

## **DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **13 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur.e : **Madame Anna ATHANASSI**

Titre de la thèse : L'impact du stress précoce sur la perception hédonique des odeurs et ses bases neurales chez la souris

### **Résumé**



La maltraitance lors de la petite enfance peut être à l'origine d'un état dépressif à l'âge adulte. En effet, la négligence, les abus, le stress en début de vie peuvent perturber le développement cérébral, affectant l'équilibre émotionnel jusqu'à l'âge adulte. Par ailleurs, la dépression est souvent associée à des perturbations de la perception des odeurs. Or les odeurs jouent un rôle primordial dans de nombreux comportements vitaux tels que l'alimentation, les interactions sociales, l'évitement des dangers. Ainsi, toute altération de la perception olfactive et plus particulièrement de celle des odeurs plaisantes est susceptible de diminuer les plaisirs quotidiens et donc d'aggraver les symptômes de la dépression. Dans ce contexte, ma thèse vise à étudier les effets du stress précoce sur la perception des odeurs plaisantes à l'âge adulte et à identifier les bases neurales de ces altérations. Pour cela, j'ai utilisé un modèle murin de stress précoce via une restriction des conditions d'hébergement, permettant de confirmer une altération du comportement émotionnel à l'âge adulte, mais également de révéler une altération de la perception des odeurs plaisantes (ETUDE 1). Nous avons ensuite exploré les mécanismes de cette perturbation olfactive en nous intéressant tout d'abord aux interneurons du

bulbe olfactif, dont le rôle dans le codage de la valeur hédonique des odeurs a été préalablement démontré. Ces interneurones qui naissent en postnatal (P0-P1), sont dans leur période critique d'intégration au moment de la phase de stress précoce et donc particulièrement vulnérables. Nos observations montrent en effet que le stress précoce altère la morphologie fine des interneurones répondant spécifiquement aux odeurs plaisantes. Les interneurones du bulbe olfactif ont également la particularité d'être la cible d'une neurogenèse adulte. Nous avons montré que les nouveaux neurones, bien que nés bien après la période de stress, ont une survie et une plasticité modifiées. Toutes ces perturbations conduisent à une modification globale de l'activité neuronale du bulbe olfactif en réponse aux odeurs plaisantes, perturbant le message de sortie de cette structure. Deux autres structures cérébrales, impliquées dans le codage de la valeur hédonique des odeurs, le tubercule olfactif et l'aire tegmentale ventrale sont également touchées. Ces structures font partie du circuit de la récompense et sont particulièrement actives lors du comportement d'approche envers les odeurs plaisantes. Leur activité en réponse aux odeurs plaisantes est altérée chez les animaux ayant subi un stress précoce. Enfin, le fait que les odorants plaisants puissent induire un comportement motivé, mobilisant le circuit de la récompense, suggère une libération de dopamine, molécule clé de ce circuit. Pour étudier directement la libération de dopamine en réponse aux odeurs, j'ai mis en place au laboratoire la technique de photométrie par fibre couplée au signal vidéo (ETUDE 2). Mes premières analyses montrent une augmentation de dopamine en réponse aux odeurs attractives comparées aux odeurs non attractives. L'analyse des effets du stress précoce sur ce mécanisme est actuellement en cours. En conclusion, nos résultats indiquent que le stress précoce modifie les substrats neuronaux responsables de la perception des odeurs plaisantes, ce qui a des implications pour la compréhension de la résilience à l'anhédonie et pour évaluer la gravité des symptômes dépressifs chez les individus avec des antécédents de stress précoce.

**Mots-clés :** Perception olfactive, Stress précoce, Valeur hédonique