



**HAL**  
open science

## Mens sana in corpore sano

F.P. Monnet

► **To cite this version:**

F.P. Monnet. Mens sana in corpore sano. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 2009, 167 (8), pp.563. 10.1016/j.amp.2008.01.018 . hal-00580182

**HAL Id: hal-00580182**

**<https://hal.science/hal-00580182>**

Submitted on 27 Mar 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## Accepted Manuscript

Title: Mens sana in corpore sano

Author: F.P. Monnet

PII: S0003-4487(09)00134-6  
DOI: doi:10.1016/j.amp.2008.01.018  
Reference: AMEPSY 1020



To appear in:

Received date: 21-12-2007  
Accepted date: 3-1-2008

Please cite this article as: Monnet FP, Mens sana in corpore sano, *Annales médico-psychologiques* (2008), doi:10.1016/j.amp.2008.01.018

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

*Mémoire****Mens sana in corpore sano. Incidence moléculaire du support social et de l'environnement sur la neurochimie centrale******Mens sana in corpore sano. Biochemical impacts of behaviours, a brief review*****F.P. Monnet**

Centre Murger, Service de psychiatrie, Hôpital Fernand Widal, 200 rue du Faubourg Saint-Denis, 75475 Paris cedex 10, France

Tel : 01 40 05 43 45

Fax : 01 40 05 43 12

E-mail : francois.monnet@kfwidal.inserm.fr

Texte reçu le 30 novembre 2007 ; accepté le 15 décembre 2007

**Résumé**

La relation interindividuelle et le soutien psychologique prônés depuis le XVIII<sup>e</sup> siècle sont toujours des facteurs essentiels à l'efficacité des chimiothérapies modernes. À l'instar des bénéfices d'une rééducation psychomotrice fonctionnelle consécutive à un accident neurologique cérébral, la mobilisation des ressources contextuelles environnementales est un facteur contingent principal de la thérapie psychiatrique. Pratiquée sous diverses formes – du simple soutien empathique à la psychothérapie interindividuelle et médiatisée – elle mobilise l'essentiel des ressources biologiques mobilisées à l'occasion d'un traitement pharmacologique antidépresseur. Quoique encore partiellement mises à jour, les cascades biologiques convergentes et complémentaires mobilisées par l'environnement épigénétique et les interactions sociales montrent bien le recrutement de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de facteurs neurotrophiques ou d'événements intégrés à la plasticité neuronale glutamatergique ou sérotoninergique.

**Abstract**

The inter-individual relationship and the psychological support preached by Esquirol and Tuke remain very effective parameters of modern chemio-therapies. The psychological mobilization of contextual environmental resources is a prominent contingent factor of the

psychiatric therapy similarly to a psychomotor rehabilitation following a stroke. Practised in various forms –simple empathic support to inter-individual and mediatized psychotherapy – it mobilizes most of the biological resources set up by an anti-depressant pharmacological treatment. Though still partially known, the convergent and complementary molecular events employed by the epigenetic environment and the social interactions focus on the recruitment of the hypothalamo-pituitary axis and of neurotrophic factors integrated into both glutamatergic or serotonergic neuronal plasticity.

*Mots-clés* : Facteurs neurotrophiques ; Neuromodulateurs ; Psychothérapie

*Key-Words*: Glutamate; Hypothalamo-Pituitary Axis; Interindividual Relationship; Neurotrophic Factors; Serotonine

Les hypothèses cardinales monoaminergiques des antidépresseurs et des antipsychotiques ou dicarboxyliques des anxiolytiques, sur lesquelles se base la recherche pharmaceutique, répondent globalement à une compréhension neurochimique et synaptique des pathologies psychiatriques. Force est néanmoins de constater que le bénéfice d'un psychotrope moderne ne s'observe pas chez plus des deux tiers des patients et plafonne avec la disparition de 70-75 % des symptômes. L'attitude du psychiatre clinicien prescripteur demeure ainsi embarrassée puisque nous ne sommes pas encore aptes à garantir au patient face à nous la disparition des symptômes et de sa souffrance grâce au traitement médicamenteux. La *non-omnipuissance* du psychiatre s'accommode en définitive bien de cette faillite par l'établissement d'une relation duelle forte (empathie, transfert et contre-transfert), et les bénéfices d'une psychothérapie complémentaire au médicament sont établis. C'est sans doute un élément essentiel de la relation thérapeutique.

Le principal axe de développement – et de succès – des médicaments psychiatriques durant les trois dernières décennies est assurément celui d'une réduction de leurs effets secondaires. Mais cette amélioration obère mal les efforts sans cesse renouvelés mais peu fructueux pour augmenter leur efficacité. Depuis dix ans, plusieurs propositions psychopathologiques complémentaires à ces hypothèses biochimiques cardinales issues des connaissances actuelles en biologie cellulaire ont tenté sinon d'optimiser, du moins de rationaliser les réponses par rapport aux non-réponses thérapeutiques.

Plusieurs de ces réflexions ont apporté des éléments de réponses justifiant ces évolutions insatisfaisantes voire ces échecs thérapeutiques. Les plus classiques utilisent un

argumentaire pharmacocinétique. C'est le cas, par exemple, de co-administration de xénobiotiques avec la mise en évidence de compétition de résorption/élimination ou de transport des dits médicaments. C'est aussi le cas de particularités métaboliques innées ou acquises définies principalement sur les bases d'un patrimoine enzymatique. C'est encore un argumentaire pharmacodynamique où interviennent des paramètres immuno-toxiques cérébraux, liens étroits entre inflammation/cytokines, cortex cérébral et cognition. Chacune de ces dimensions, pertinente il est vrai, s'appuie sur des substrats biologiques mais reste peu satisfaisante au patient.

L'impact sur la neurochimie cérébrale du *support social* est ainsi entrevu à la lumière de certains de ces travaux, principalement expérimentaux animaux. Je souhaiterai en rappeler ici les principaux développements qui émanent d'ailleurs de modélisations des rapports entre l'individu et son milieu grâce à la combinaison d'actions physiques, d'interactions environnementales et de stimuli sociaux.

### **1. Compétences cognitives d'un enrichissement environnemental**

Les modèles d'anxiété ou de dépression chez le rongeur (piscine de Morris, labyrinthe surélevé ou radial, immobilisation forcée...) ou d'acquisition mnésique (conditionnements opérant, labyrinthes...) ont ainsi permis de préciser que l'environnement pré- et surtout post-conditionnement (exiguïté des cages, solitude ou surpopulation dans lesdites cages, présence ou non d'accessoires ludiques à type de roues, filets, balles de golf, tunnels, barreaux ou jouets de forme, taille ou couleur diverses, ainsi que des confrontations avec des animaux dominants ou des manipulations humaines régulières) détermine dans des proportions similaires à celles des psychotropes la plupart des conduites et comportements des individus. Il s'agit là par exemple *a*) des conduites exploratoires en espaces ouverts (à type de latence et de périmètre d'activité motrice), *b*) de la préférence de place, *c*) du seuil de nociception, *d*) de l'inhibition conditionnée acoustique, *e*) des comportements stéréotypés, *f*) de la fréquence des interactions sociales, *g*) de la discrimination de récompenses, *h*) de la mémoire spatiale immédiate ou différée, *i*) de la latence à la résolution de problèmes visuo-spatiaux, *j*) de la vitesse d'acquisition mnésique et *k*) de la durée de sa consolidation [14].

L'amélioration *qualitative* des conditions de vie (socialisation avec des congénères sans conflits de dominance excessifs ou bien abondance d'objets ludiques sans promiscuité avec d'autres rongeurs) prédit en effet *quantitativement* le niveau de performance des animaux concernés [21]. La valorisation des interactions sociales entre congénères (par

opposition aux stimuli physiques non sociaux à type de présence d'objets) optimise les capacités d'acquisition de compétences tant qualitatives (moindre latence d'action) que quantitatives pour des tâches associatives plus complexes. De surcroît, ces améliorations s'accompagnent d'une réduction des taux d'erreurs lors d'épreuves visuo-spatiales ainsi qu'une capacité exploratoire accrue [6].

## **2. Pérennité des bénéfices d'un enrichissement environnemental**

Dans la plupart de ces études, les bénéfices d'un environnement sensoriel enrichi pratiqué avant la puberté des rats (<J50) se prolongent même jusqu'à la sénescence de l'animal [14,20]. De plus, lorsque les animaux qui ont grandi dans un environnement diversifié sont confrontés de manière durable dans de nouvelles cages à des congénères inconnus, ils manifestent moins d'anxiété, moins d'agressivité, des conduites exploratoires moins désordonnées, sans pour autant que leurs comportements dominant/dominé soient modifiés ultérieurement. Cette dominance sociale, le cas échéant, s'exprime d'ailleurs sur un mode moins violent qu'escompté [21]. A contrario, la réversion des conséquences comportementales d'un stress prénatal [17] ou post-natal précoce [9] obtenus par des conditions de confinement forcé et des stimuli aversifs de la femelle gestante ou du jeune rongeur, par un environnement diversifié social et sensoriel offert aux animaux jusqu'à leur âge adulte, démontre la persistance d'une adaptation sociale à leur conditions de vie. Peut-on en penser que la socialisation et l'empathie s'acquièrent par la confrontation à autrui et aux conditions de vie ?

## **3. Impact sur l'axe HPA et l'hippocampe d'un enrichissement environnemental**

L'exploration neuroendocrinienne de l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénal (HPA) réalisée fréquemment au cours de ces longues procédures expérimentales a eu pour fonction d'établir une corrélation biologique à ces évaluations comportementales. Ainsi, les taux d'ACTH et de corticostérone sont plus bas chez les animaux ayant grandi dans un environnement sensoriel et social enrichi et s'associent à une hyporéactivité de l'HPA au stress prolongé d'un conditionnement par immobilisation [4,15,16]. L'accroissement cependant de la réponse corticotrope à un challenge aigu par buspirone (agoniste 5-HT<sub>1A</sub> ; 9) ou par un stress comportemental aversif brutal [9] montre que l'axe HPA n'en est pas moins très réactif lors d'une stimulation aiguë. L'induction de l'expression des récepteurs aux

glucocorticoïdes mais non de ceux aux minéralocorticoïdes dans l'hippocampe – principalement au niveau de ses inputs du gyrus dentelé et de la corne d'Ammon inférieure [CA<sub>1-2</sub>], régions par ailleurs réputées pour être particulièrement stimulées lors de tâches d'acquisition mnésique – complète l'impact surrénalien de ce conditionnement environnemental [19]. Il suggère ainsi une cible neuronale à cet hypocorticisme induit. En amont de la réactivité accrue au challenge surrénalien apparaît l'accroissement sélectif de moitié de l'expression de ces mêmes récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> [16,23]. Cela indique non seulement la diversité des facteurs de pondération mais aussi l'existence de niveaux de contrôle hiérarchisés de la réactivité neuronale aux hormones glucocorticoïdes. En confrontant ces données à celles énoncées par l'équipe de B. McEwen dans les années 1990, on peut alors concevoir un rôle trophique positif de cet corticostéronémie sur l'essentiel des neurones hippocampique pyramidaux. A contrario, lorsqu'un stress post-natal précoce (produit par une immobilisation forcée [9]) ou prénatal (imposé à la femelle gestante administré au premier temps de la maturation du système nerveux central et de la migration neuronale à partir du onzième jour embryonnaire [E11] ; [17]) est imposé, l'enrichissement de l'environnement social et sensoriel offert aux rats après leur naissance n'a aucune incidence sur *a*) l'augmentation basale de l'activité de l'axe HPA, *b*) l'augmentation d'expression de CRF) et *c*) sa sur-réactivité en cas de stress ultérieur alors *d*) qu'il restaure les compétences sociales, comme nous l'avons rappelé plus haut. Cet impact différentiel d'un déséquilibre de l'axe HPA, selon la période de vie durant laquelle survient un stress, illustre l'importance de l'environnement quotidien sur le comportement et la réactivité des animaux aux émotions et aux stress, du moins sur un aspect de socialisation grégaire. Enfin, la normalisation à l'âge adulte de l'impulsivité acquise (obtenue dans le modèle d'induction par suffocations répétées au N<sub>2</sub> avant le septième jour post-natal [P7]) et de son corrélat biologique qui est l'accroissement des sites réceptoriels 5-HT<sub>2A</sub> qui participent à la régulation de l'axe HPA par un enrichissement environnemental de quelques semaines [1] montre qu'en plus d'un contrôle neuronal direct de l'axe HPA, plusieurs voies de régulations peuvent être mobilisées en parallèle par le contexte social et sensoriel.

#### **4. Plasticité hippocampique et enrichissement environnemental**

Parallèlement aux compétences sociales qui sont donc modifiées de façon durable sinon permanente par l'environnement durant la jeunesse des animaux, les capacités d'apprentissage et d'adaptation semblent également sensibles de manière intrinsèque à

l'influence contextuelle et sociale. Ce renforcement de compétences a même une traduction neurophysiologique au niveau de l'hippocampe ou le tonus afférent, représenté par l'augmentation de l'excitabilité des voies perforantes issues du cortex entorhinal sur le gyrus dentelé et la zone CA<sub>1-2</sub>. Cette réponse adaptative comportementale constitue ainsi un équivalent naturellement induit de potentiation à long terme (*PLT, la potentiation à long terme correspond à l'accroissement durable d'une réponse neuronale de potentiels de champs standards après un conditionnement, le plus souvent représenté par un tétanus électrique à haute fréquence appliqué sur les voies efférentes. Elle est considérée par beaucoup comme un indice matérialisé d'un apprentissage* [8]). Parallèlement à cette facilitation des potentiels de champs, l'augmentation de l'activité des récepteurs glutamatergiques de type NMDA et AMPA, substrats biochimiques connus de la PLT, a été retrouvée [7,8]. Par ailleurs, à l'inverse des animaux élevés dans ces environnements enrichis, ceux confrontés à des stress environnementaux prolongés ou bien mis en présence de dominants agressifs ou ceux vivant en solitaire plusieurs mois manifestent une moindre capacité à l'induction de la potentiation à long terme hippocampique, alors même que la dépression à long terme (*qui correspond – à l'inverse de la PLT – à la réduction durable d'une réponse neuronale de potentiels de champ standard après un conditionnement, le plus souvent représenté par un tétanus électrique à basse fréquence appliqué sur les voies efférentes*) y était augmentée. Il est d'ailleurs d'importance majeure d'insister sur le fait que ces changements dans les seuils d'induction des deux types de modélisation mnésique peuvent de plus être restaurés après que les animaux seront confrontés à un environnement riche pendant trois à cinq semaines. Dans ces conditions, un accroissement du tonus présynaptique est observé [2].

## **5. Trophicité neuronale et enrichissement environnemental**

Le développement de ces travaux à l'échelle cellulaire a permis de reconnaître que l'enrichissement environnemental facilite à la fois la synaptogénèse et le développement de l'arborisation dendritique. Il en résulte un accroissement de la longueur des prolongements neuronaux tant apical que basal ainsi que du nombre d'épines dendritiques, de nœuds et d'intersections de fibres. Ce sont autant d'indices de connectivité et de plasticité synaptique accrues qui s'associent à une réduction du taux d'apoptose consécutive à l'enrichissement sensoriel [14,16,26]. Si ces particularités sont communes à l'hippocampe et au néocortex, cette dernière structure a des spécificités marquées, comme l'augmentation de l'épaisseur



corticale (particulièrement nette pour sa couche III ; [14]), une densification accrue des vésicules présynaptiques et une augmentation de synaptophysin (protéine des dites vésicules qui intervient dans la fusion membranaire au moment de la libération synaptique des neurotransmetteurs et neuromodulateurs).

L'investigation au niveau moléculaire des événements aboutissant à ces observations est encore trop récente pour être définitive et exhaustive. Nous avons déjà évoqué l'augmentation très importante de l'expression (ARNm) des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> à laquelle s'ajoute celle des récepteurs NMDA, représentés par leur sous-unité primordiale (NR<sub>1</sub>), de protéines du cytosquelette axo-dendritique comme l'Arc (*activity-regulated cytoskeletal protein* ; [25]). Citons aussi parmi les premiers signaux reconnus les facteurs trophiques, comme le *nerve-growth factor* (NGF) et son gène d'expression précoce NGFI<sub>A</sub> [15,19], le *brain-derived-growth factor* (BDNF) et la *neurotrophin*<sub>3</sub> (NT<sub>3</sub>) ainsi que leurs récepteurs tyrosine kinases [11].

L'influence environnementale est également primordiale au niveau de la fonctionnalité des systèmes de régulations intracellulaires. L'exemple du calcium, principal médiateur cytoplasmique de l'activité métabolique et enzymatique mais aussi vecteur essentiel de l'activité synaptique et du développement axo-dendritique, est manifeste par l'observation qu'une isolation sociale néonatale entraîne au niveau de l'hippocampe (gyrus dentelé et zone CA<sub>1-3</sub>) une atténuation de moitié de la libération par le réticulum du calcium qu'il séquestre [13]. Là encore, le recours à un environnement riche et diversifié reverse cette hyporéactivité intracellulaire.

## 6. Application aux maladies mentales

Outre que ces adaptations neurophysiologiques et comportementales sont contingentes de la diversité environnementale, elles peuvent ainsi être acquises tout au long de la vie de l'individu, au plus grand bénéfice des capacités cognitives des rongeurs, comme nous venons de le rappeler. Il en est vraisemblablement de même pour l'homme puisque plusieurs études soutiennent ces propositions dans le cadre d'environnement carencé durant l'enfance [12] ou de pathologie thymique, antisociale ou de trouble schizotypal durant l'âge l'adulte [22]. Une perspective attractive pourrait également s'ouvrir dans l'encadrement des patients toxicomanes ou des personnes dépendantes aux psychotropes, cette stratégie thérapeutique ayant montré son action bénéfique pour l'atténuation de conditionnements opérant ainsi que lors d'épreuves de généralisation comportementale aux amphétamines, aux opiacés et à la

cocaine [5,21]. Il est intéressant de noter que dans ces paradigmes expérimentaux, l'efficacité pharmacologique de ces drogues, mesurée par leur capacité à dépléter les monoamines cérébrales chez des animaux rendus dépendants, n'était pas différente de celle des produits administrés aux témoins [10,18], ce qui montre une fois encore la distinction entre l'effet neurochimique d'une drogue et son effet addictogène.

Cette réalité biochimique indique effectivement qu'une dimension biologique différente et complémentaire de celle qui consiste à produire une simple modulation de l'activité de capture et/ou de libération vésiculaire synaptique au niveau cérébral est mobilisable par une action non pas pharmacologique mais bien environnementale au sens commun du terme. S'il paraît indispensable d'en définir les indications et les limites dans notre société actuelle, il demeure important que l'on utilise au mieux les bénéfices d'une mobilisation bio-psycho-sociale. Une prise en compte plus adaptée du support social dans ses interactions biologiques avec la prescription médicamenteuse permettra-t-elle aussi de réduire certains échecs pharmacologiques jusque-là restés énigmatiques ?

## Références

- [1] Adriani W, Giannakopoulou D, Bokulic Z, Jernej B, Alleva E, Laviola G. Response to novelty, social and self-control behaviors, in rats exposed to neonatal anoxia: Modulatory effects of an enriched environment. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184:155-65.
- [2] Artola A, von Frijtag JC, Fermont PC, Gispen WH, Schrama LH, Kamal A, Spruijt BM. Long-lasting modulation of the induction of LTD and LTP in rat hippocampal CA1 by behavioural stress and environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 2006;23:261-72.
- [3] Bardo MT, Klebaur JE, Valone JM, Deaton C. Environmental enrichment decreases intravenous self-administration of amphetamine in female and male rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155:278-84.
- [4] Belz EE, Kennell JS, Czambel RK, Rubin RT, Rhodes ME. Environmental enrichment lowers stress-responsive hormones in singly housed male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;76:481-6.
- [5] Cain ME, Green TA, Bardo MT. Environmental enrichment decreases responding for visual novelty. *Behav Processes* 2006;73:360-6.
- [6] Elliott BM, Grunberg NE. Effects of social and physical enrichment on open field activity differ in male and female Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res* 2005;165:187-96.

- [7] Foster TC, Fugger HN, Cunningham SG. Receptor blockade reveals a correspondence between hippocampal-dependent behavior and experience-dependent synaptic enhancement. *Brain Res* 2000;871:39-43.
- [8] Foster TC, Gagne J, Massicotte G. Mechanism of altered synaptic strength due to experience: Relation to long-term potentiation. *Brain Res* 1996;736:243-50.
- [9] Francis DD, Diorio J, Plotsky PM, Meaney MJ. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *J Neurosci* 2002;22:7840-3.
- [10] Gehrke BJ, Cass WA, Bardo MT. Monoamine-depleting doses of methamphetamine in enriched and isolated rats :consequences for subsequent methamphetamine-induced hyperactivity and reward. *Behav Pharmacol.* 2006 Sep;17(5-6):499-508.
- [11] Ickes BR, Pham TM, Sanders LA, Albeck DS, Mohammed AH, Granholm AC. Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. *Exp Neurol* 2000;164:45-52.
- [12] Kaler SR, Freeman BJ. Analysis of environmental deprivation: Cognitive and social development in Romanian orphans. *J Child Psychol Psy* 1994;35:768-81.
- [13] Kusaka K, Morinobu S, Kawano K, Yamawaki S. Effect of neonatal isolation on the noradrenergic transduction system in the rat hippocampal slice. *Synapse* 2004;54:223-32.
- [14] Leggio MG, Mandolesi L, Federico F, Spirito F, Ricci B, Gelfo F, Petrosini L. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behav Brain Res* 2005;163:78-90.
- [15] Mohammed AH, Henriksson BG, Soderstrom S, Ebendal T, Olsson T, Seckl JR. Environmental influences on the central nervous system and their implications for the aging rat. *Behav Brain Res* 1993;57:183-91.
- [16] Moncek F, Duncko R, Johansson BB, Jezova D. Effect of environmental enrichment on stress related systems in rats. *J Neuroendocrinol* 2004;16:423-31.
- [17] Morley-Fletcher S, Rea M, Maccari S, Laviola G. Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. *Eur J Neurosci* 2003;18:3367-74.
- [18] Neugebauer NM, Cunningham ST, Zhu J, Bryant RI, Middleton LS, Dwoskin LP. Effects of environmental enrichment on behavior and dopamine transporter function in medial prefrontal cortex in adult rats prenatally treated with cocaine. *Dev Brain Res* 2004;153:213-23.

- [19] Olsson T, Mohammed AH, Donaldson LF, Henriksson BG, Seckl JR. Glucocorticoid receptor and NGFI-A gene expression are induced in the hippocampus after environmental enrichment in adult rats. *Mol Brain Res* 1994;23:349-53.
- [20] Pham TM, Ickes B, Albeck D, Soderstrom S, Granholm AC, Mohammed AH. Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptors in rats exposed to environmental enrichment for one year. *Neuroscience* 1999;94:279-86.
- [21] Pietropaolo S, Branchi I, Cirulli F, Chiarotti F, Aloe L, Alleva E. Long-term effects of the periadolescent environment on exploratory activity and aggressive behaviour in mice: Social versus physical enrichment. *Physiol Behav* 2004;81:443-53.
- [22] Raine A, Mellingen K, Liu J, Venables P, Mednick SA. Effects of environmental enrichment at ages 3-5 years on schizotypal personality and antisocial behaviours at age 17-23 years. *Am J Psychol* 2003;160:1627-35.
- [23] Rasmuson S, Olsson T, Henriksson BG, Kelly PA, Holmes MC, Seckl JR, Mohammed AH. Environmental enrichment selectively increases 5-HT1A receptor mRNA expression and binding in the rat hippocampus. *Mol Brain Res* 1998;53:285-90.
- [24] Smith MA, Chisholm KA, Bryant PA, Greene JL, McClean JM, Stoops WW, Yancey DL. Social and environmental influences on opioid sensitivity in rats: Importance of an opioid's relative efficacy at the mu-receptor. *Psychopharmacology* 2005;181:27-37.
- [25] Toscano CD, McGlothan JL, Guilarte TR. Experience-dependent regulation of zif268 gene expression and spatial learning. *Exp Neurol* 2006;200:209-15.
- [26] Young D, Lawlor PA, Leone P, Dragunow M, During MJ. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat Med* 1999;5:448-53.

Conflit d'intérêt : à compléter par l'auteur