© Dayer-lab

EDITORIAL

by Alexandre Dayer

Les effets néfastes du stress décortiqués

La 12e newsletter de Synapsy est riche en interviews et en portraits d'étudiants, de chercheurs cliniciens et de chercheurs fondamentalistes du groupe de travail sur le stress développemental (work package 4, WP#4), dont l'objectif est d'évaluer les effets à long terme d'une exposition au stress lors du développement. Prenez votre temps pour découvrir leurs idées et les avancées de leurs recherches !

L'anxiété est une nouvelle dimension clé pour Synapsy. Elle peut agir comme un facteur de risque transdiagnostique commun pour les troubles de l'humeur et les troubles psychotiques. Dans cette perspective, les chercheurs cliniciens Camille Piguet et Paul Klauser ont lancé un projet prometteur qui évalue l'effet de la méditation en pleine conscience sur la réponse au stress des adolescents anxieux. Zoé Schilliger, lauréate de la bourse Synapsy 2019, s'est récemment jointe à ce projet et explique comment elle souhaite étudier les interactions entre le stress oxydatif et la neuroinflammation dans le contexte de l'anxiété. De plus, vous en apprendrez davantage sur les projets de Cristina Berchio (laboratoire Christoph Michel) et Virginie Perizzolo (laboratoire Daniel Schecheter), qui utilisent l'EEG à haute densité pour étudier l'anxiété chez les enfants de mères atteintes du syndrome de stress post-traumatique lié à la violence.

Au niveau des neurosciences fondamentales, vous aurez le plaisir de découvrir les projets et les parcours de plusieurs chercheurs de Synapsy. Silvia Monari, chercheuse au laboratoire Carmen Sandi, nous fait part des progrès qu'elle réalise sur un modèle animal translationel utilisé pour étudier les différences individuelles de vulnérabilité au stress. Bianca Silva, qui travaille dans le groupe de Johannes Gräff, explique les stratégies qu'elle utilise pour identifier de nouvelles zones du cerveau comme cibles d'approches thérapeutiques contre les souvenirs traumatiques. Enfin, Foivos Markopoulos explique ses travaux sur la sérotonine et des sous-types particuliers d'interneurones corticaux dans le cadre d'un projet collaboratif entre les laboratoires d'Anthony Holtmaat et d'Alexandre Dayer.

Enfin, nous nous réjouissons du prochain événement majeur de Synapsy ! La 3e Conférence sur la neurobiologie de la santé mentale aura lieu au Campus Biotech du 26 au 28 février 2020. Des conférenciers d'exception participeront à l'événement et des chercheurs de Synapsy exposeront leurs brillantes recherches à cette occasion spéciale.

Bonne lecture !

N°12 – FÉVRIER 2020 (FRANÇAIS)

NEWSLETTER

NATIONAL CENTRE OF COMPETENCE IN RESEARCH (NCCR) SYNAPSY

synapsy
Bringing Together Brain Research and Psychiatry
National Centre of Competence in Research

Editeur
NCCR-Synapsy
Textes
Y. Bernardinelli – lesmotsdelascience.ch
Mise en page
C. von Tobel – lacivette.ch
Impression
Reprographie UNIMAIL

Contact
NCCR-Synapsy
Campus Biotech
Ch. des Mines 9
1202 Geneva
Switzerland
+41 21 379 11 21
synapsy@unige.ch

nccr-synapsy.ch

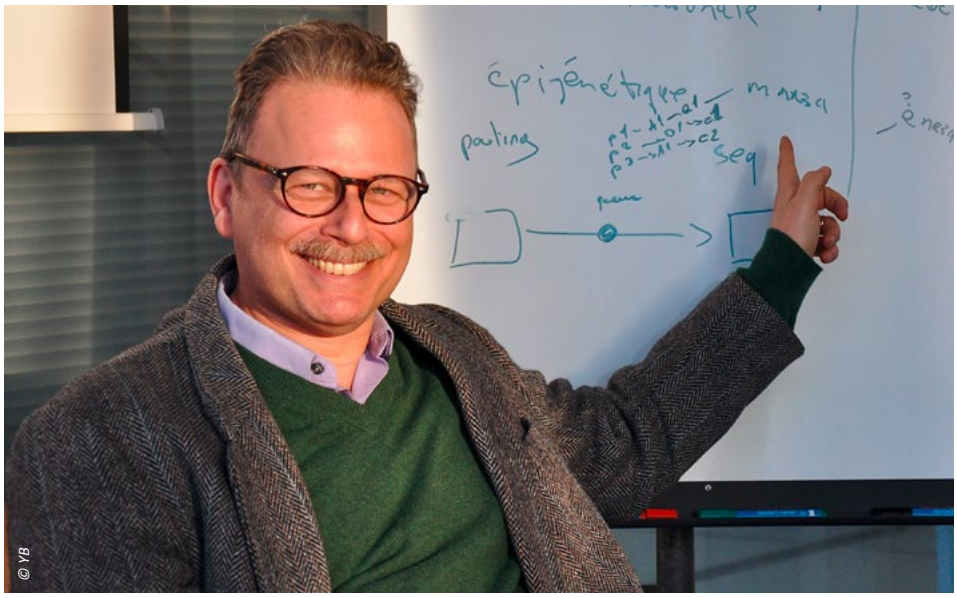
Exposition maternelle à la violence et psychopathologie des enfants

Suivis dès l'âge de 12 mois, les enfants de mères souffrant du trouble de stress post-traumatique dû à des violences interpersonnelles de la cohorte Synapsy ont aujourd'hui entre 10 et 15 ans. Ils arrivent donc à maturité, tout comme les nouveaux projets de l'étude visant à comprendre et traiter les troubles liés au stress.

Les violences domestiques sont trop présentes en Suisse, déclare d'emblée Daniel Schechter, Directeur médical en recherche périnatale et jeune enfant au Département de psychiatrie SUPEA du CHUV et chercheur Synapsy pour le groupe de travail sur le stress développemental (WP#4) à l'Université de Genève. En 2018, la police suisse a recensé 18 522 infractions de violence domestique, soit seulement 38 % des cas estimés. Les victimes principales sont les femmes, avec 109 décès répertoriés sur 120 pour la période 2009-2018, selon l'Office fédéral de la statistique (OFS). C'est plus que la moyenne mondiale, analysait Eurostat en 2017. Beaucoup de celles qui ne succombent pas vont développer des maladies psychiatriques liées au stress, dont le trouble de stress post-traumatique (PTSD). Pire, elles peuvent transmettre des troubles de l'anxiété et du stress à leur progéniture, comme le démontrent les résultats du chercheur Synapsy.

La relation mère-enfant en cause

Hasard du calendrier, cela fait exactement 20 ans que Daniel Schechter s'intéresse aux effets de l'exposition maternelle à la violence sur la relation mère-enfant et le développement de psychopathologies chez l'enfant. « Tout a débuté en 1998 lorsque j'ai été engagé comme Directeur médical à l'Université Columbia de New York. J'avais hérité de la responsabilité d'une population clinique de familles avec des enfants de 0 à 5 ans ayant subi de mauvais traitements ou risquant d'en subir. Nous avions beaucoup d'informations cliniques sur les enfants, mais très peu sur leurs mères mis à part le fait que la plupart d'entre elles reconnaissaient avoir elles-mêmes subi des traumatismes sévères », raconte-t-il.



© YB

Dans les faits, Daniel Schechter a découvert que 90 % de ces mères avaient des symptômes cliniques du PTSD et d'autres maladies liées au stress, ce qui selon lui devait forcément avoir un effet sur la réalité clinique de leurs jeunes enfants. « Elles les perçoivent comme étant incontrôlables, agressifs, autoritaires et utilisent un vocabulaire inapproprié pour décrire le comportement d'un bébé : manipulateur, dangereux ou encore sexy », précise-t-il. Il met alors en place une étude approfondie de ces cas entre 2000 et 2008, avec le soutien de la bourse américaine NMIH Research Career Award. Daniel Schechter examine le lien entre le PTSD maternel et l'interaction comportementale entre elles et leurs très jeunes enfants. Suite à son engagement à l'Université de Genève en 2010, il décide de répliquer son étude new-yorkaise et crée la cohorte du WP#4 en rejoignant Synapsy.

Mères, bébés et écoliers impactés

Lors des deux premières phases de 4 ans du pôle de recherche Synapsy, Daniel Schechter et son équipe ont découvert que les mères PTSD ont une interprétation distordue et négative du comportement de leurs enfants et identifient mal leurs propres difficultés émotionnelles et celles de leurs enfants. Les mères et leurs enfants présentent à la fois des troubles du comportement interactif, un dérèglement physiologique du stress (mesurable au niveau du cortisol salivaire) et une activité neuronale anormale en réponse à des stimuli évocateurs d'émotions. L'activité neuronale des mères lorsqu'elles visionnent des vidéos de leurs enfants pendant le jeu et la séparation montre une hypoactivité corticale préfrontale

médiane. Cette activité particulière est prédictive des futures difficultés socioaffectives de leurs enfants. En fait, le comportement interactif des mères traumatisées peut, dans de nombreux cas et sans que les mères en soient conscientes, transmettre du stress et de l'anxiété aux enfants pendant une période sensible de leur développement. Ceci provoque des comportements intrusifs et/ou d'évitements chez l'enfant. Tout cela perturbe la relation mère-enfant en dépit du désir de protection des mères.

Près de quatre ans après leur premier suivi lorsqu'ils n'étaient encore que des nouveaux-nés, les enfants commencent à développer des difficultés. Ces désormais écoliers ont fait l'objet d'un second suivi effectué par électroencéphalographie (EEG) à haute densité, réalisées par Virginie Perrizzolo à l'Université de Genève (lire l'article en page 7). Daniel Schechter explique brièvement que « grandir auprès de mères imprévisibles, parfois intrusives et parfois insaisissables émotionnellement, rend les enfants beaucoup plus vigilants sur ce qu'elles font et ressentent. Par conséquent, ils utilisent plus d'énergie cérébrale que la moyenne lorsqu'ils analysent l'émotion dégagée par un visage, en particulier les émotions négatives ».

Développement péripubertaire et gestion du stress

Comme indiqué plus haut, les enfants de mère PTSD sont moins réactifs au stress et montrent de bas niveaux de cortisol (voir encadré) lorsqu'ils y sont exposés. « Néanmoins, comme ces enfants ont tendance à être beaucoup plus vulnérables à l'anxiété et aux maladies liées au stress, ils sont plus stressés dans leur vie de tous les jours », précise-t-il. Il veut désormais comprendre comment leur développement évolue pendant la préadolescence, sachant que la puberté est une période particulièrement stressante en soi.

En parallèle, le chercheur en psychiatrie entend comprendre si une intervention peut aider ces enfants à mieux gérer leur stress. Pour se faire, il compte utiliser des techniques de méditation en pleine conscience (voir l'article lié en page 5). La cohorte « Mindfullteen » de Camille Piguet et Paul Klauser a été incluse à celle du WP#4 à cet effet. Grâce à l'expertise en imagerie cérébrale de Camille Piguet, des mesures en imagerie par résonnance magnétique (MRI) en condition de stress vont pouvoir être réalisées pour identifier les aires neuronales impliquées.

Retour aux sources

Un binôme de chercheur composé de Virginie Perizzolo et de Dominik Moser, anciens doctorants de Daniel Schechter réengagés pour ce projet, va en outre travailler à l'analyse en modalité croisée des données issues de différentes techniques récoltées jusqu'ici. Finalement, « nous allons travailler à l'héritage de Synapsy en lançant un nouveau projet dont le but est d'aller observer ce qui se passe de la période prénatale à la première année de vie », conclut Daniel Schechter. ●

Stress, angoisse et peur, de quoi parle-t-on ?

L'anxiété diffère de la « peur » et du « stress ». Elle est généralement déclenchée par des situations qui ne représentent pas un danger immédiat apparent, alors que la peur est la réaction à une menace réelle ou imminente. « L'anxiété est un état de l'esprit, dans le sens où l'on peut se sentir anxieux sans en connaître les raisons, contrairement à la peur », précise Daniel Schechter. Le stress, pour sa part, est une réaction face à une difficulté qui exige un changement de comportement. Il peut varier de la nécessité d'étudier plus durement, à celle de fuir un agresseur violent. Le stress chronique, comme le fait de devoir être constamment attentif face à la présence d'une personne agressive au quotidien, entraîne une anxiété accrue.

L'anxiété, la peur et le stress extrême comme le stress traumatique impliquent une gamme de réactions physiologiques telles qu'une augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle, de la transpiration et du taux de glucocorticoïdes (c'est-à-dire du cortisol chez l'homme). En parallèle, des réactions émotionnelles conditionnant au combat ou à la fuite apparaissent, ainsi que des réactions comportementales comme l'évitement et l'inhibition. Les psychiatres reconnaissent désormais différents troubles de l'anxiété. Parmi eux, le trouble panique, celui de l'anxiété généralisée ou encore les troubles du stress en réponse à des événements traumatisants de la vie comme le syndrome de stress post-traumatique (PTSD).

Les chercheurs fondamentaux de Synapsy travaillent sur des modèles animaux transposables à l'homme pour comprendre les bases synaptiques de l'anxiété et des troubles liés au stress. Pour ce faire, ils exposent les animaux à un stress qui a des conséquences à long terme sur le cerveau et le comportement de l'animal. Une de ces conséquences est que l'animal apprend à craindre le retour du stimulus. Les chercheurs parlent alors de conditionnement et d'apprentissage de la peur, suggérant toute l'importance des mécanismes cérébraux d'apprentissage et de mémorisation. ●

INTERVIEW AVEC ZOÉ SCHILLIGER

Entre biologie cellulaire et soins aux patients

Lauréate 2019 de la bourse « clinicien-chercheur » de Synapsy, Zoé Schilliger entame une thèse de doctorat sur un projet qui repose sur l'expertise de deux groupes de travail Synapsy. Un sujet captivant qui comble son intérêt pour la la psychiatrie et la recherche fondamentale.

Qu'est-ce qui vous a poussé à ouvrir la porte du monde de la recherche médicale ?

J'ai d'abord été tentée par l'architecture, mais ce n'était pas fait pour moi. La théorie et l'esthétique m'intéressaient, mais je trouvais le rythme effréné des projets un peu vide de sens. Je me suis ensuite lancée en médecine en raison de mon intérêt pour la santé et la physiologie humaine. Lorsque j'ai découvert la biologie cellulaire en première année, ce fut la révélation pour les aspects fondamentaux ! Lors de mes stages cliniques, je me suis découvert un plaisir certain dans l'interaction avec les patients. Ainsi, mon intérêt balance aujourd'hui entre recherche et clinique.

Pourquoi la psychiatrie en particulier ?

La psychiatrie est une discipline particulière de la médecine où avoir un sens clinique bien développé est crucial. De plus, les interactions avec les patients suscitent beaucoup de remise en question. Finalement, la psychiatrie est un domaine en pleine évolution. Tout cela est la certitude de ne jamais s'ennuyer et c'est ce qui m'a attiré.

Qu'étudiez-vous pendant votre thèse ?

J'étudie les fondements biologiques de l'anxiété et comment elle pourrait représenter un marqueur de vulnérabilité pour le développement de troubles psychiatriques durant l'adolescence. Mon travail est sous la supervision de Paul Klauser et Daniella Dwir, et sous la direction de Kim Do et Philippe Conus au Centre de Neurosciences Psychiatriques du CHUV. L'objectif est d'identifier des changements cérébraux précoces indiquant une vulnérabilité au stress chez les adolescents anxieux, ainsi que des biomarqueurs sanguins reflétant ces changements. Mon projet repose en partie sur les données cliniques récoltées par l'étude Mindfulteen (voir article page 5). L'idée est également de faire le lien avec les travaux de Kim Do et Philippe Conus montrant qu'une interaction entre stress oxydatif et neuroinflammation sous-tend l'altération des interneurones à parvalbumine (PV)

© YB

dans la schizophrénie. Nous cherchons à savoir si un mécanisme similaire est impliqué dans l'altération des interneurones PV observée en conséquence du stress chez les adolescents. Concrètement, je prélève des cellules périphériques mononucléées dans le sang des adolescents de la cohorte Mindfulteen pour tester les systèmes de régulation redox et de l'inflammation.

Vous travaillez également avec le groupe de Carmen Sandi à l'EPFL ?

Oui, son laboratoire possède un excellent modèle animal pour étudier les différences interindividuelles de vulnérabilité au stress (voir article page 8), à savoir des lignées de rats sélectionnées pour leur niveau de sécrétion de glucocorticoïdes en réponse au stress. L'idée est d'investiguer si ces lignées montrent des différences au niveau des interneurones PV dans les régions préfrontales et limbiques. Ces régions sont impliquées dans la régulation des émotions et se modifient beaucoup pendant l'adolescence.

Comment gérez-vous la clinique et la recherche ?

Je fais de la clinique à mi-temps au Service d'addictologie ambulatoire du CHUV. Je peux heureusement compter sur la bourse Synapsy pour mon salaire de chercheuse. C'est fantastique de pouvoir aller au bout du bout de la complexité mécanistique fondamentale et de revenir au patient. De plus, l'environnement lausannois est très ouvert à l'application des découvertes issues des neurosciences. ●

Méditation anti stress

La méditation en guise d'intervention précoce pour atténuer la réactivité au stress et à l'anxiété ? L'étude Mindfulteen investit la question par imagerie cérébrale.

La méditation en pleine conscience est une technique issue de la médecine orientale qui consiste à s'entrainer à être dans le moment présent et dans l'acceptation plutôt que dans le jugement. Reprise et adaptée par la médecine occidentale dans les années 70, elle a d'abord été utilisée pour le traitement des douleurs chroniques, puis a montré ses bienfaits contre l'anxiété chez l'adulte. Les chercheurs de Synapsy s'intéressent à cette approche pour améliorer la gestion du stress par les jeunes adolescents. L'adolescence est une période du développement cérébral particulièrement intéressante, car à ce stade du développement la mauvaise gestion du stress est considérée comme un facteur de vulnérabilité pour le développement de maladies psychiatriques. Intervenir précocement en ciblant les jeunes adolescents qui expriment des niveaux sous-cliniques d'anxiété, pourrait prévenir l'apparition d'anxiété, de dépression ou de troubles psychotiques.

Le but de l'étude est de mesurer l'effet de la méditation en pleine conscience sur la réactivité au stress et l'anxiété tout en analysant les circuits de neurones impliqués. Elle est soutenue par Synapsy et la Fondation Leenards, et menée par Camille Piguet et Arnaud Merglen pour l'Université de Genève et les

© Mindfulteen

HUG, ainsi que Paul Klauser pour l'Université de Lausanne et le CHUV. L'étude débutée en février 2019 a suivi avec succès trois groupes de 8 à 10 participants. Les chercheurs visent 120 enfants de 13 à 15 ans pour obtenir des résultats significatifs, avis aux intéressés (www.mindfulteen.ch).

L'approche intéresse beaucoup le groupe de travail sur les psychoses précoces (WP#2), une collaboration sur la réactivité au stress est d'ailleurs en cours. « Les enfants de mères PTSD de la cohorte de Daniel Schechter ont déjà des symptômes déclarés de pathologies liées au stress, ils sont donc le pendant clinique de la cohorte Mindfulteen. En réalisant des mesures identiques, les résultats seront comparables et utiles aux deux études », précise Camille Piguet. Mindfulteen est également étroitement liée aux aspects fondamentaux du WP#2 de Synapsy. « Les interactions entre l'inflammation et le stress oxydatif sont importantes dans le développement des troubles psychiatriques. Nous cherchons à savoir si l'approche de méditation pourrait avoir un effet sur ces interactions », précise Paul Klauser (voir l'article sur Zoé Shilliger, page 4). ●

FOCUS CLINIQUE

Rompre la transmission du trauma

Les enfants de mères souffrant du syndrome de stress post-traumatique ont des difficultés à traiter leurs émotions. Définir les bases neuronales de ce dysfonctionnement permettra de développer des traitements.

Transmettre une information qu'on ne possède pas est forcément un exercice délicat, voire impossible. C'est ce à quoi sont confrontées les mères souffrant du syndrome de stress post-traumatique, développé suite à des violences interpersonnelles (IPV-PTSD). Comme elles souffrent de dysrégulation, c'est-à-dire d'une mauvaise modulation de leurs réactions et émotions, elles sont dans l'incapacité de les transmettre à leur progéniture. Ainsi, leurs enfants développent à leur tour des troubles. Pour les comprendre, le groupe de Daniel Schechter (voir article pp. 2-3), dont Virginie Perizzolo, cherche à définir les grandes étapes développementales du traitement des émotions.

Peur ou colère ?

Lors de son travail de thèse, Virginie a demandé à 47 enfants et leur mère PTSD d'associer des émotions à celles exprimées par différents visages. « Trois images de visages exprimant la peur, l'angoisse et la joie étaient présentées aux sujets. Ils devaient associer celles exprimant les mêmes émotions, puis retrouver une des trois émotions dans une autre série de trois visages », précise-t-elle. Ses données montrent que les enfants de mères IPV-PTSD font plus d'erreurs dans l'identification de visages avec des émotions négatives : ils confondent grandement la peur et la colère. « Les mères IPV-PTSD confondent les mêmes émotions et leurs erreurs sont corrélées à la sévérité des symptômes de leur PTSD », ajoute-t-elle.

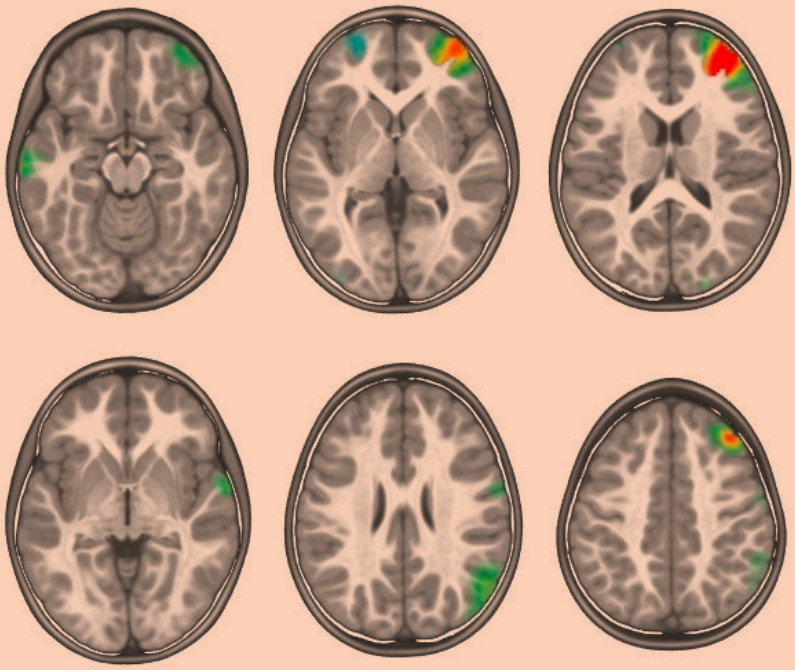
En parallèle, Virginie Perizzolo a enregistré l'activité cérébrale des 47 enfants par électroencéphalographie (EEG) à haute densité lorsqu'ils réalisaient cette tâche comportementale. Une activation réduite du cortex préfrontal dorso-latéral droit en réponse à la colère et à la peur chez ces enfants a pu être mise en avant. C'est la première démonstration que le PTSD maternel affecte de façon significative l'activité neuronale des enfants.

Interventions à venir

Engagée comme postdoctorante après l'obtention de son doctorat en 2018, Virginie Perizzolo travaille actuellement sur plusieurs collaborations inter-Synapsy et internationales.

« Par exemple, nous avons étudié le lien entre le PTSD et le niveau de compréhension émotionnelle de l'enfant en utilisant un test appelé Test of Emotion Comprehension (TEC). Nous avons fait de même pour la capacité maternelle à prédire les compétences de leur propre enfant en matière de compréhension émotionnelle. Nous étudions également la confiance et la menace grâce à des avatars à l'aide d'enregistrements EEG à haute densité des mères IPV-PTSD. Une étude réalisée en collaboration avec l'université de Princeton », précise-t-elle. Ces travaux sont capitaux pour la future mise en place de traitements interventionnels visant à interrompre les cycles de transmission intergénérationnelle de la violence et de ses traumatismes. ●

Signaux EEG chez les enfants de mères atteintes d'un PTSD montrant une diminution de l'activation neuronale dans le cortex préfrontal dorso-latéral en réponse à des visages colériques et apeurés.



© Virginie Perizzolo, Schechter lab

INTERVIEW AVEC VIRGINIE PERIZZOLO

Vivre de bitume et d'électroencéphalographie

Virginie Perizzolo raconte comment le vélo et la logopédie ont contribué à faire d'elle une jeune diplômée de lÉcole doctorale lémanique en neurosciences.

© YB

Par quelle formation êtes-vous passée pour devenir docteur en neurosciences ?

J'ai d'abord obtenu un bachelor en logopédie et psychologie à l'Université de Neuchâtel. Comme je me sentais attirée par les aspects neuroscientifiques de la psychologie, je suis venue à l'Université de Genève pour débuter un Master en neurosciences. Pour ce faire, j'ai rejoint le groupe de recherche de David Sander à l'Université de Genève, où j'ai pu faire l'apprentissage de l'EEG. J'ai ensuite rejoint le groupe de Daniel Schechter pour commencer mon doctorat et rejoindre la fin de la première phase de Synapsy. J'ai ainsi pu participer aux derniers entretiens de la première phase cliniques de la cohorte du WP#4, puis participer activement à la mise en place de sa deuxième phase clinique. Pendant mon doctorat, j'ai pu approfondir mes connaissances sur les aspects cliniques des traumatismes et des troubles anxieux, ainsi qu'apprendre l'imagerie cérébrale.

Avec votre doctorat en poche, quels sont vos projets de carrière ?

Je continue avec Daniel Schechter en tant que postdoctorante à temps partiel. Nous avons collecté énormément de données lors des deux premières phases de Synapsy et nous devons désormais les analyser en vue de leur publication.

Je suis très reconnaissante d'avoir pu rester dans le même environnement après mon doctorat. Ce temps partiel me permet de partager mon temps avec ma passion pour le sport et le cyclisme. J'ai pu rejoindre une équipe professionnelle de cyclisme helvéticorusse. En 2019, j'ai couru les championnats du monde aux USA et à la Vuelta Espagnole.

Allier sport professionnel et recherche clinique c'est possible ?

J'ai commencé le vélo très jeune et j'ai toujours partagé mon temps entre ma passion, les études, le travail et la recherche. Je me sens bien dans les deux milieux et j'ai toujours beaucoup apprécié cet équilibre. Par exemple, les courses d'endurance me permettent souvent de prendre des distances avec mes données de recherche. Je peux ainsi voir les choses différemment, trouver des liens entre les découvertes et faire avancer mon travail.

Est-ce que le sport alimente vos recherches et inversement ?

Oui en quelque sorte. Du point de vue organisationnel, la planification du travail de recherche est assez proche de celle d'une saison de course et des entrainements journaliers, avec des objectifs à court et long terme de chaque côté. Il y a aussi l'esprit d'équipe, il aide dans les deux cas à reconnaître les compétences de chacun pour pouvoir travailler en équipe et atteindre les objectifs. Finalement, il y a les aspects de confiance en soi, savoir se débrouiller seule et prendre les bonnes décisions dans certaines situations, spécialement quand le temps vient à manquer. Tout cela aguerri beaucoup, pour la vie privée comme pour la science. ●

PORTRAIT DE SILVIA MONARI

Pas de clinique sans compréhension des bases

Silvia Monari explique son choix cornélien entre médecine et sciences de la vie lorsqu'il a fallu orienter ses études. Lors de sa thèse, elle entend détecter des biomarqueurs et identifier de possibles interventions thérapeutiques.

Silvia Monari est doctorante au laboratoire de Carmen Sandi à l'EPFL. Elle a choisi la médecine pour commencer sa carrière universitaire. À Modène, en Italie, les études de médecine sont très orientées sur les sciences fondamentales, ce qui lui permet de se plonger avec passion dans les sciences de la vie. Après un programme Erasmus à Münster en Allemagne, elle est sélectionnée pour un programme de recherche d'été à l'Institut de pathologies moléculaires de Vienne en Autriche. Ce programme lui fait découvrir l'univers des neurosciences à travers l'étude du cortex insulaire dans la peur et le système de récompense. « J'y ai appris une grande partie de la biologie, découvert les neurosciences et été fascinée par la communauté scientifique », dit-elle de ses premiers pas dans la recherche académique.

La recherche plutôt que la résidence

À la suite de son retour en Italie pour ses dernières années de médecine, elle est déçue. Elle juge sa formation pas assez axée sur la pratique et sans opportunité de mélanger la formation académique avec la recherche. Par exemple, il n'y avait pas de programme de MD-PhD. Elle poursuit néanmoins ses études puis se sent à nouveau stimulée intellectuellement lorsqu'elle découvre la clinique pendant son cursus médical. « J'aime le travail clinique ! Comme tous les patients sont différents, je dois penser soigneusement à toutes les solutions pour eux en considérant leurs conditions sociales, psychologiques et physiques », dit-elle. L'envie de devenir une scientifique la poursuit néanmoins, car elle considère que de bonnes connaissances fondamentales sont essentielles à l'amélioration des pratiques cliniques. « Je suis très attirée par la psychiatrie, mais avant de prescrire des psychotropes, je voudrais comprendre comment le cerveau fonctionne et contribuer à la découverte de connaissances fondamentales qui pourraient inspirer la mise en place de nouvelles approches thérapeutiques ». C'est pour cette raison que Silvia décide d'entreprendre un PhD plutôt que d'entrer en résidence médicale.

© YB

La révélation Synapsy

Une décision délicate à prendre, dit-elle, entendu que la recherche n'est pas la voie classique en médecine. Mais sa forte envie de recherche translationelle n'est pas facile à assouvir : « La plupart du temps, les cliniciens sont d'un côté, les chercheurs fondamentaux de l'autre, et personne pour faire le lien ». La jeune chercheuse s'est donc émerveillée en découvrant l'existence de Synapsy. Elle postule dans deux laboratoires affiliés et est acceptée par Carmen Sandi en 2016 pour débuter un projet de thèse sur le stress.

Un sujet qui lui parle particulièrement, car il concerne toute notre société, dit-elle. « Nous sommes tous stressés et cela affecte notre physiologie. C'est un système très conservé à travers l'évolution de notre espèce, mais qui n'a pas évolué aussi vite que notre société. De plus, le stress a une énorme conséquence sur le développement des maladies psychiatriques. C'est pourquoi il est important de l'étudier convenablement ». Un domaine qu'elle voudrait bien garder pour sa future carrière.

Glucocorticoïdes contre les conséquences du stress

Son projet de thèse porte sur la variabilité intra-individuelle de la réponse au

Cartographier la gestion émotionnelle des traumatismes

Les traumatismes peuvent provoquer des pathologies de la peur. Les voies cérébrales impliquées par leurs traitements psychothérapeutiques sont désormais identifiées.

Les peurs laissent des traces dans le cerveau et s'en rappeler provoque une sensation de mal être. Lors de traumatismes extrêmes, comme ceux laissés par la guerre ou les violences interpersonnelles, une pathologie appelée dépressions de stress post-traumatique (PTSD) peut survenir. La plupart des personnes réussissent à vivre correctement avec le souvenir de leur traumatisme alors que celles développant un PTSD se terrorisent des choses du quotidien le leur rappelant. Ainsi, une voiture parquée dans la rue peut provoquer des crises d'angoisses chez une personne ayant vécu un accident de la route traumatisant.

Des approches thérapeutiques efficaces appelées thérapies d'exposition existent. Le fait de revivre à répétition les événements passés, en décrivant les peurs ressenties dans le cadre d'une consultation de psychothérapie, parvient à atténuer fortement les symptômes. Ce processus a depuis longtemps intrigué les neuroscientifiques qui cherchent à comprendre ses mécanismes neurobiologiques. C'est le sujet de recherche de Bianca Silva, postdoctorante au laboratoire de Johannes Gräff à l'EPFL.

Nouvelle route

La jeune chercheuse a vite constaté que «les travaux effectués sur le sujet n'abordent pas la question correctement. La grande majorité des paradigmes expérimentaux utilisés induisent un traumatisme puis commencent directement une thérapie d'exposition. Or, le PTSD ne se déclare que des mois, voire des années après.» L'équipe de Johannes Gräff s'est donc

→ *suite en page suivante*

stress. Chez l'homme, un bas taux de cortisol sanguin est observé chez les personnes souffrant de trouble de stress post-traumatique (PTSD), mais le lien de cause à effet n'est pas expliqué.

Pour élucider ce lien, elle travaille sur un modèle animal de vulnérabilité au PTSD. Elle utilise des lignées de rats divisées en trois groupes selon leur taux de corticostéroïdes – l'équivalent du cortisol humain – en réponse au stress. Elle a observé que les rats avec de bas niveaux de corticostéroïdes en réponse au stress restent apeurés plus longtemps que les autres pendant un protocole expérimental d'apprentissage et d'extinction de la peur. Cette observation est corrélée à une petite taille de l'hippocampe. Étant donné que ces deux aspects sont observés chez les personnes souffrant de PTSD, Silvia Monari utilise ces modèles animaux pour déterminer si un faible volume de l'hippocampe est un facteur de vulnérabilité aux maladies dues aux traumatismes. En parallèle, elle tente de valider le lien de causalité entre les bas taux de corticostéroïdes et l'extinction de la peur afin de déterminer si un apport externe de corticostéroïdes peut être efficace pour traiter le PTSD.

Finalement, elle utilise ce modèle animal pour étudier plus en détail le lien entre les troubles du sommeil, particulièrement le sommeil paradoxal (REM), et la pathophysiologie du PTSD. Comme ce type de sommeil est important pour la formation de la mémoire émotionnelle et qu'il est essentiellement modulé par les glucocorticoïdes, elle tente de déterminer si un apport externe de corticostéroïdes peut rétablir un sommeil normal et ainsi améliorer la symptomatologie du PTSD. ●

(suite de la page précédente)

d'abord lancée dans l'élaboration d'un nouveau paradigme expérimental afin d'identifier les circuits cérébraux impliqués dans la réduction de la mémoire à long terme des traumatismes.

Pour border cette problématique, la postdoctorante utilise une technique basée sur l'expression de c-Fos – un facteur de transcription dont le niveau d'expression augmente fortement avec l'activité neuronale –, permettant de quantifier facilement une activité neuronale évoquée. «C'est un peu comme faire de l'imagerie cérébrale par résonnance magnétique, mais de manière statique», vulgarise-t-elle. Des souris sont conditionnées à la peur par une exposition à des chocs électriques plantaires dans un environnement prévu à cet effet. Après un mois de retour à la vie de souris de laboratoire, les souris sont réexposées au même environnement, choc électrique en moins, afin d'évoquer le souvenir de la peur. Elles y sont ensuite réexposées de manière répétée jusqu'à ce qu'elles réalisent qu'il n'est pas hostile et que leur peur disparaisse. Le niveau d'expression de c-Fos est ensuite mesuré.

La fausse piste mnésique

«Notre premier constat était que les aires cérébrales impliquées dans la mémoire à court terme n'étaient pas impliquées.». C'est le thalamus et plus particulièrement le nucleus reuniens qui démontre la plus grande expression de c-Fos. Ce noyau reçoit des connexions de beaucoup de structures cérébrales, principalement limbiques. Il envoie des projections vers le cortex préfrontal médian, l'hippocampe, le cortex enthorinal et bien d'autres structures afférentes.

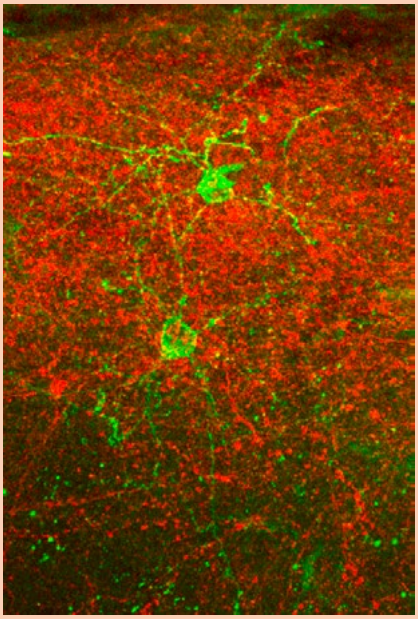
Une structure pour désapprendre

Il est intéressant de noter que le nucleus reuniens n'est pas seulement actif à la fin de la procédure d'extinction de la peur, soit lorsque les niveaux de peur sont revenus à la normale, mais aussi pendant les toutes premières étapes de l'extinction, lorsque les niveaux de peur sont encore élevés. Pour étudier son rôle dans l'extinction, Bianca Silva a appliqué une stratégie d'inhibition utilisant des approches chemogénétiques pour moduler l'activité neuronale. Elle a ainsi pu démontrer que l'inhibition du nucleus reuniens altère spécifiquement le processus d'extinction de la peur, tandis que son activation l'améliore.

«Ceci suggère que le Nucleus reuniens est impliqué uniquement dans la phase d'extinction et que son activation pourrait aider les souris à apaiser leur peur sans devoir passer à travers une longue procédure de réexposition.». Elle a découvert que les souris de haut niveau de peur sont en effet capables d'atténuer leur peur beaucoup plus facilement lorsque leur noyau est activé artificiellement avec des outils optogénétiques permettant d'activer spécifiquement les neurones du noyau. «Un simple rappel dans l'environnement de conditionnement a suffi à les faire désapprendre et à revenir à des niveaux de peurs raisonnables. L'activation du noyau est donc suffisante en soi!». Bianca et le groupe de Johannes Gräff sont désormais en train d'identifier quels types de neurones sont impliqués dans ces mécanismes d'extinction et ainsi affiner la découverte des chemins mécanistiques impliqués par les thérapies psychiatriques contre le PTSD. ●

Étudier les interneurones de type neurogliaforme permet de réunir cinq éléments centraux des pathologies liées au stress : développement cérébral, cortex préfrontal, voie sérotoninergique, interneurones et plasticité. Voici pourquoi.

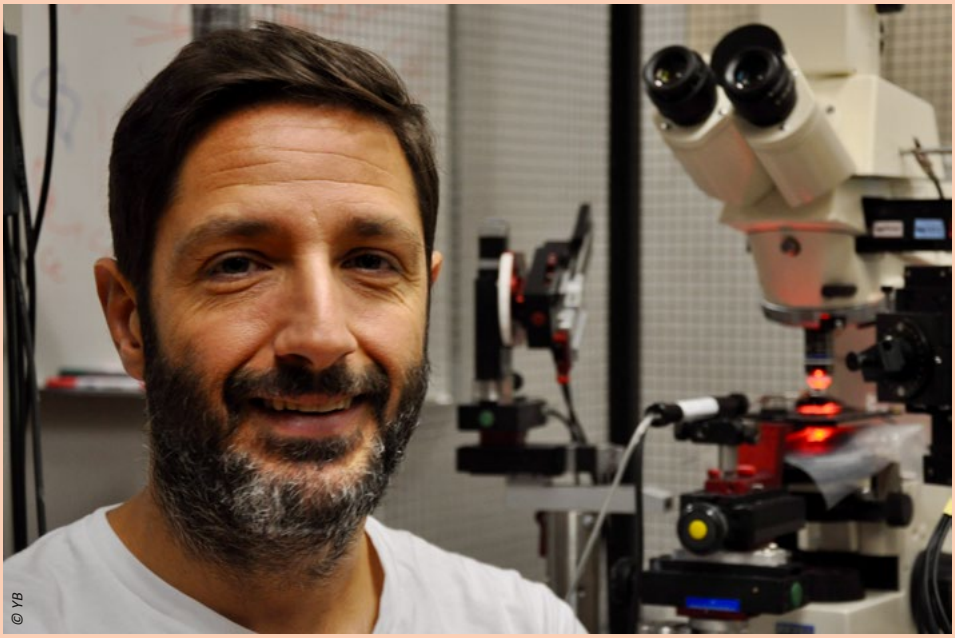
Le vécu modifie continuellement l'activité cérébrale et la structure des réseaux de neurones. Appelé plasticité dépendante de l'activité, c'est un processus essentiel à la mémoire et à l'apprentissage. Il est particulièrement prononcé au cours du développement, mais se poursuit tout au long de la vie. Les mécanismes de plasticité sous-jacents sont particulièrement intéressants pour Synapsy puisqu'ils sont impliqués dans la plupart des



Cellules neurogliaformes (NGC, en vert) et axones du thalamus postéro-médial (en rouge) dans la couche 1 du barrel cortex de souris. Les deux types de cellules expriment des canaux ioniques permettant leur activation spécifique à l'aide de lumière pour étudier les connexions d'entrées et de sorties des NGC. © Foivos Markopoulos, laboratoire Holtmaat

Suivi de l'évolution des cellules neurogliaformes et leur rôle dans le microcircuit cortical

maladies psychiatriques. Le groupe d'Anthony Holtmaat à l'Université de Genève étudie les aspects fonctionnels et structurels de cette forme de plasticité neuronale alors que celui d'Alexandre Dayer cherche à savoir comment l'activité neuronale et la génétique peuvent altérer la trajectoire développementale des cellules neurales et ainsi modifier la connectivité des réseaux de neurones. Des approches complémentaires qui sont au centre d'un projet collaboratif entre les deux laboratoires impliquant Foivos Markopoulos, maitre assistant à l'Université de Genève. Il vise à comprendre comment un type d'interneurones appelé cellule neurogliaforme est impliqué dans les processus de plasticité.


© YB

La voie sérotoninergique pointée du doigt

Mais pourquoi étudier les cellules neurogliaformes en particulier ? La réponse provient des travaux de recherche du laboratoire d'Alexandre Dayer sur la sérotonine – neurotransmetteur impliqué dans des fonctions physiologiques comme le sommeil et l'humeur. Ces travaux indiquent qu'un dysfonctionnement de la voie sérotoninergique au cours du développement du cerveau affecte le développement des interneurones corticaux, dont les cellules neurogliaformes. En outre, les chercheurs genevois ont identifié qu'un récepteur à la sérotonine appelé HTR3A influence le développement des cellules neurogliaformes dans le cortex cérébral. Il est intéressant de noter que la variation du gène du récepteur HTR3A a été associée au PTSD étudié dans la cohorte clinique de Daniel Schechter (voir l'article en pages 2-3). De plus, des modèles animaux n'exprimant pas le gène du récepteur HTR3A sont incapables d'effacer leur peur, trait typique du PTSD.

Cap sur la mécanistique des circuits

Ces cellules neurogliaformes intriguent Foivos Markopoulos puisqu'elles ont été identifiées comme étant la source d'une forme d'inhibition lente à long terme, mais que « pour investir leur rôle dans la plasticité dépendante de l'activité, des outils sont nécessaires pour pouvoir les manipuler spécifiquement », raconte-t-il. Pour cette raison, il a développé avec ses collègues genevois Mathieu Niquille et Greta Limoni du laboratoire d'Alexandre Dayer, des outils génétiques pour tracer les origines des interneurones exprimant le récepteur HTR3A. Ces derniers ont découvert qu'un groupe spécifique de ces interneurones provenait d'une région différente des autres types d'interneurones, située à l'extérieur du cortex cérébral, dans la zone préoptique. De plus, ces cellules se déplacent sur de longues distances pour atteindre le cortex quelques jours après leur naissance et prennent plusieurs semaines pour arriver à maturité. En investissant leur profile électrophysiologique et morphologique, Foivos Markoupoulos a pu identifier que ces interneurones étaient en fait des cellules neurogliaformes corticales.

Grâce à ces informations et aux outils développés, Foivos Markopoulos entend désormais investir le rôle spécifique de ces cellules dans les mécanismes de plasticité dépendants de l'activité impliqués dans la mise en place des circuits neuronaux. Son objectif est de comprendre pleinement le rôle que jouent ces cellules dans l'apprentissage et le comportement et quelles sont les conséquences d'un dysfonctionnement de ces mécanismes dans le contexte des troubles liés au stress. « Nous nous concentrons sur la mécanistique des circuits qui impliquent ces cellules. Puisque l'activité des cellules neurogliaformes est susceptible de subir une régulation négative en cas d'exposition précoce au stress, il est très probable que cela déséquilibre leur fonction de modulation de l'activité synaptique, avec un impact sur la plasticité dépendante de l'activité », précise Foivos Markopoulos. ●

FOCUS CLINIQUE

Signature neurale de l'anxiété situationnelle

Les bases neurologiques de l'anxiété situationnelle, un facteur de risque pour le développement de maladies neuropsychiatriques, révélées par les chercheurs de Synapsy.

L'anxiété situationnelle est un état émotionnel transitoire caractérisé par un sentiment de nervosité, de tension ou d'inquiétude qui varie d'une situation à l'autre, selon leur caractère potentiellement menaçant ou non. L'identification des mécanismes neurobiologiques sous-jacents peut faire progresser la compréhension des troubles neuropsychiatriques induits par le stress, en particulier les troubles anxieux et la dépression. Comme peu de données scientifiques existent sur l'influence de l'anxiété situationnelle sur le comportement motivé par des facteurs externes ou encore sur l'effort physique, les chercheurs de Synapsy ont joint leur expertise pour y remédier.

Cristina Berchio, chercheuse au laboratoire de Jean-Michel Aubry et Christoph Michel à l'Université de Genève, a effectué des recherches sur le sujet en collaboration avec Joao Rodrigues du laboratoire Carmen Sandi à l'EPFL. Elle explique leur stratégie expérimentale : « nous avons réussi à intégrer les aspects comportementaux de l'anxiété avec la dynamique temporelle du cerveau en réalisant des EEG à haute résolution lorsque les sujets effectuaient une tâche spécifique. »

Le cortex cingulaire antérieur comme biomarqueur

Les chercheurs de Synapsy ont utilisé une version modifiée du paradigme dit du délai d'incitation monétaire, lors duquel des individus reçoivent des gains monétaires s'ils serrent convenablement une poignée. Cristina Berchio et ses collaborateurs ont utilisé l'EEG à haute résolution pour identifier les réponses du cerveau à différents niveaux d'incitation, en se focalisant sur l'anticipation des récompenses. « Les personnes très anxieuses ont montré une sensibilité accrue aux incitations monétaires. De plus, leurs réponses cérébrales aux incitations faibles différaient nettement de celles des personnes non anxieuses », explique Cristina. Plus précisément, les personnes anxieuses ont montré une activation accrue du cortex cingulaire antérieur.

L'étude révèle donc l'implication de cette région cérébrale dans l'anxiété situationnelle, plus particulièrement dans le traitement de l'incitation, lorsque les récompenses dépendent de la performance d'un effort. ●

©Cristina Berchio

CONTENU

Editorial

Les effets néfastes du stress décortiqués 1

Contenu

Exposition maternelle à la violence et psychopathologie des enfants 2-3
Entre biologie cellulaire et soins aux patients 4-5
Méditation anti stress 5
Rompre la transmission du trauma 6
Vivre de bitume et d'électroencéphalographie 7
Pas de clinique sans compréhension des bases ! 8-9
Cartographier la gestion émotionnelle des traumatismes 9-10
Suivi de l'évolution des cellules neurogliaformes et leur rôle dans le microcircuit cortical 10-11
Signature neurale de l'anxiété situationnelle 12

Institutions Hôtes

Partenaires

synapsy
Bringing Together Brain Research and Psychiatry
National Centre of Competence in Research