques et fonctionnelles avec la VTA. De ce fait l'hypothèse selon laquelle le LC-NA pouvait jouer un rôle intermédiaire entre les facteurs de stress externes et la régulation de la réponse au stress par les neurones VTA-DA a émergé.

### Noradrénaline (NA) et résilience

Le système NA est composée de groupes de neurones disposés le long du Pons et de la moelle allongée du système nerveux central, le LC étant le plus rostral et plus important. Le système LC-NA reçoit des afférences d'un large éventail de structures cérébrales et envoie des projections vers presque toutes les régions du cerveau. Via ses projections extensives à travers le système nerveux, le LC-NA est impliqué dans un grand nombre d'orientations comportementales, incluant l'attention et l'éveil, l'apprentissage et la mémoire, ainsi que la motivation et les émotions. Le système LC-NA situé à l'interface entre l'intégration des informations somatosensorielles liées au stress et le traitement de ces informations au niveau émotionnel, cognitif et physiologique est ainsi idéalement positionné pour diriger la réponse comportementale au stress vers un phénotype susceptible ou résilient. En effet, dans le modèle de défaite sociale chronique, les animaux susceptibles présentent une diminution des niveaux de NA dans la VTA associée à une diminution de l'activité des neurones du LC-NA projetant exclusivement vers la VTA, alors que ces effets sont absents chez les animaux résilients (5,8).

Par ailleurs, des études manipulant l'activité du LC-NA, avant et/ou pendant le paradigme de stress, en utilisant

des souris génétiquement modifiées ou des traitements pharmacologiques ont mis en évidence un impact sur la réponse comportementale au stress. Dans ce sens, l'utilisation de stratégies expérimentales permettant d'augmenter la libération de NA (Souris NET-KO, expression du NET-Sh-RNA dans le LC, administration chronique de réboxétine, un inhibiteur du transporteur de NA, NET) induit le développement d'un phénotype résilient au stress chronique de défaite sociale ainsi que dans d'autres modèles de dépression (stress chronique imprédictible, stress chronique de contention) (9,10). Par ailleurs, une déplétion en NA, chez des souris présentant une délétion conditionnelle de VMAT2 (transporteur vésiculaire des monoamines de type 2) spécifiquement dans les neurones NA, empêche le développement d'un phénotype résilient en réponse au stress de défaite sociale (5). Ces études démontrent un effet pro-résilient de la NA dans différents modèles de dépression.

Finalement, les études manipulant le LC-NA, après l'exposition au stress, chez des individus susceptibles ont permis de contrecarrer ce phénotype psychopathologique. Dans le modèle de stress chronique de défaite sociale, mimer les effets observés chez des individus résilients sur les neurones LC-NA des individus résilients permet d'abolir le phénotype maladaptatif présent chez les animaux susceptibles. Un traitement pharmacologique chronique à l'Idazoxan (antagoniste  $\alpha_2$ -AR) ou à la Réboxétine, et non un traitement aigu, permettant d'augmenter la libération de NA est capable de reverser le phénotype susceptible pour induire un phénotype résilient (5). De la même façon, une augmentation par stimulation optogénétique de la libération de NA sélectivement dans la VTA, ou l'infusion d'agonistes des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\beta_3$  dans

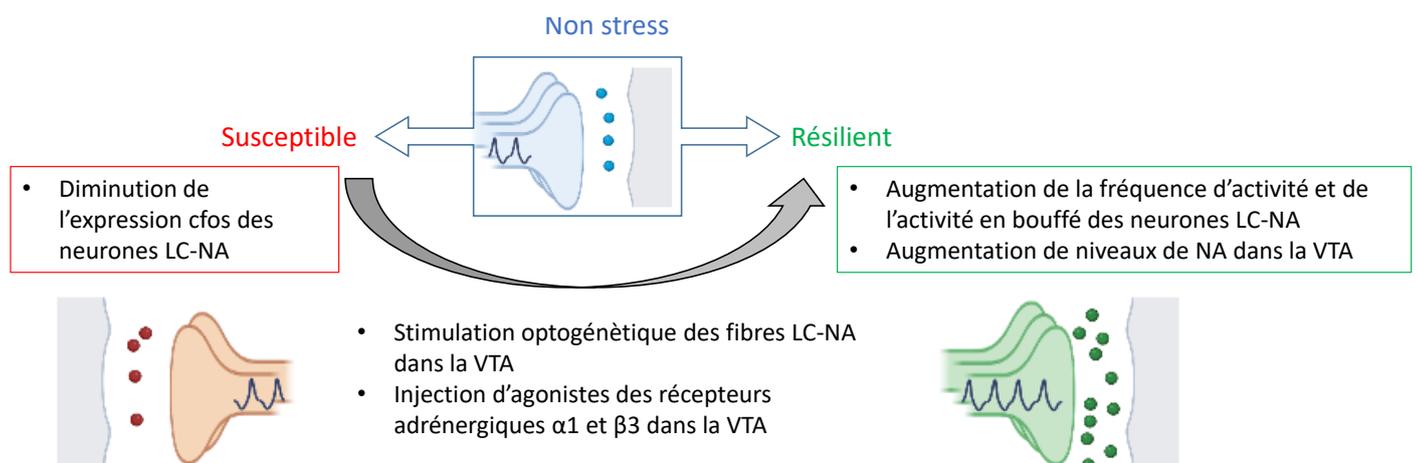


Figure 2 : Résumé schématique des études réalisées sur le rôle de la noradrénaline dans la résilience au stress chronique de défaite sociale. Les neurones noradrénergiques et leurs contacts synaptiques vers une région cible (par exemple la VTA) sont schématisés en bleu pour la condition contrôlée, en rouge pour la susceptible et en vert pour la résiliente. Une augmentation de l'activité des neurones LC-NA ainsi que de la libération de NA dans la VTA sont associées à la résilience, tandis que la diminution d'activité neuronale LC-NA est liée à la susceptibilité au stress de défaite sociale. Des interventions visant à augmenter la libération de NA dans la VTA peuvent inverser le phénotype susceptible, favorisant la résilience

la VTA de souris susceptibles, abolit l'aversion sociale et favorise l'apparition d'un phénotype résilient (5,8). Ces études ont mis en évidence un effet antidépresseur induit par une augmentation de la neurotransmission NA, plus particulièrement dans la VTA ou en mimant l'effet post-synaptique de la NA dans la VTA.

Ces observations ont permis d'établir que la neurotransmission NA du LC vers la VTA est nécessaire et suffisante pour favoriser la mise en place d'un phénotype résilient en réponse au stress chronique de défaite sociale (Figure 2). Alors que longtemps le système VTA-DA était présenté comme le point d'ancrage du circuit de la résilience, ces études ont fourni des données très originales plaçant finalement le LC-NA en tant que composante fondamentale du circuit de la résilience au stress.

[isingrini.elsa@gmail.com](mailto:isingrini.elsa@gmail.com)

#### Références

- (1) Rutter M. (2006). *Ann N Y Acad Sci.* 1094:1–12.
- (2) Russo SJ, et al. (2012). *Nat Neurosci.* 15(11):1475–84.
- (3) Souery D, et al. (2007). *J Clin Psychiatry.* 68(7):1062–70.
- (4) Golden SA, et al. (2015). *Nat Protoc.* 6(8):1183–91.
- (5) Isingrini E, et al. (2016). *Nat Neurosci.* 19(4):560–3.
- (6) Chaudhury D, et al. (2013). *Nature.* 493(7433):532–6.
- (7) Friedman AK, et al. (2014). *Science.* 344(6181):313–9.
- (8) Zhang H, et al. (2019). *Biol Psychiatry.* 85(3):226–36.
- (9) Haenisch B, et al. (2009). *J Neurochem.* 111(2):403–16.
- (10) Du X, et al. (2020). *Transl Psychiatry.* 10(1):130.