

Troubles neurodéveloppementaux et schizophrénie. Un modèle ?

Hélène Ollat

1. Introduction

Les données épidémiologiques et les études neuropathologiques plaident pour faire de la schizophrénie la conséquence, au moins partielle, de troubles du neurodéveloppement, survenus pendant le deuxième mois de la vie intra-utérine, et affectant le cortex préfrontal ainsi que la formation hippocampique.

Cette hypothèse peut maintenant s'appuyer sur les résultats obtenus avec deux modèles de troubles neurodéveloppementaux. Le premier, et le mieux exploré, est celui mis au point par l'équipe de *D.R. Weinberger* (NIMH, Bethesda) : en période néonatale, les animaux – rats ou singes – subissent une lésion excitotoxique bilatérale de l'hippocampe ventral. Pour le second, proposé par *A.A. Grace* (Pittsburgh), on administre à des rates gestantes une mitotoxine qui bloque les divisions cellulaires, à une date et à des doses telles que seul est affecté le développement des régions hippocampiques ventrales et du cortex périrhinal adjacent des fœtus. Dans les deux cas, le cortex préfrontal est donc privé de ses afférences hippocampiques (via le circuit de Papez) qui y induisent normalement des processus plastiques.

2. Les conséquences comportementales

- Chez le rat ainsi lésé, les seuls troubles comportementaux observés avant la puberté consistent en une réduction des interactions sociales.

En revanche après la puberté apparaissent d'autres signes qui ne sont pas observés si les mêmes lésions de l'hippocampe ventral sont réalisées à cet âge (1-4) :

- une exagération de l'hyperactivité locomotrice induite par le stress (nouvel environnement), l'amphétamine ou un antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA. A noter que l'hyper-réactivité au stress est fortement réduite par la clozapine, tandis que l'halopéridol a des effets plus modestes
- un déficit de la *PrePulse Inhibition*, tenu pour représenter un trouble du filtrage (*gating*) sensorimoteur des schizophrènes
- des troubles de la mémoire de travail

- On peut donc voir là des analogies avec les schizophrènes :

- troubles de la personnalité à l'adolescence
- émergence de "signes positifs" et de troubles cognitifs à l'âge adulte
- hypersensibilité au stress, aux dopaminomimétiques et aux antagonistes NMDA

En outre, le fait que les troubles comportementaux ne sont observés que chez les animaux lésés en période pré- ou néonatale montre qu'ils ne résultent pas simplement de la perte des influx hippocampo-frontaux mais que celle-ci perturbe les processus plastiques intrinsèques du cortex préfrontal qui se développent à l'adolescence.

3. Les conséquences sur le cortex préfrontal (5,6)

Chez le rat, les lésions néonatales de l'hippocampe ventral induisent des modifications de la cytoarchitecture et de la neurobiochimie du cortex préfrontal, modifications qui sont également observées chez les schizophrènes

- diminution de la densité des épines dendritiques et de la longueur des dendrites des cellules pyramidales
- réduction de l'expression de l'ARNm codant pour la GAD 67 (*Glutamic Acid Decarboxylase*), la principale enzyme de synthèse du GABA
- réduction des concentrations en NAA (N-Acetyl-Aspartate), telle que la mesure la spectroscopie en résonance magnétique (MRS) et considérée comme un marqueur de l'intégrité – structurale et fonctionnelle – des neurones glutamatergiques.

A noter que des résultats identiques ont été obtenus chez le singe (7) et que dans les deux espèces, les mêmes lésions de l'hippocampe ventral pratiquées à l'âge adulte n'ont eu aucune conséquence sur le signal NAA préfrontal.

4. Les conséquences sur les interrelations entre le cortex préfrontal et les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV)

- Chez l'animal normal, la stimulation de l'ATV induit une dépolarisation des cellules pyramidales préfrontales ainsi qu'une réduction de leur activité spontanée. En d'autres termes, la dopamine modifie l'activité des cellules pyramidales de telle sorte qu'elles puissent répondre sélectivement à des stimulus environnementaux "pertinents", en terme de stratégie comportementale à développer et/ou en termes de récompense à obtenir (8).

Chez le rat avec des lésions néonatales de l'hippocampe ventral, la stimulation de l'ATV dépolarise bien les cellules pyramidales préfrontales, mais celles-ci développent alors une activité non discriminative, anarchique, sans aucun rapport avec la pertinence des stimulus environnementaux (6).

- Une injection d'amphétamine dans le cortex préfrontal dorsolatéral y stimule la libération de dopamine, reproduisant donc les effets du stress ou de la stimulation de l'ATV.

Chez le singe normal comme chez le singe avec des lésions hippocampiques ventrales pratiquées à l'âge adulte, l'amphétamine déclenche ainsi un rétrocontrôle négatif (*down-regulation*) de la libération de DA dans le striatum. Mais chez le singe porteur de lésions hippocampiques ventrales néonatales, l'amphétamine préfrontale induit au contraire une exagération de la libération de DA striatale (*up-regulation*) (9).

- Au total, chez l'animal normal l'activation du système dopaminergique mésocortical focalise l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral sur les stimulus pertinents, et réduit l'activité des neurones dopaminergiques mésencéphaliques.

Chez l'animal avec des lésions néonatales de l'hippocampe ventral, elle désorganise l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral et la prive de son adéquation à l'environnement, et elle augmente l'activité des neurones dopaminergiques mésencéphaliques (d'où un cercle vicieux).

5. Les conséquences sur le filtrage des influx afférents du nucleus accumbens (4)

- Une série d'études électrophysiologiques menées par l'équipe de Grace a montré que la formation hippocampique et l'amygdale "filtrent" les influx transmis par les projections du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) sur le nucleus accumbens (striatum ventral).

La stimulation des afférences du CPFDL induit en règle dans les neurones accumbiques des potentiels postsynaptiques excitateurs d'amplitude insuffisante pour déclencher des potentiels d'action (une activité neuronale). Mais lorsqu'une stimulation des afférences issues de la formation hippocampique ou de l'amygdale préalablement dépolarisé les neurones accumbiques, ceux-ci déclenchent des potentiels d'action en réponse à une stimulation du CPFDL. En d'autres termes, les afférences hippocampiques ou amygdaliennes "ouvrent la voie" à certains influx du CPFDL vers le circuit des ganglions de la base. A noter en outre que les effets facilitateurs de la stimulation amygdalienne sont plus brefs et moins puissants que ceux de la stimulation hippocampique.

- Ces résultats conduisent à l'hypothèse suivante (*figure 1*)

- i) l'activité spontanée du CPFDL fournit de multiples plans comportementaux à l'entrée du circuit
- ii) l'hippocampe et l'amygdale sont capables de sélectionner un plan comportemental en dépolarisant sélectivement une sous-population de neurones accumbiques. Ce plan est ensuite retransmis au CPFDL où il est mis en œuvre
- iii) le "choix" de l'hippocampe se fait en fonction du contexte et de l'expérience passée
- iv) celui de l'amygdale se fait en fonction de la valeur affective des stimulus. Il peut l'emporter sur celui de l'hippocampe, par exemple face à un stimulus menaçant : l'amygdale impose alors un programme préfrontal de fuite, ce qui permet à l'individu de répondre à ce stimulus même si il n'est pas congruent au contexte.

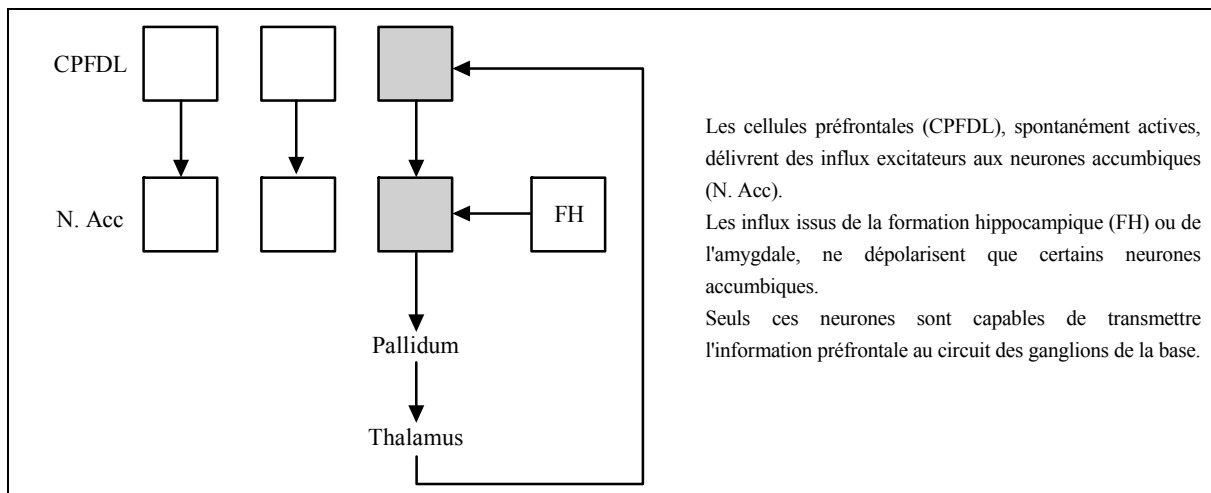


Figure 1. Le filtrage des influx fronto-accumbiques.

• Des lésions prénatales de l'hippocampe ventral modifient considérablement les réponses des neurones accumbiques aux stimulations amygdaliennes : d'une part celles-ci induisent une activité importante des neurones accumbiques ; d'autre part elles réduisent les effets stimulants du CPFDL sur l'activité des neurones accumbiques.

On peut donc penser que les animaux lésés – et par extension les schizophrènes – répondent aux stimulus en fonction de leur valeur affective et non en fonction du contexte ou de l'expérience passée, d'où des réponses

impulsives, déterminées seulement par l'état émotionnel (figure 2).

Une autre conclusion possible est que les remaniements fonctionnels consécutifs aux lésions prénatales de l'hippocampe ventral ne visent pas à restaurer les fonctions normalement exercées par celui-ci mais à compenser sa défaillance. Ainsi la perte du filtrage exercé par l'hippocampe sur les influx fronto-accumbiques induirait une réduction de l'activité efférente du CPFDL, d'où "l'hypofrontalité" des schizophrènes et l'hyperactivité de leur système dopaminergique.

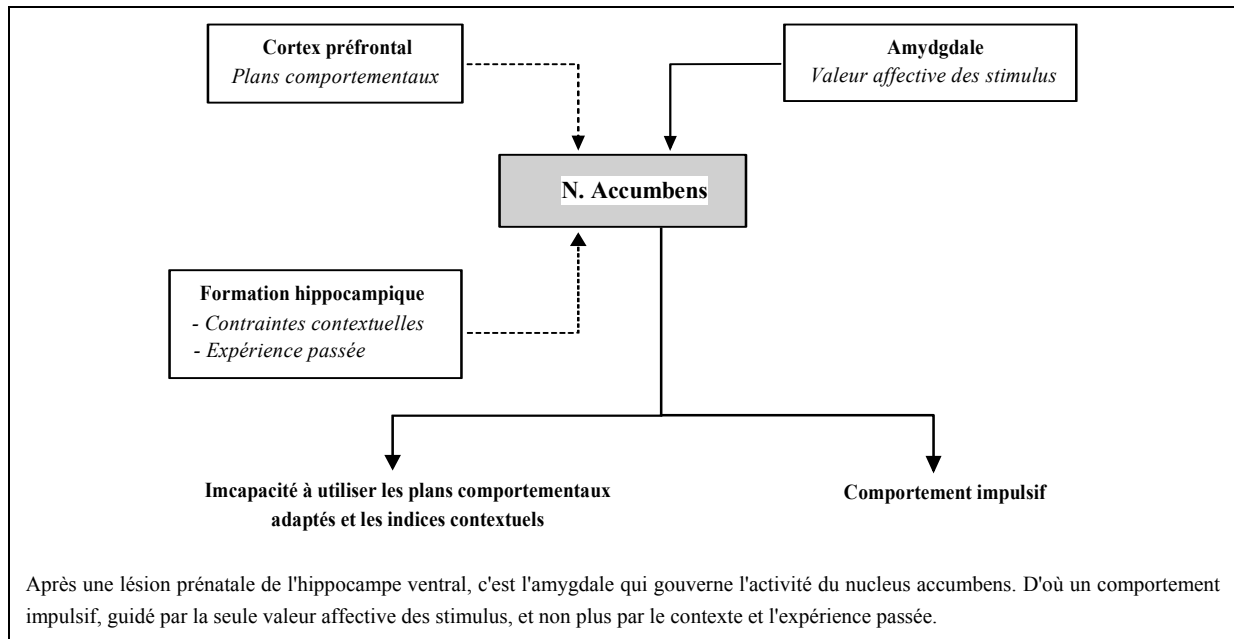


Figure 2. Les troubles du filtrage des influx fronto-accumbiques chez les rats porteurs de lésions prénatales de l'hippocampe ventral.

REFERENCES

1. Lipska B.K., Jaskiw J.E., Weinberger D.R. Postpubertal emergence of augmented exploration and amphetamine supersensitivity after neonatal deafferentation of the rat ventral hippocampus : a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacologia* 1993 ; 9 : 67-75.
2. Lillrank S.M., Lipska B.K., Weinberger D.R. Neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Clin Neurosci* 1995 ; 3 : 98-104.
3. Sams-Dodd F., Lipska B.K., Weinberger D.R. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology* 1997 ; 132 : 303-310.
4. Grace A.A. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000 ; 31 : 330-341.
5. Lipska B.K., Weinberger D.R. To model a psychotic disorder in animals : schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000 ; 23 : 223-239.
6. Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A. et coll. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 825-844.
7. Bertolino A., Saunders R.C., Mattay V.S., Bachevalier J., Frank J.A., Weinberger D.R. Altered development of prefrontal neurons in rhesus monkeys with neonatal mesial temporo-limbic lesions : a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Cereb Cortex* 1997 ; 7 : 740-748.
8. Suri R.E., Schultz W. A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task. *Neuroscience* 1999 ; 91 : 871-890.
9. Saunders R.C., Kolachana B.S., Bachevalier J., Weinberger D.R. Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature* 1998 ; 393 : 169-171.