



Stress et psychoses, quelles interactions, quelles protections?

Dr Frédéric Haesebaert, MD, PhD

Dr Jérôme Brunelin, PhD



Plan de la présentation

- La psychose définitions
- Psychose, neurodéveloppement, dopamine et symptômes
- Interactions vulnérabilité génétique environnement : rôle du stress
- Stress et psychose: une dynamique d'interactions au cours de la vie
- Comment agir?
- Perspectives de la recherche : travaux de l'équipe PsyR2

Qu'est-ce que la psychose?



- Définition
 - Un état anormal de l'esprit entraînant une altération, voire une perte du contact avec la réalité.
 - C'est un processus qui peut altérer le contenu ou le cours de la pensée et ainsi altérer le jugement, la manière dont on interprète le monde.
 - Ce n'est pas une « maladie » mais un ensemble de symptômes pouvant être associés à des troubles mentaux différents (dont la schizophrénie).

Qu'est-ce que la psychose?



Symptômes positifs

Délire

Hallucinations

Comportement désorganisé

Troubles de la pensée



Symptômes négatifs

Perte de plaisir

Perte de motivation





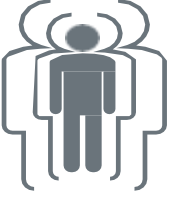
Retrait social

Troubles cognitifs

3 % de la population !!

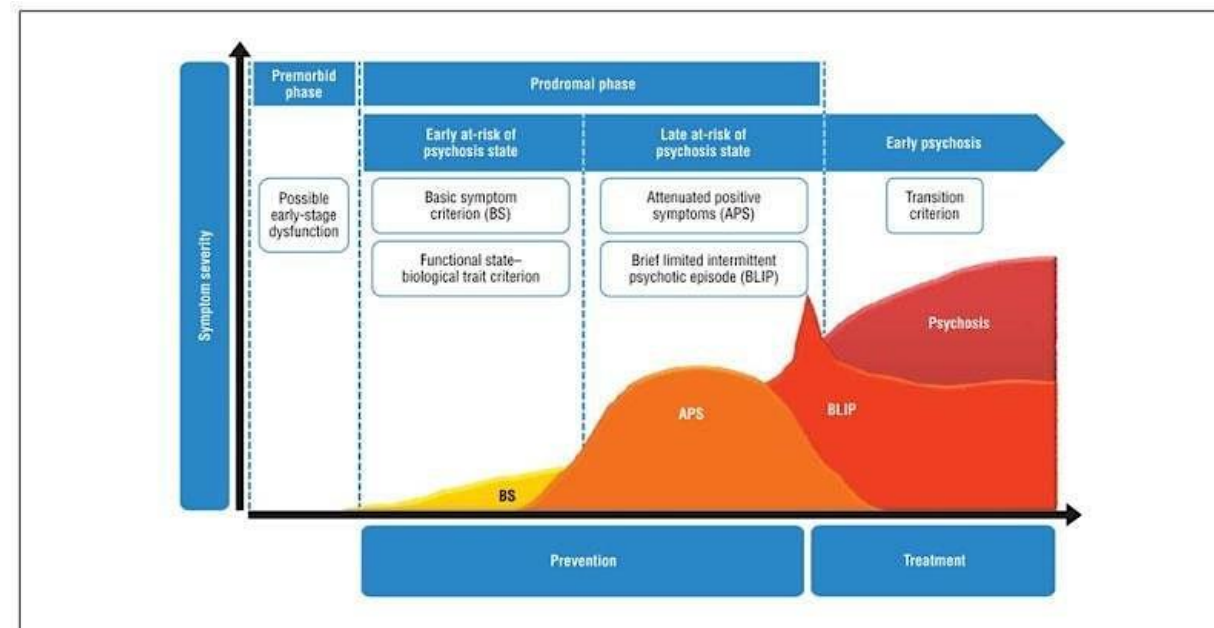
Dans quel contexte apparaissent les symptômes de psychose?

- Quelques exemples :

- L'intoxication aux drogues : amphétamines, cannabis 
- Les réactions à des stress intenses : le plus souvent disparaissent rapidement 
- Les troubles bipolaires : des variations de l'humeur pouvant être associés à des manifestations de psychose 
- La dépression: les dépressions sévères notamment 
- La schizophrénie : situation où les symptômes psychotiques persistent plus de 6 mois. 

Les psychoses / la schizophrénie

- Un continuum



La schizophrénie, une maladie fréquente du sujet jeune

Prévalence (vie entière) :

- Classiquement : 1% de la population mondiale

Sex ratio (≈ 1)

- Mais données récentes :
 - Incidence qui serait plus élevée chez les hommes
 - Formes insidieuses, début plus précoce et de plus mauvais pronostic chez les hommes.

Age de début

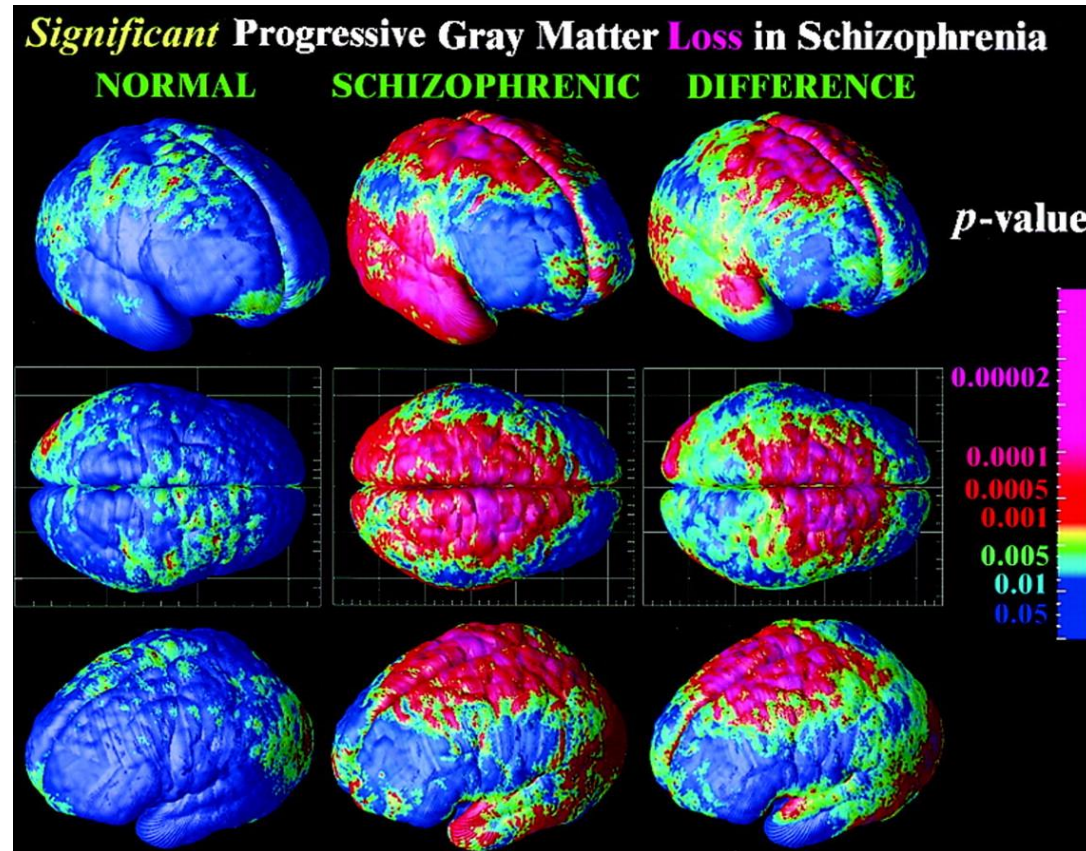
- Entre 15 et 35 ans
- Le plus souvent avant 25 ans

Conséquences

- Taux de suicide : 10 % (40 % de TS)
- Espérance de vie réduite de 15 ans en moyenne
- Conséquences sociales, familiales, professionnelles

Des perturbations du développement cérébral en particulier à l'adolescence

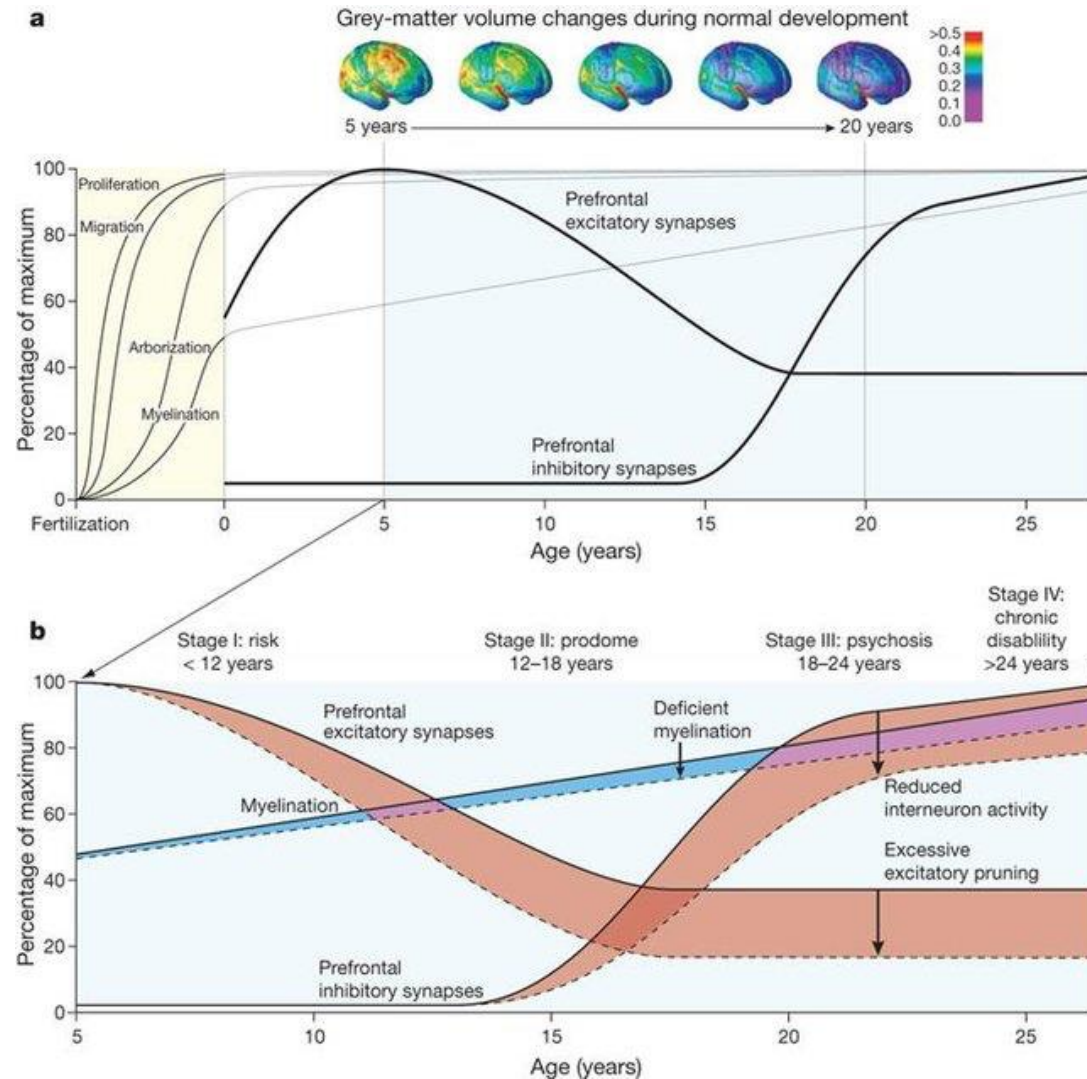
Perte de matière grise en comparaison à la perte normale dans l'adolescence



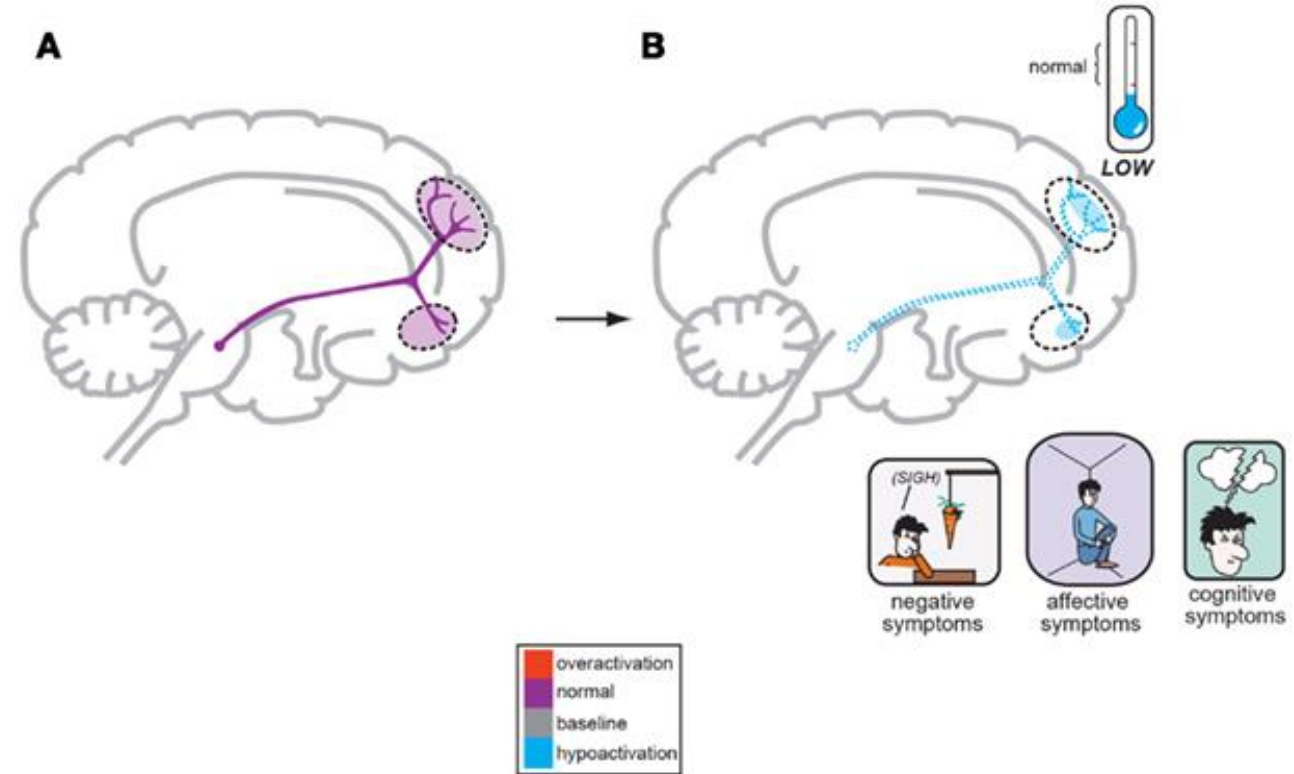
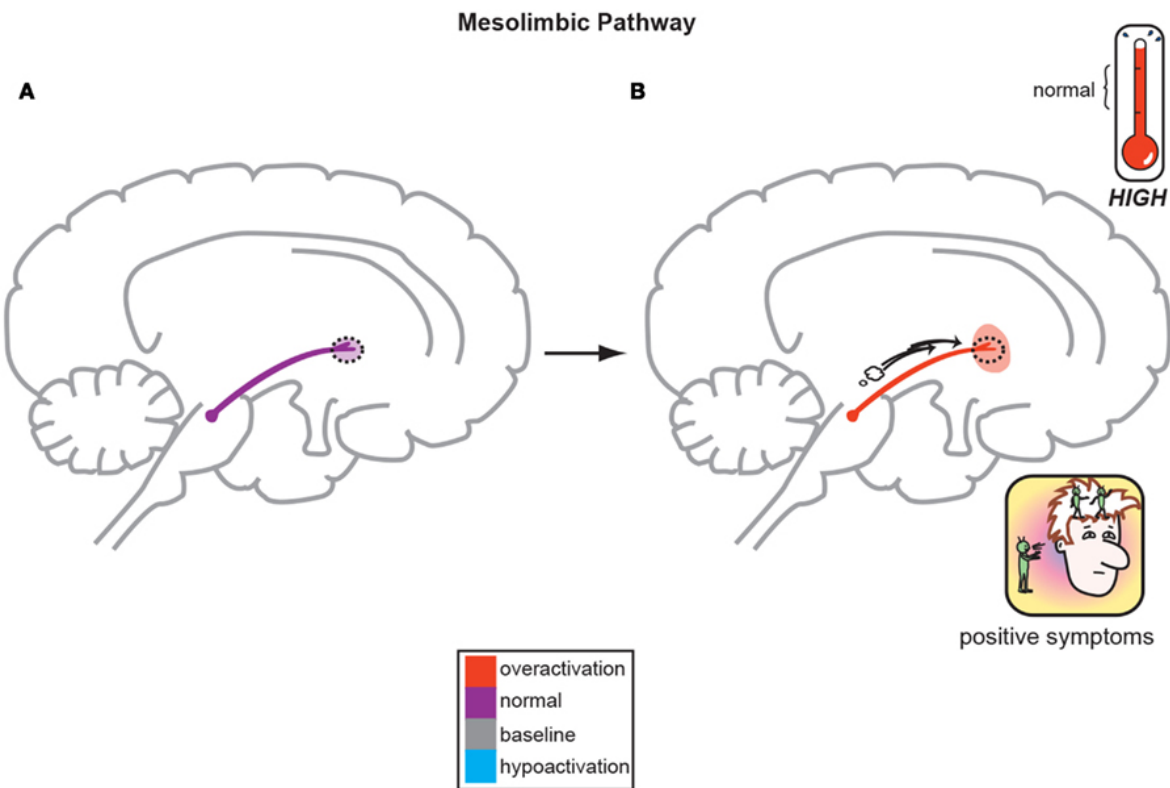
Paul M. Thompson et al. PNAS 2001;98:20:11650-11655

PNAS

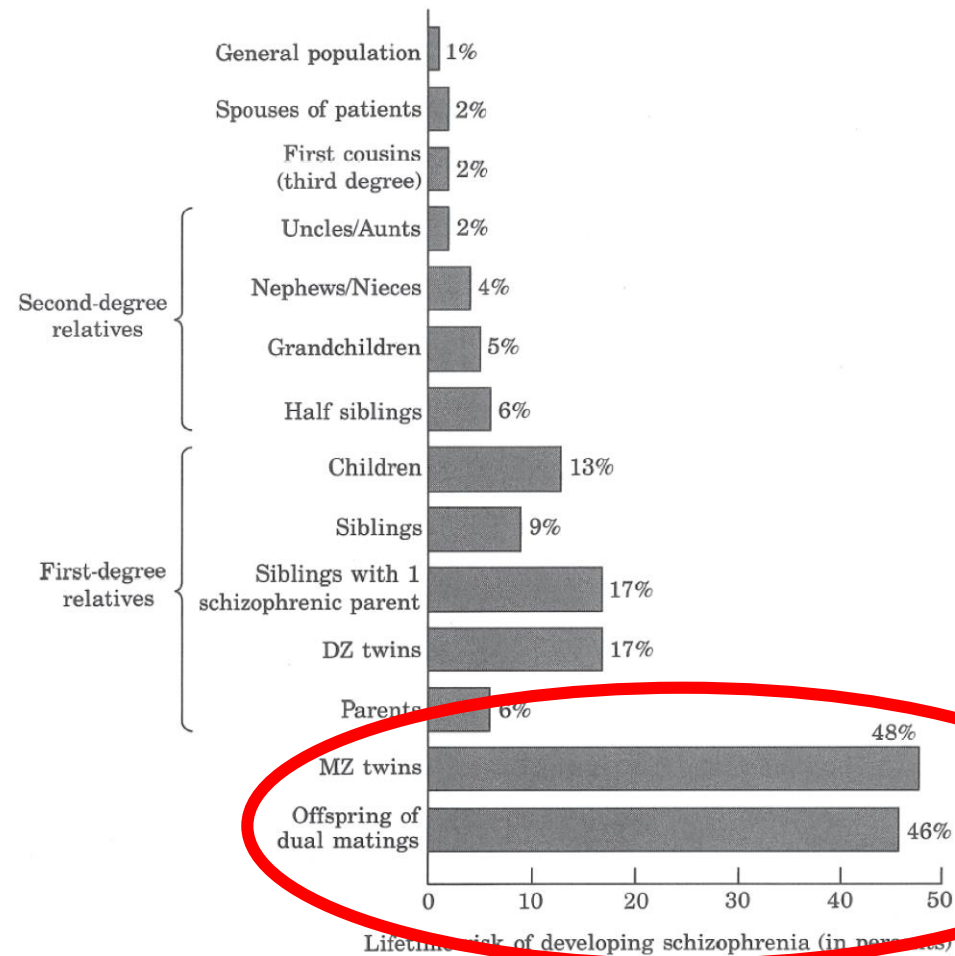
Un déséquilibre excitation / Inhibition



Une dysrégulation de la dopamine à l'origine de symptômes

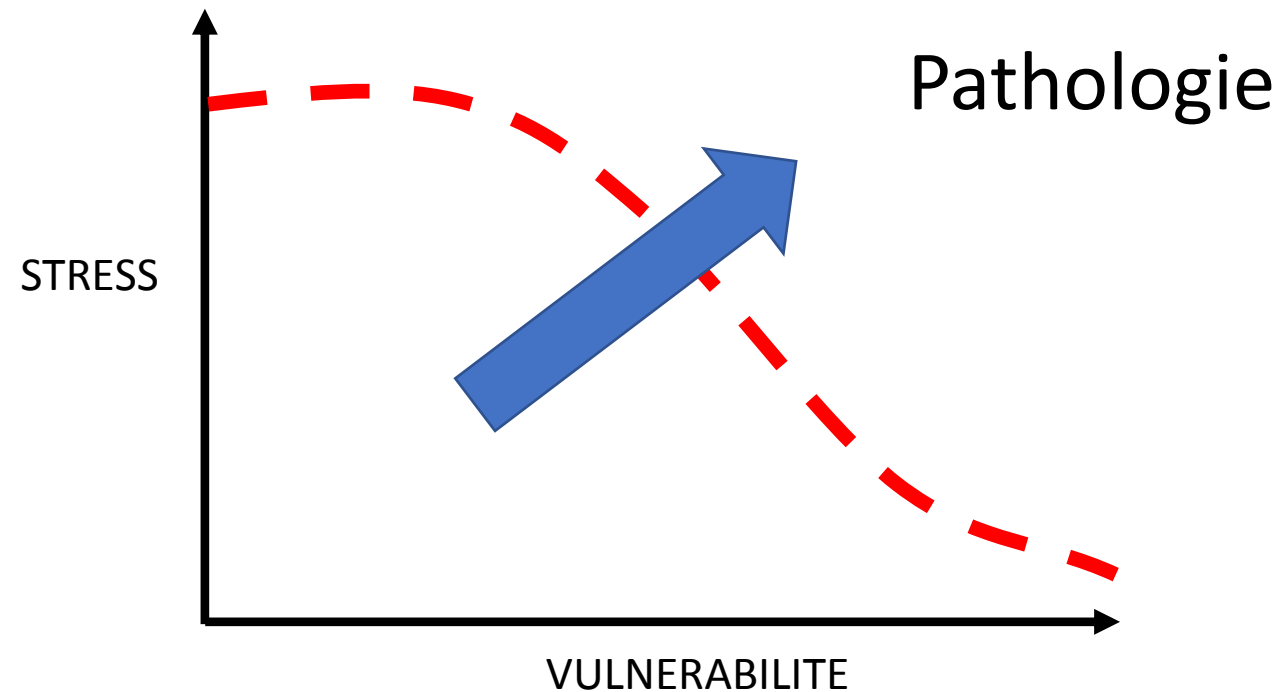


Génétique? Environnemental?



Interactions gènes
environnement ++ !!

Rôle de l'environnement: modèle vulnérabilité / stress

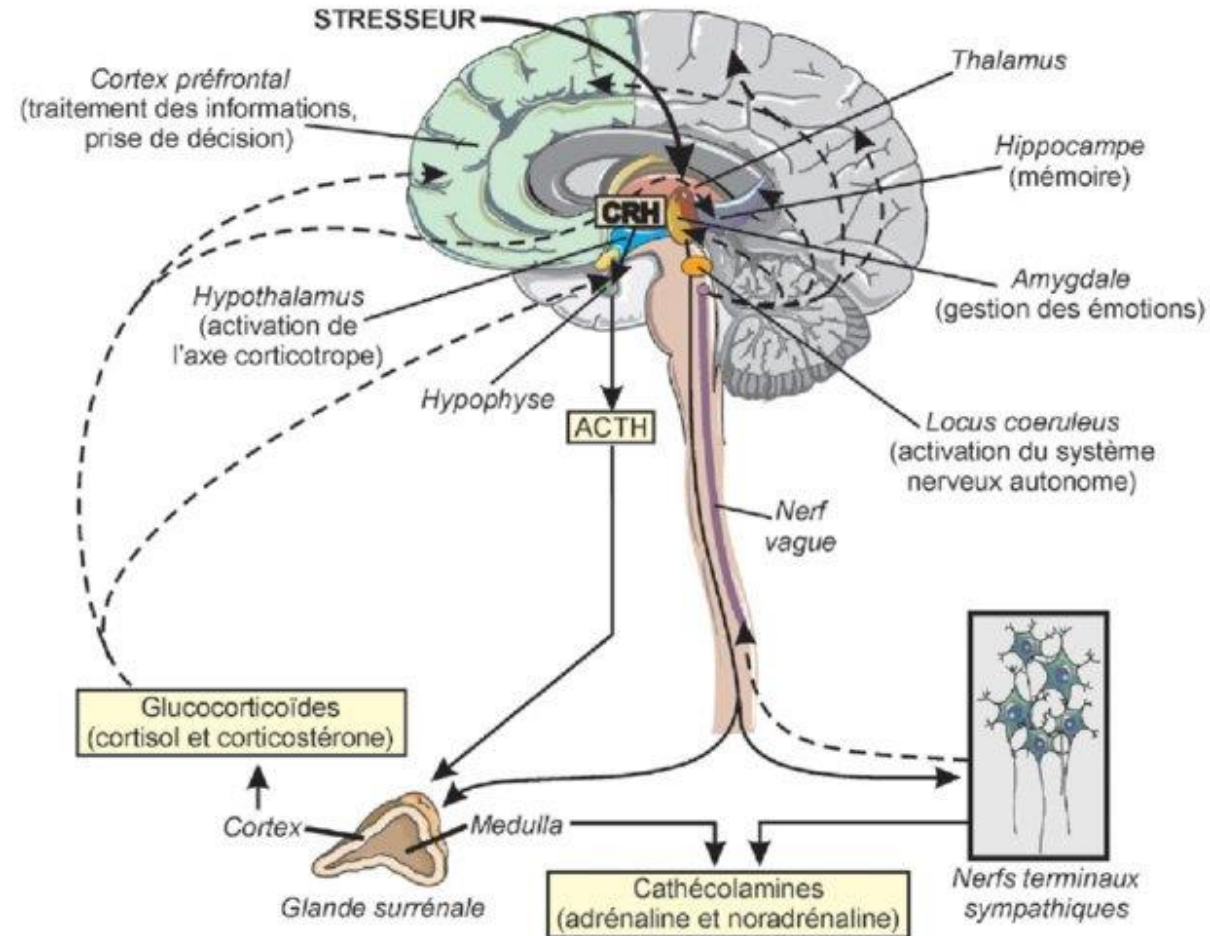


Qu'est-ce que le stress?

- Syndrome général d'adaptation (1956) (Hans Seyle)
 - Adaptation de l'organisme à une contrainte, interaction entre une force et une résistance de l'organisme à cette force



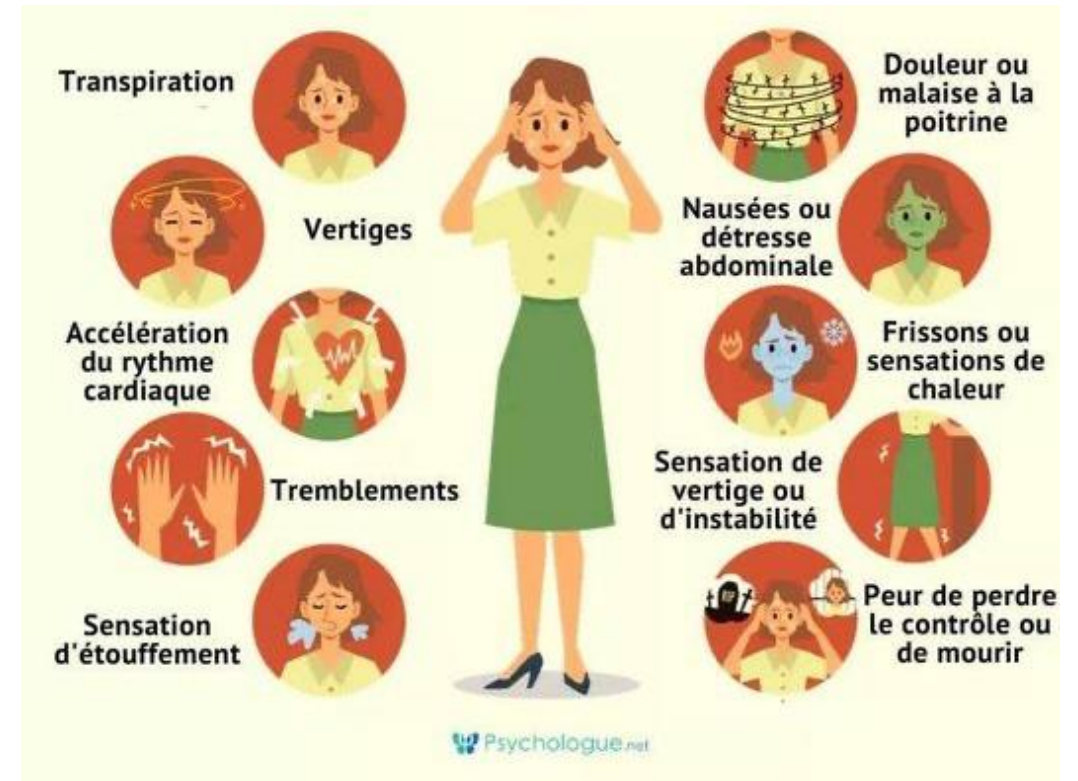
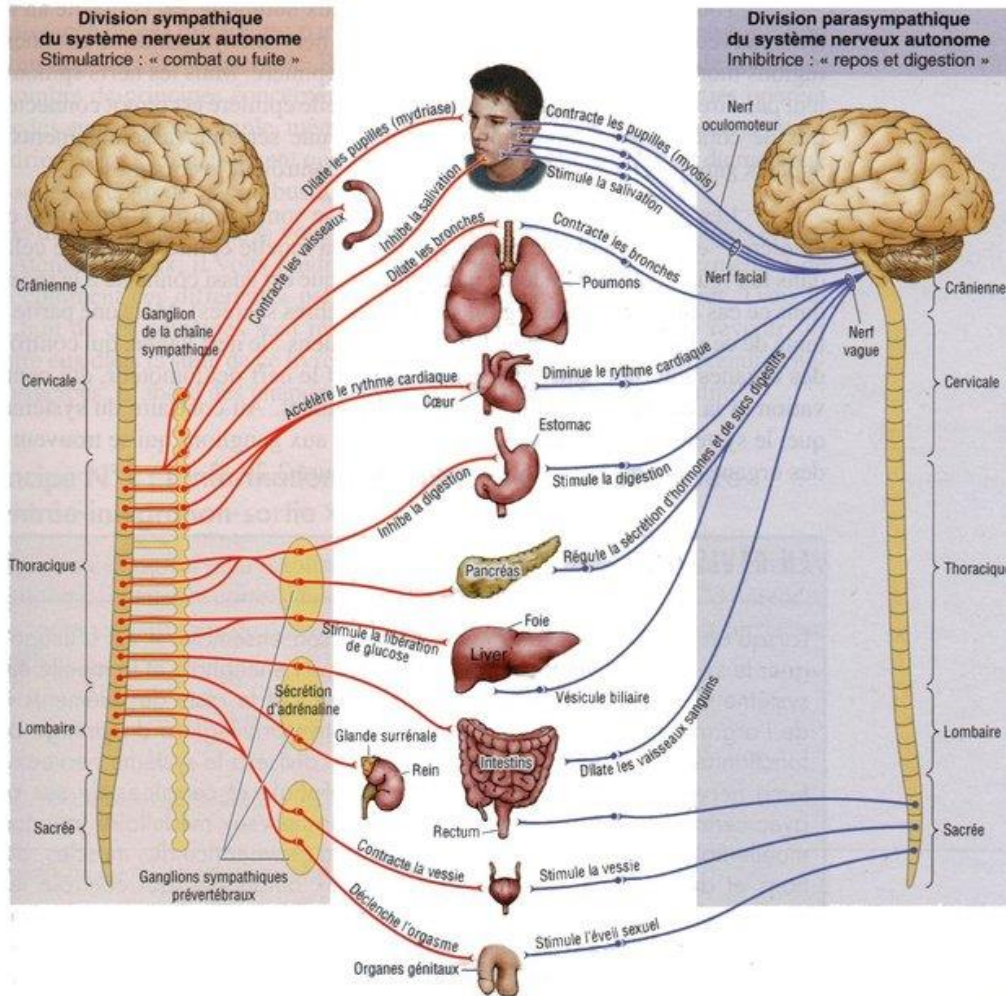
Physiologie du stress



Le combat ou la fuite: rôle du système nerveux autonome



Stress et système nerveux autonome

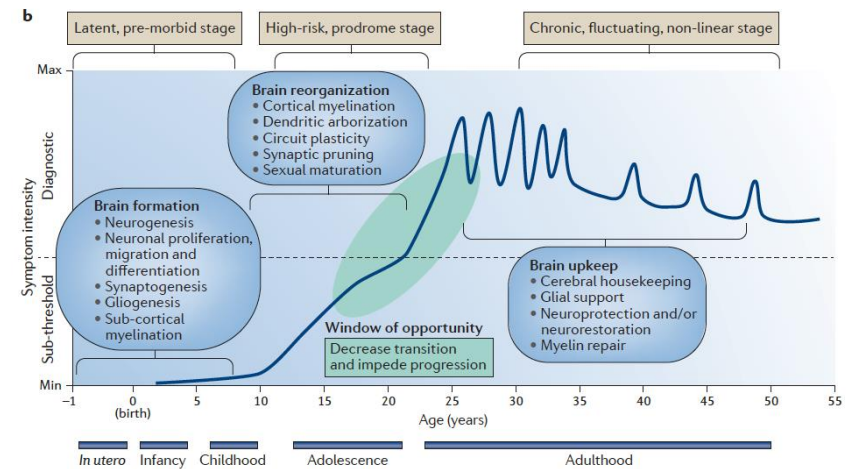
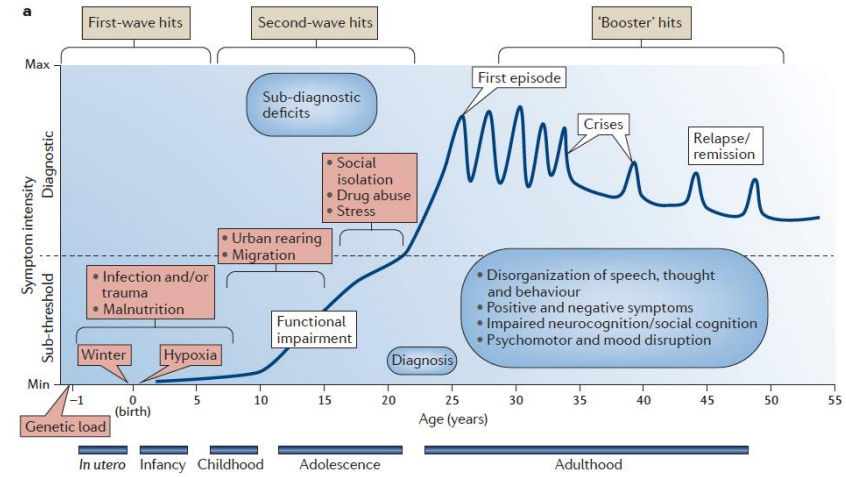
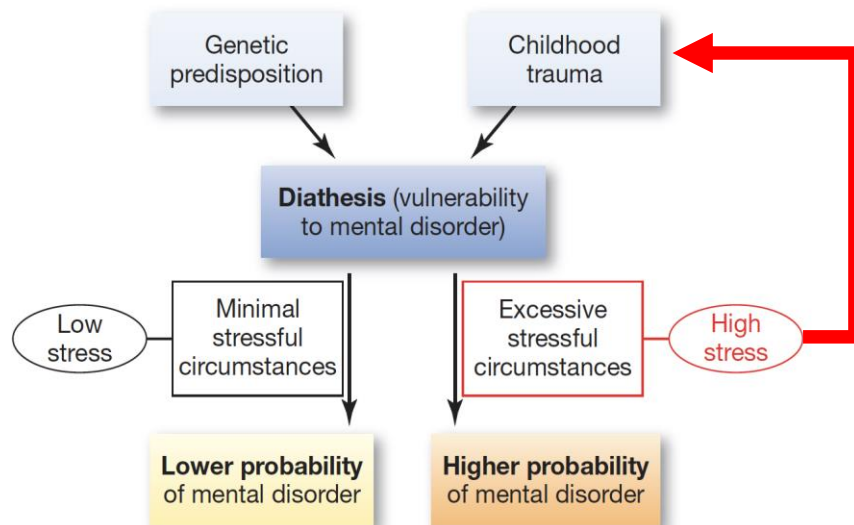
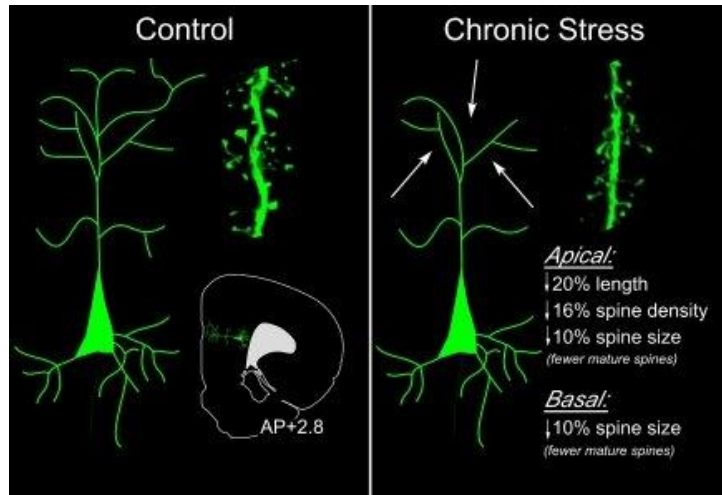


Le stress parfois utile, mais pas toujours... des réactions bien conservées

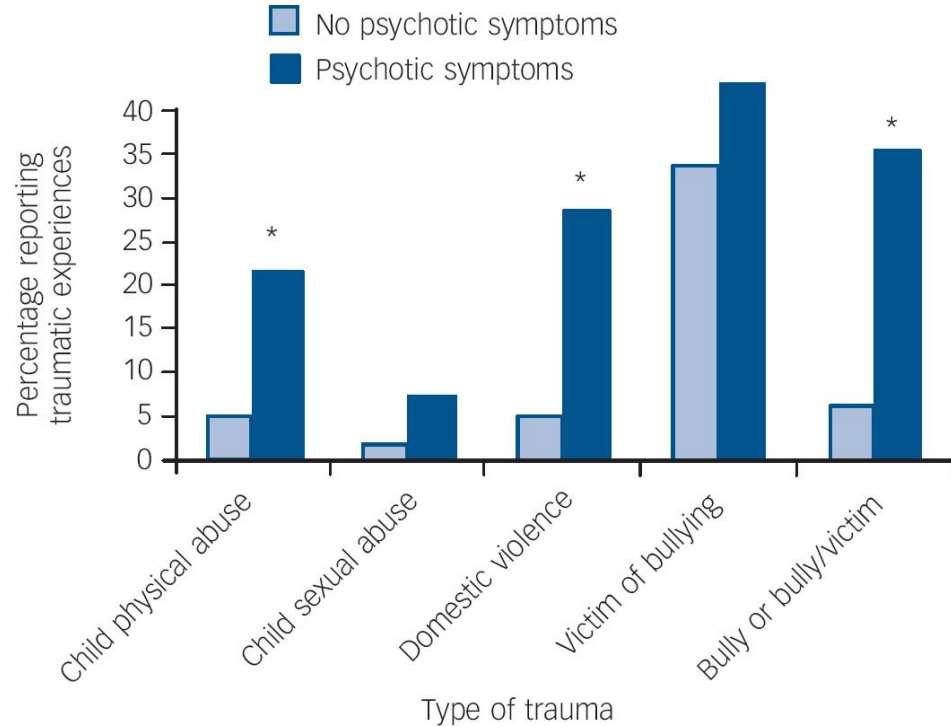


- Pourquoi tu stresses??
- Survie : moteur de l'évolution
- Sur 100 situations, une mort évitée est bien plus coûteuse que 99 fausses alarmes (Buss, 2019)

Stress / Vulnérabilité : des interactions à différentes phases de la vie



Stress / Vulnérabilité : des interactions à différentes phases de la vie



Kelleher, 2018

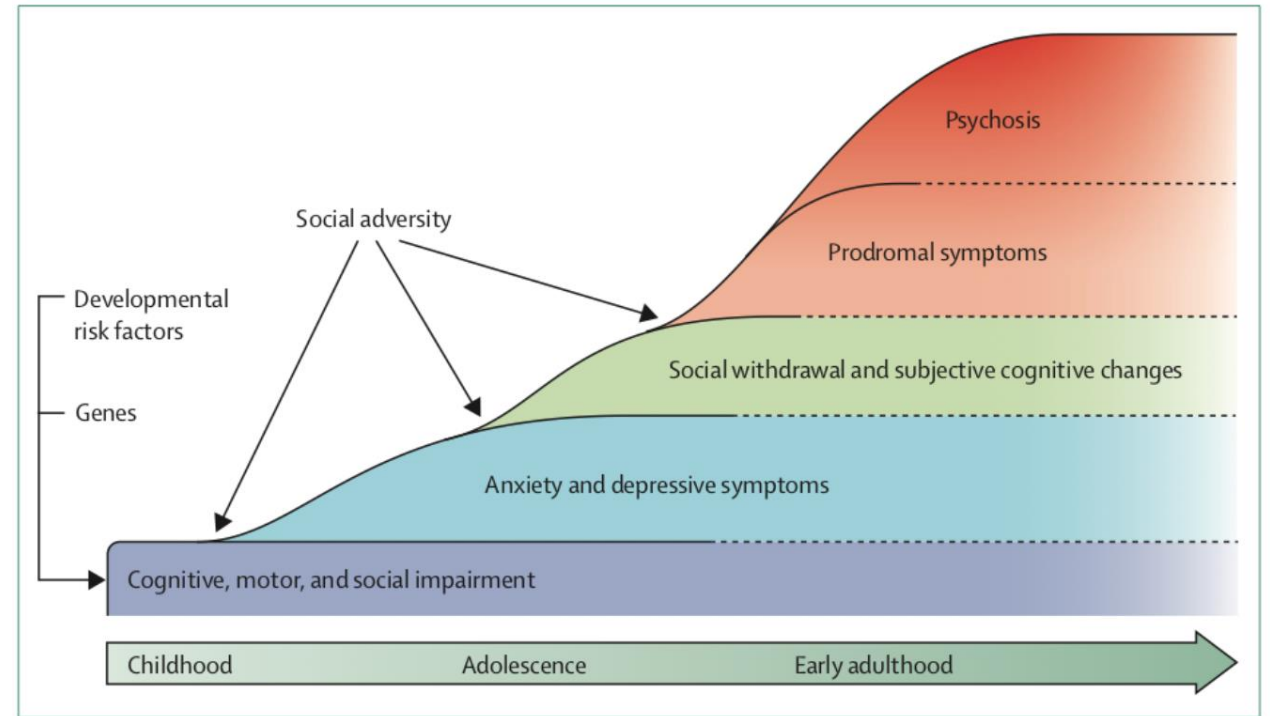
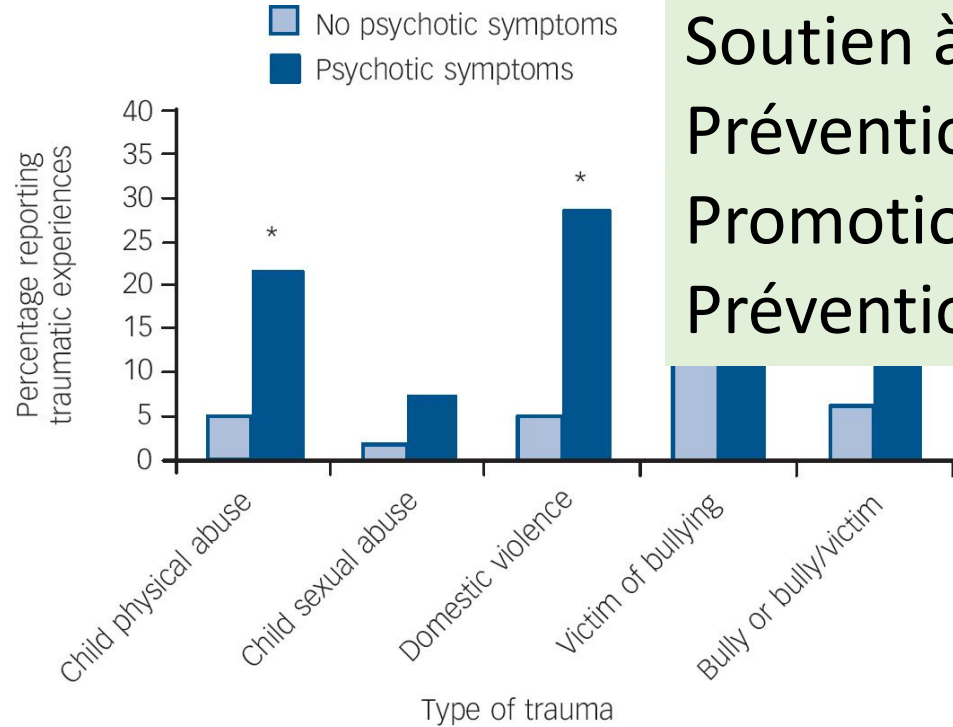


Figure 1: The trajectory to schizophrenia showing the evolution of symptoms and the main risk factors

Howes, 2014

Stress / Vulnérabilité : des interactions à différentes phases de la vie



Soutien à la parentalité
 Prévention des abus physiques/sexuels
 Promotion de la bienveillance
 Prévention du harcèlement scolaire

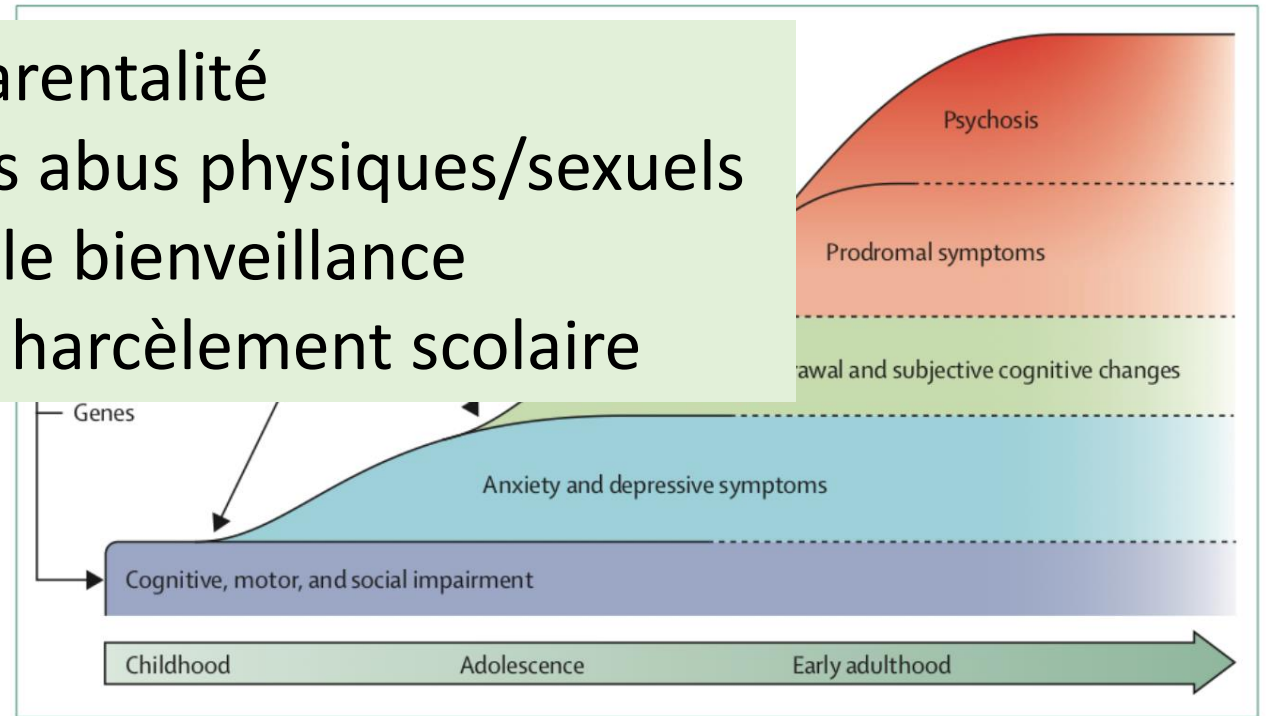
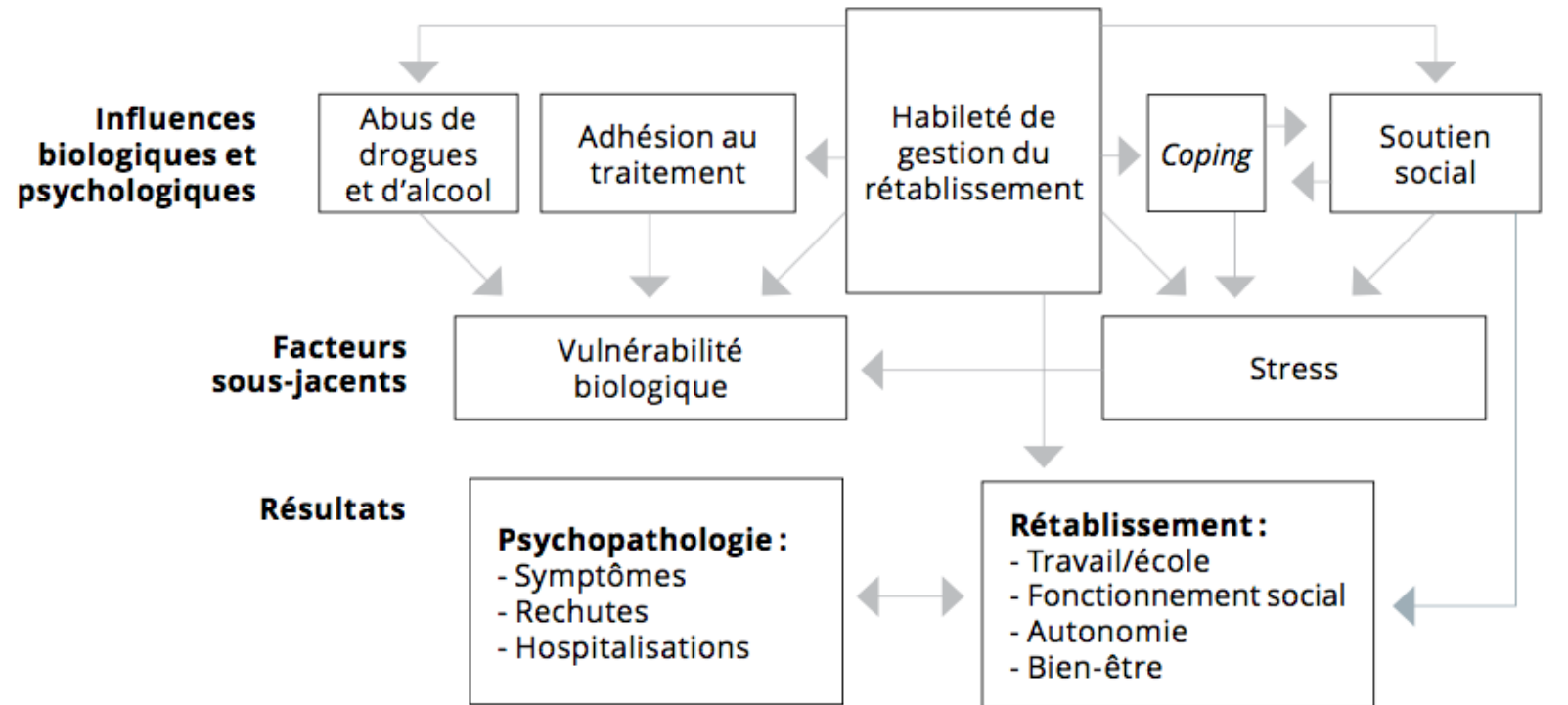


Figure 1: The trajectory to schizophrenia showing the evolution of symptoms and the main risk factors

Réhabilitation psychosociale résilience

Qu'est-ce qui peut protéger?

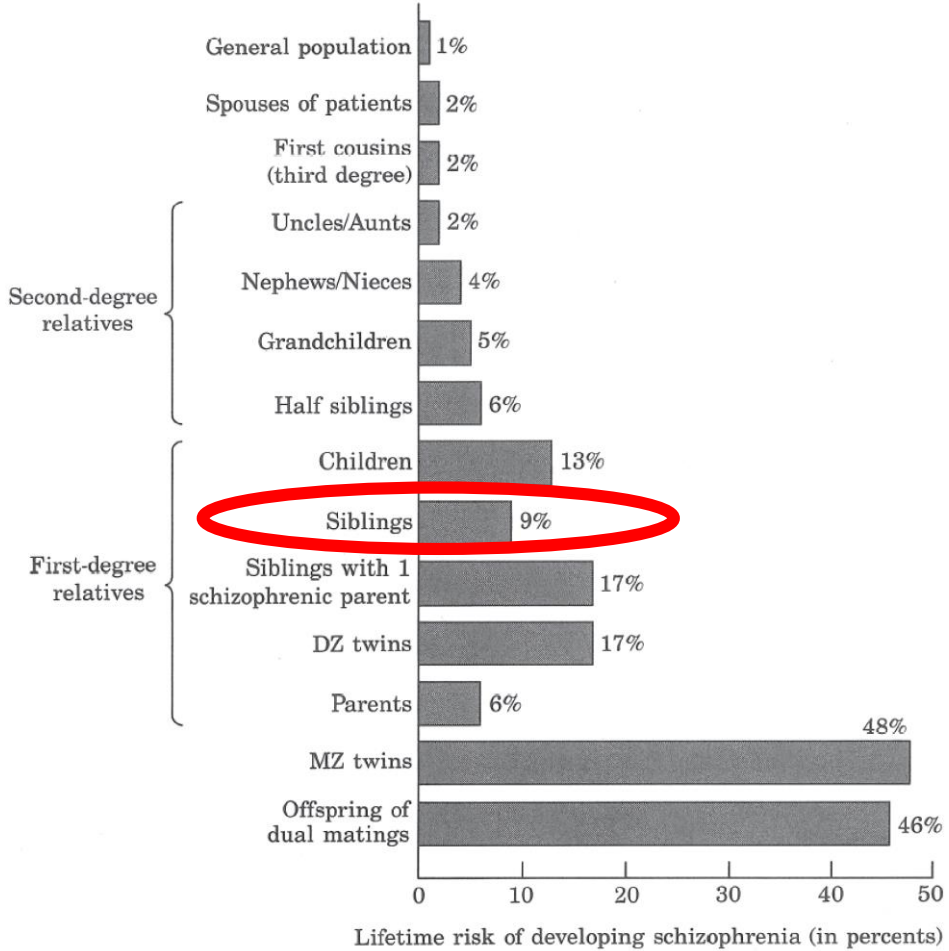
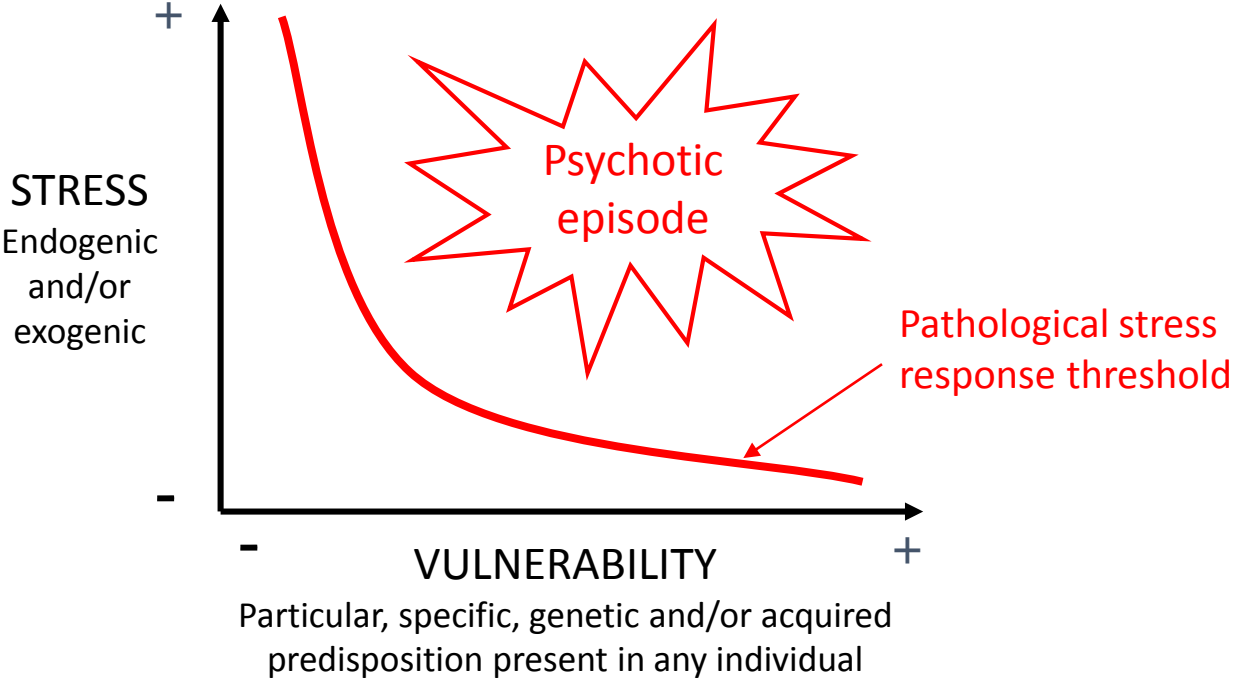
- Hygiène de vie: sommeil, tabac, alcool, drogues
- Eviter les situations qui nous mettent systématiquement en difficulté: conflits, pression professionnelle excessive
- Favoriser un entourage social : emploi, activité
- Stratégies psychologique de gestion du stress : ex: TCC, mindfulness
- Traitement pharmacologique



- *Gestion du rétablissement**
- Poursuite d'objectifs personnels
 - Compréhension de la maladie mentale
 - Prise de décision partagée
 - Plan de prévention des rechutes

Figure 1.
Adaptation du modèle de rétablissement tiré de Mueser, Deavers, Penn et Cassisi. (2013)

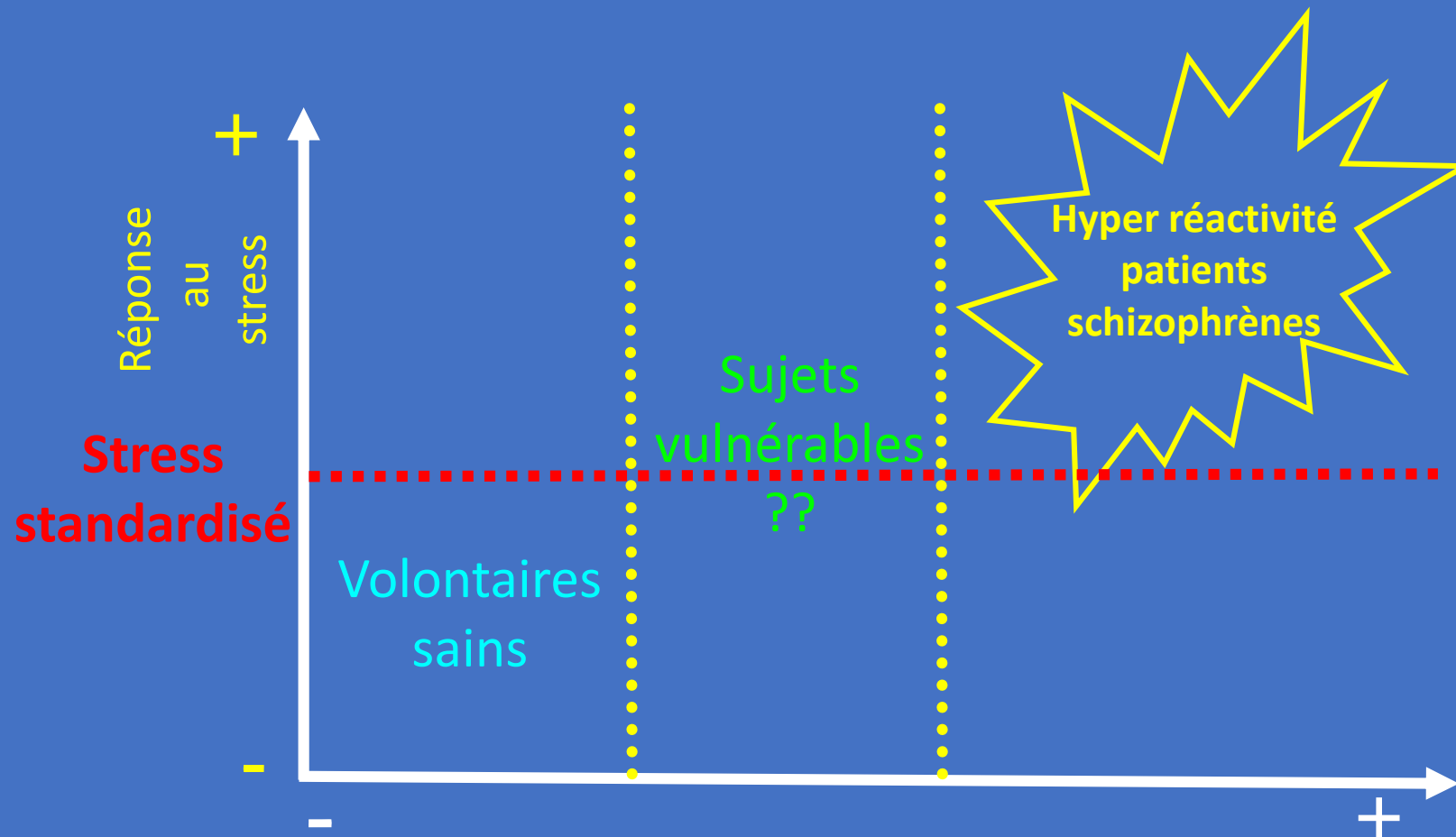
Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré



Adapted from Zubin & Spring (1977)

Adapted from MCGue & Gottesman (1991)

La réponse physiologique au stress permet-elle de **distinguer** les sujets vulnérables à la schizophrénie de sujets contrôles et de patients schizophrènes ?



Quel stress expérimental en laboratoire ?

Exigence :

Reproductible

Universel

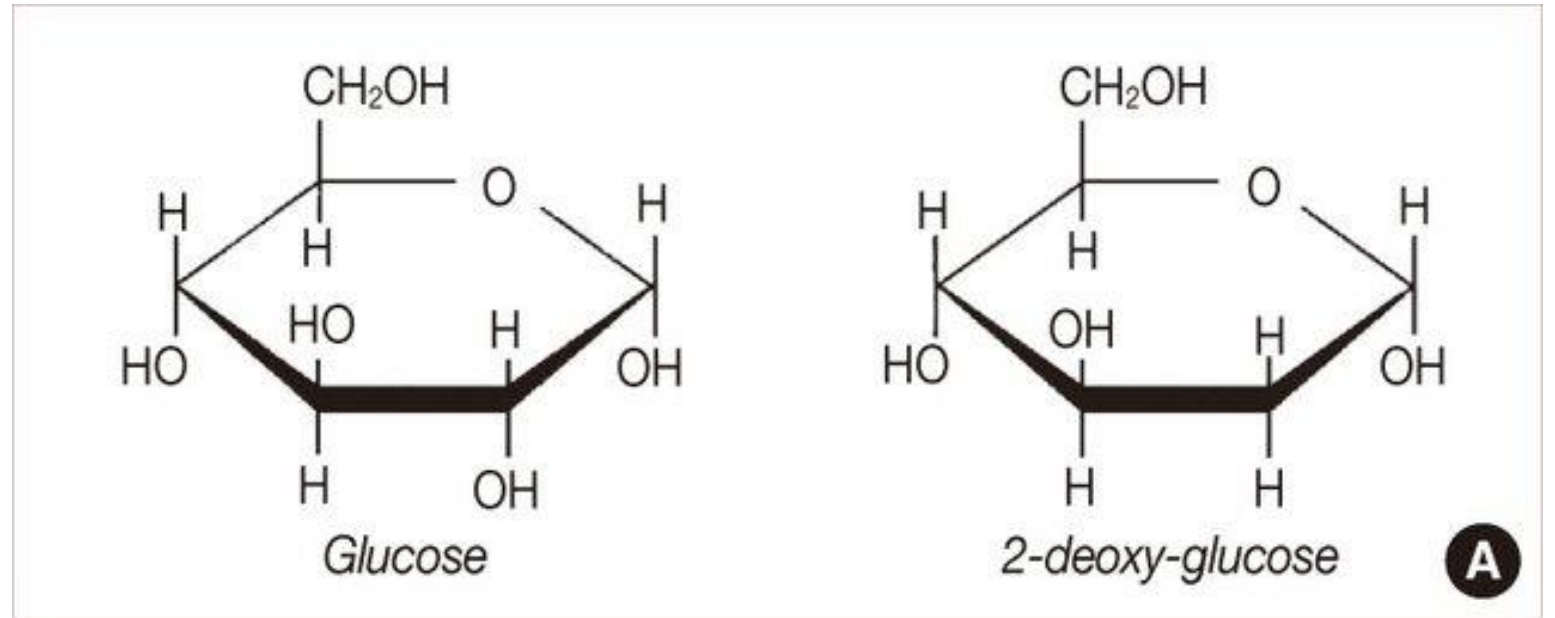
Adaptable

Non dépendant de l'état mental
du sujet

Contrôlé

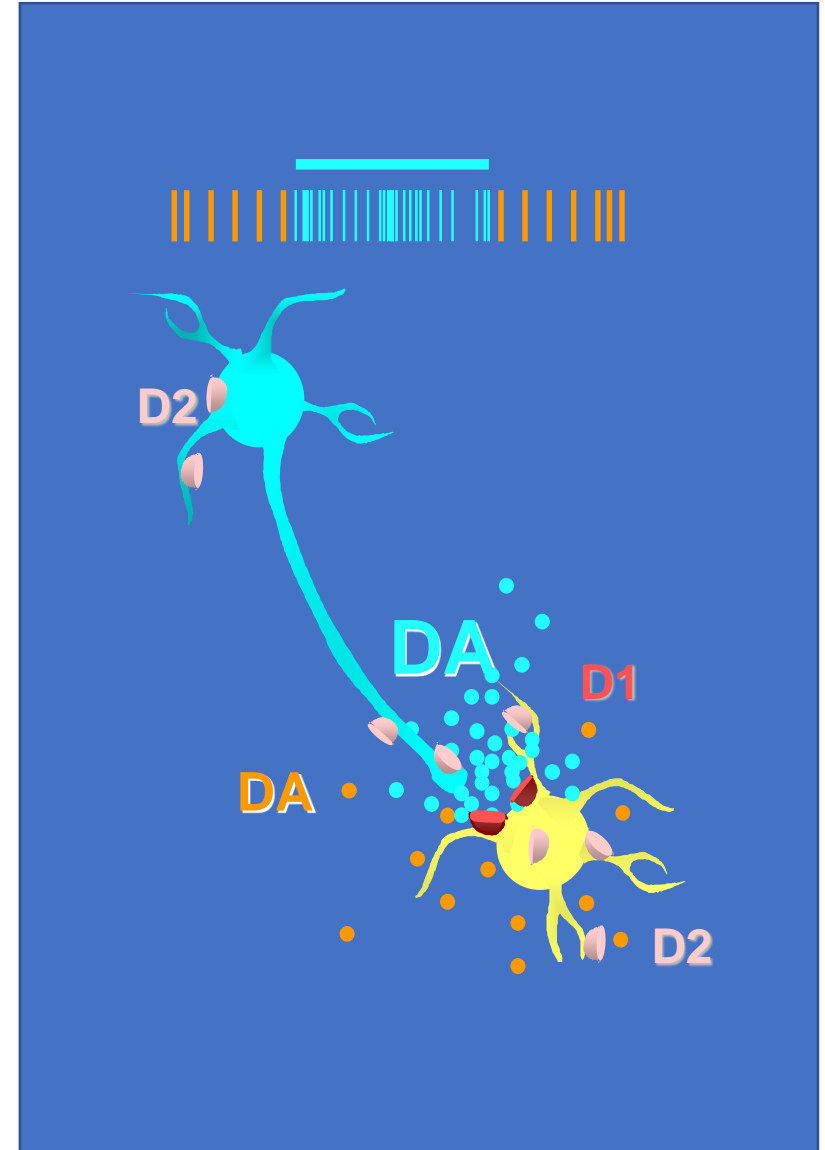
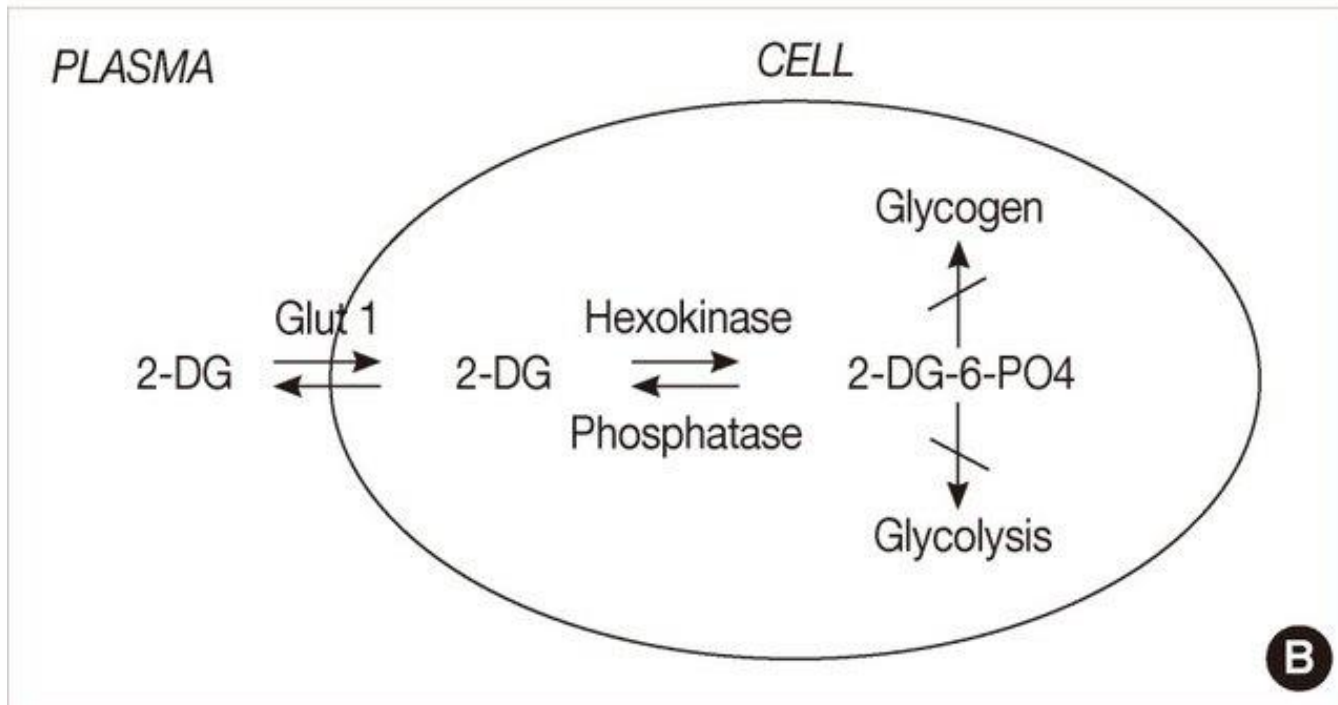
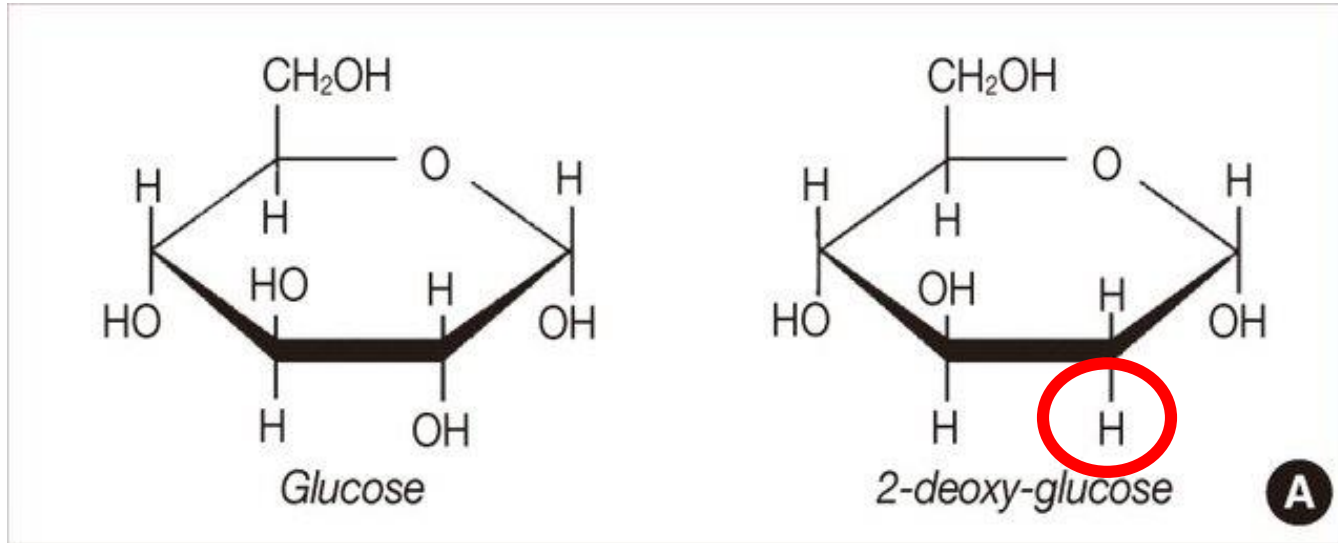
Contrôlable

...

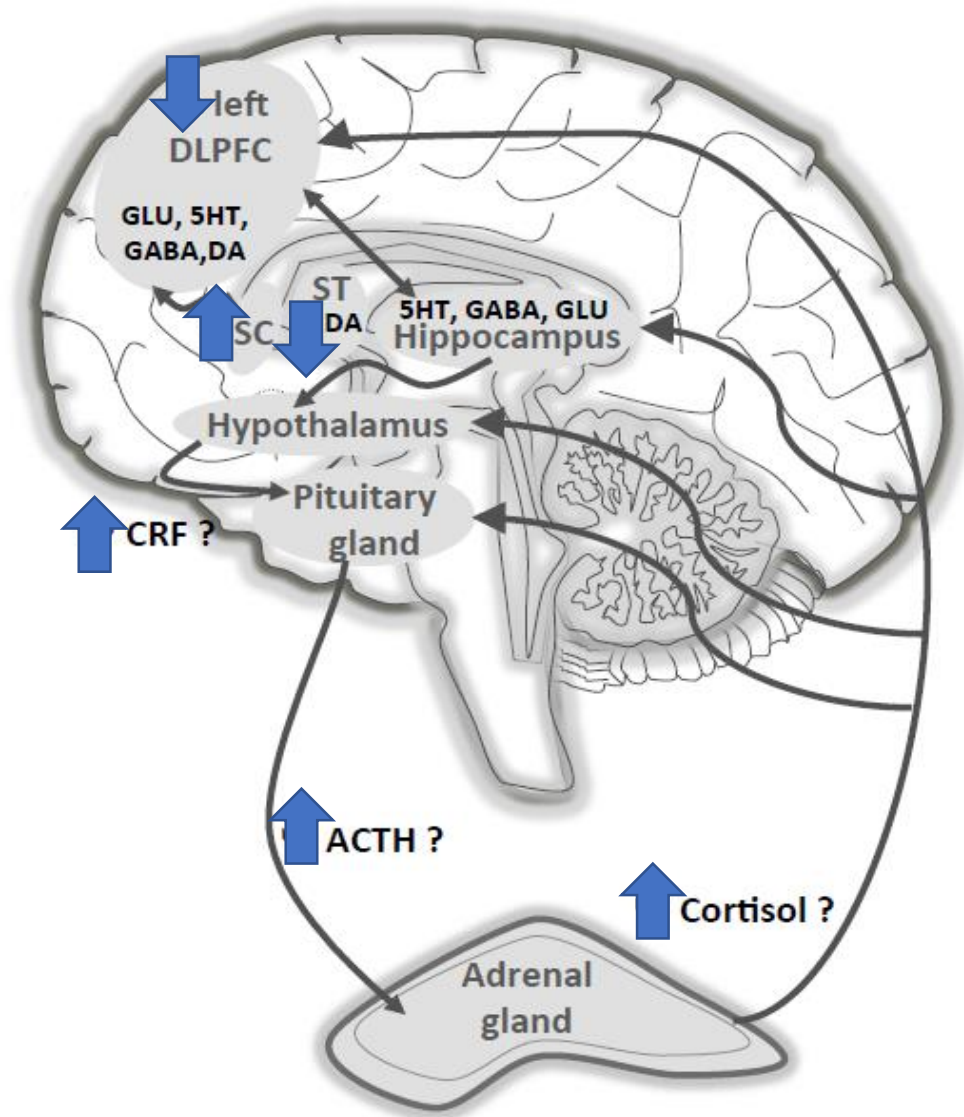


Le stress métabolique !

Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré



Quelle mesure objective?



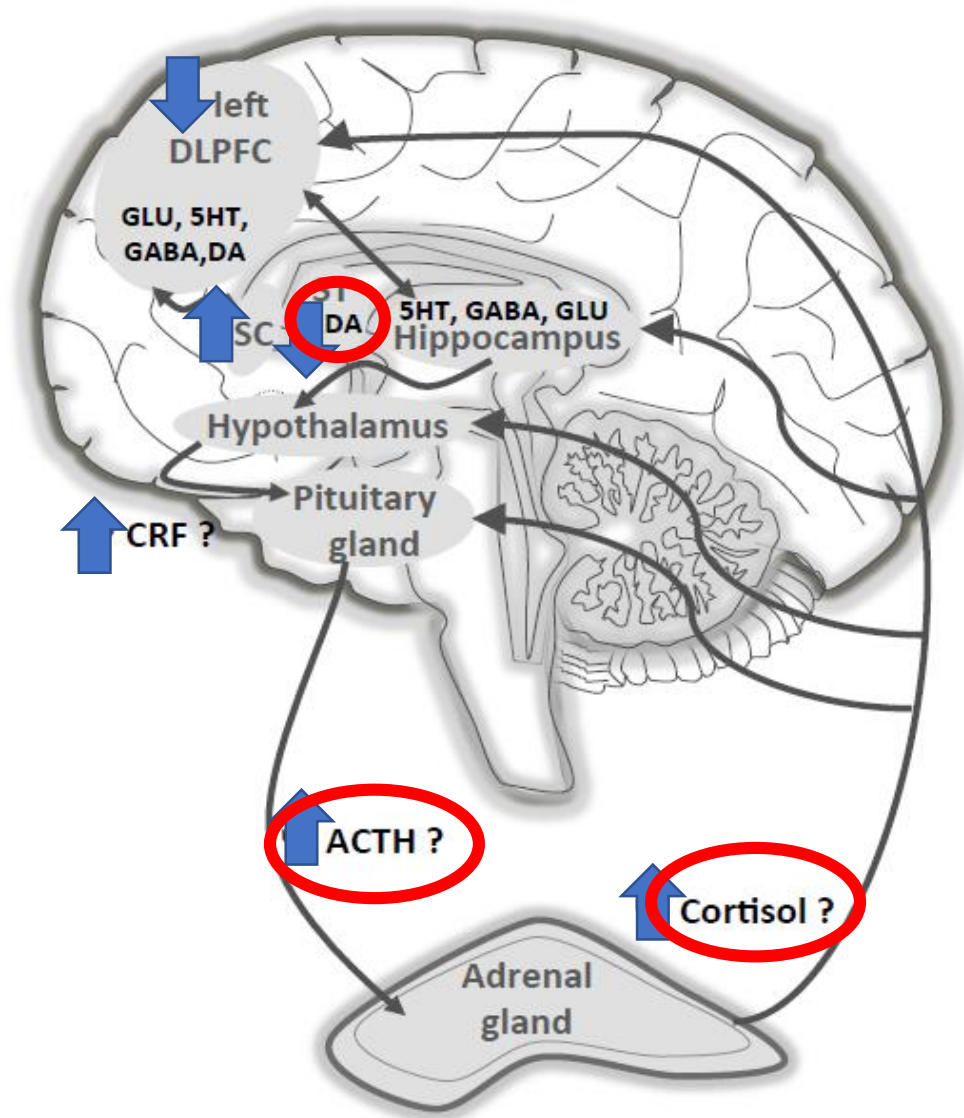
Central :

Dopamine (DA)
Sérotonine (5HT)
GABA / Glu

Périphérique :

hypothalo-hypophyso-surrénalien
ACTH
Cortisol
Hypothaloma- sympatico-adrenergique
Adrenaline
Noradrenaline

Quelle mesure objective?



Central :

Dopamine (DA) -> HVA (sang)

Sérotonine (5HT) -> 5HIAA (sang)

GABA / Glu

Périphérique :

hypothalo-hypophyso-surrénalien

ACTH (sang)

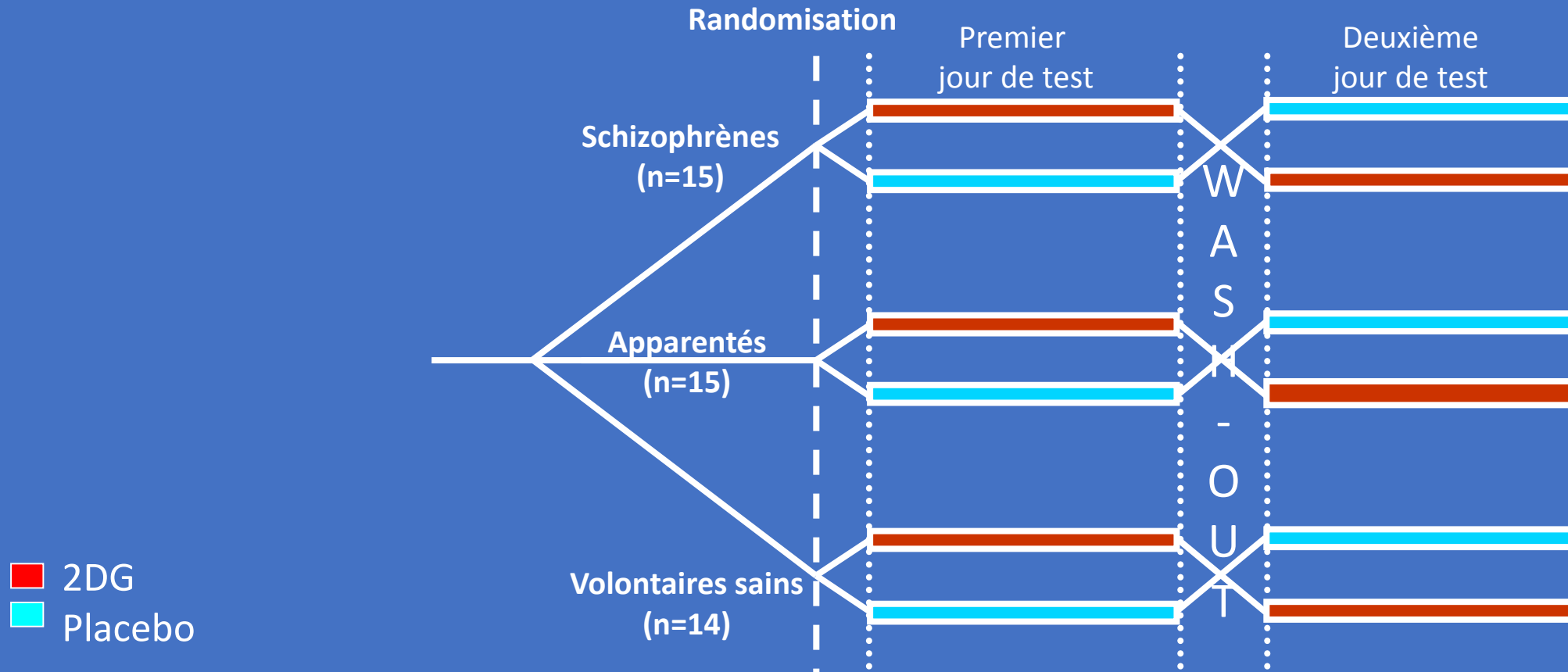
Cortisol (sang, salive)

Hypothaloma- sympatico-adrenergique

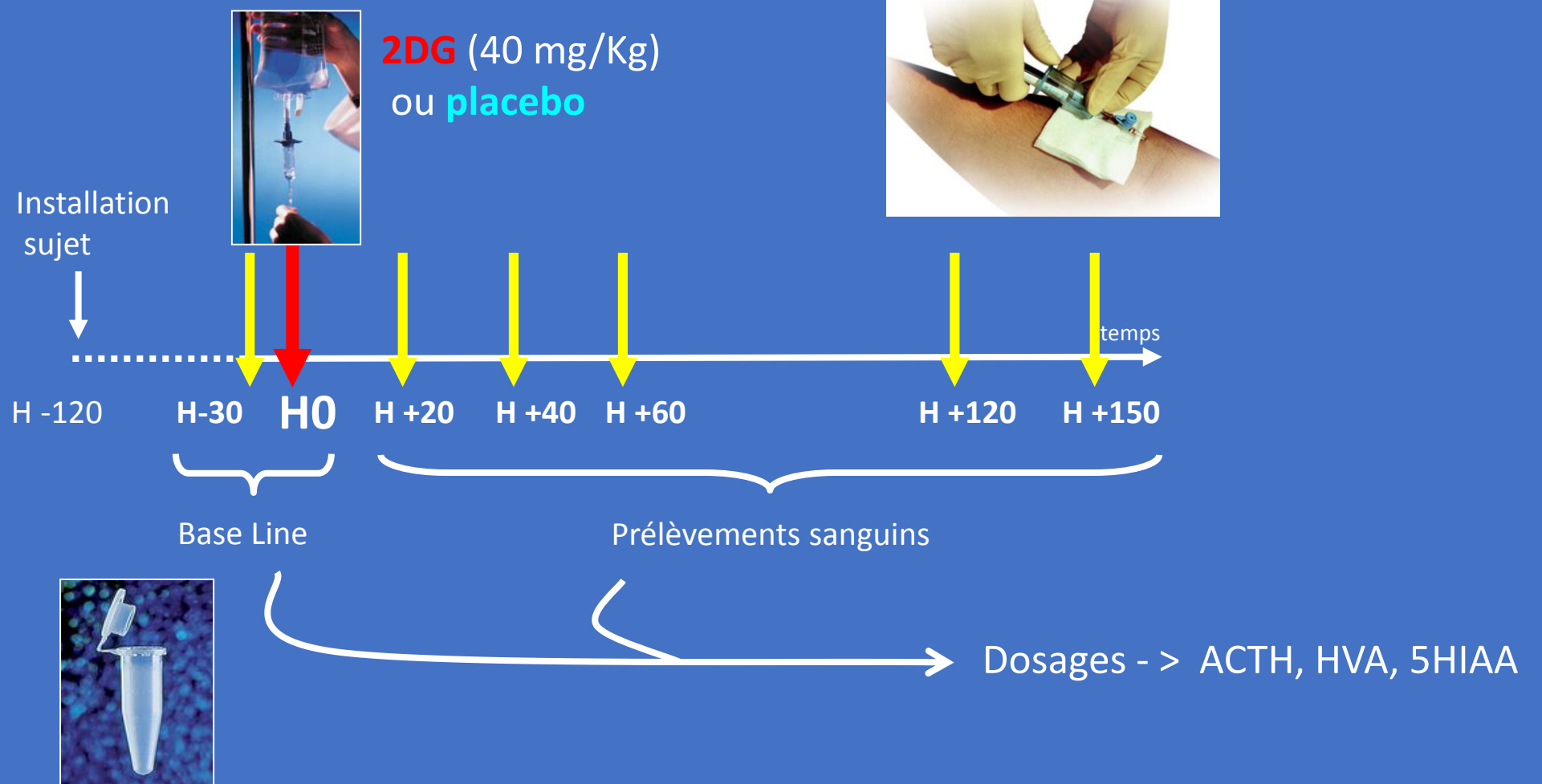
Adrenaline

Noradrenaline

Etude **croisée**, randomisée, en double aveugle ; chaque sujet est son propre témoin

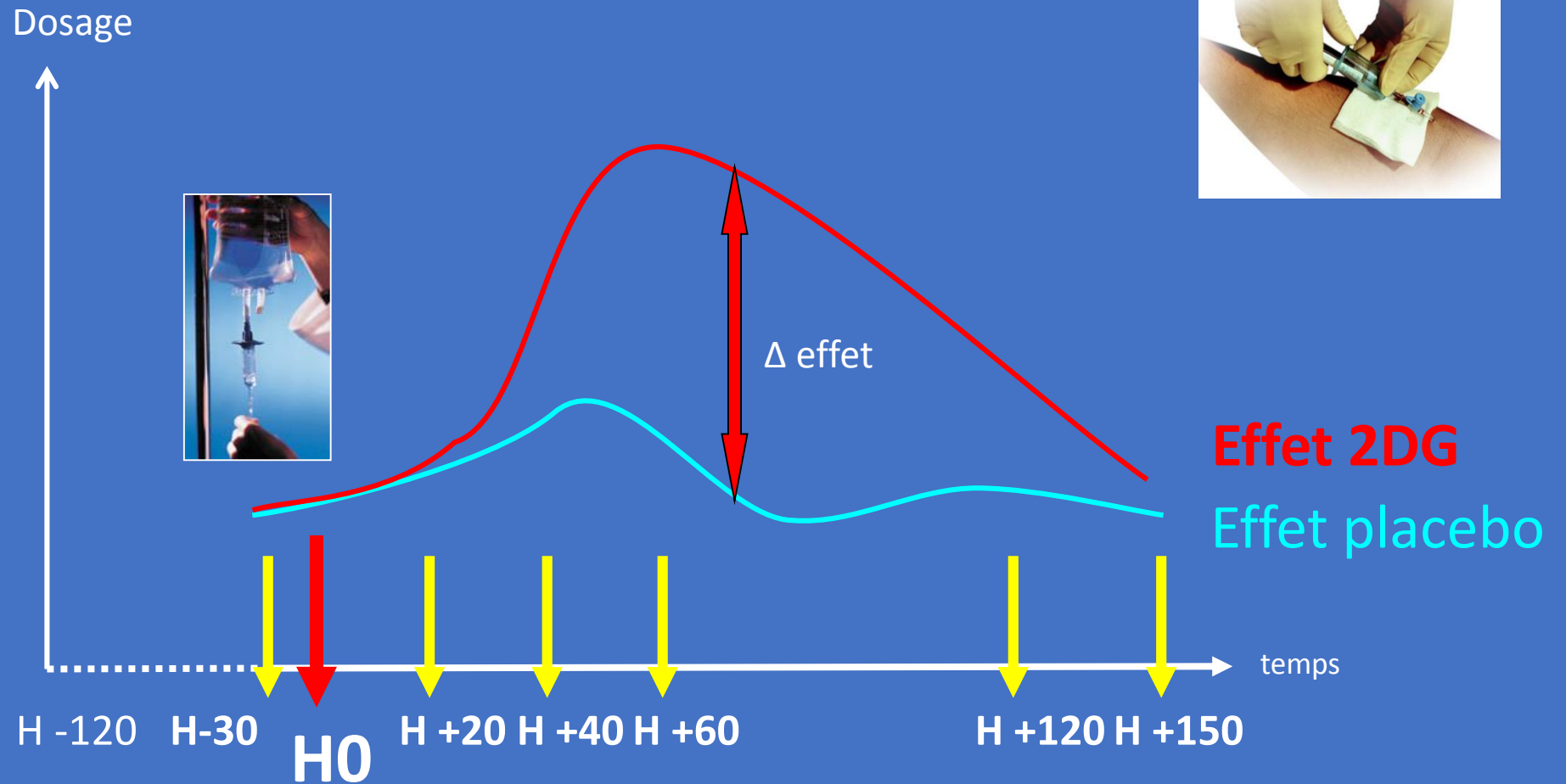


Méthode



Arrivée des sujets la veille, repas standardisé, etc.

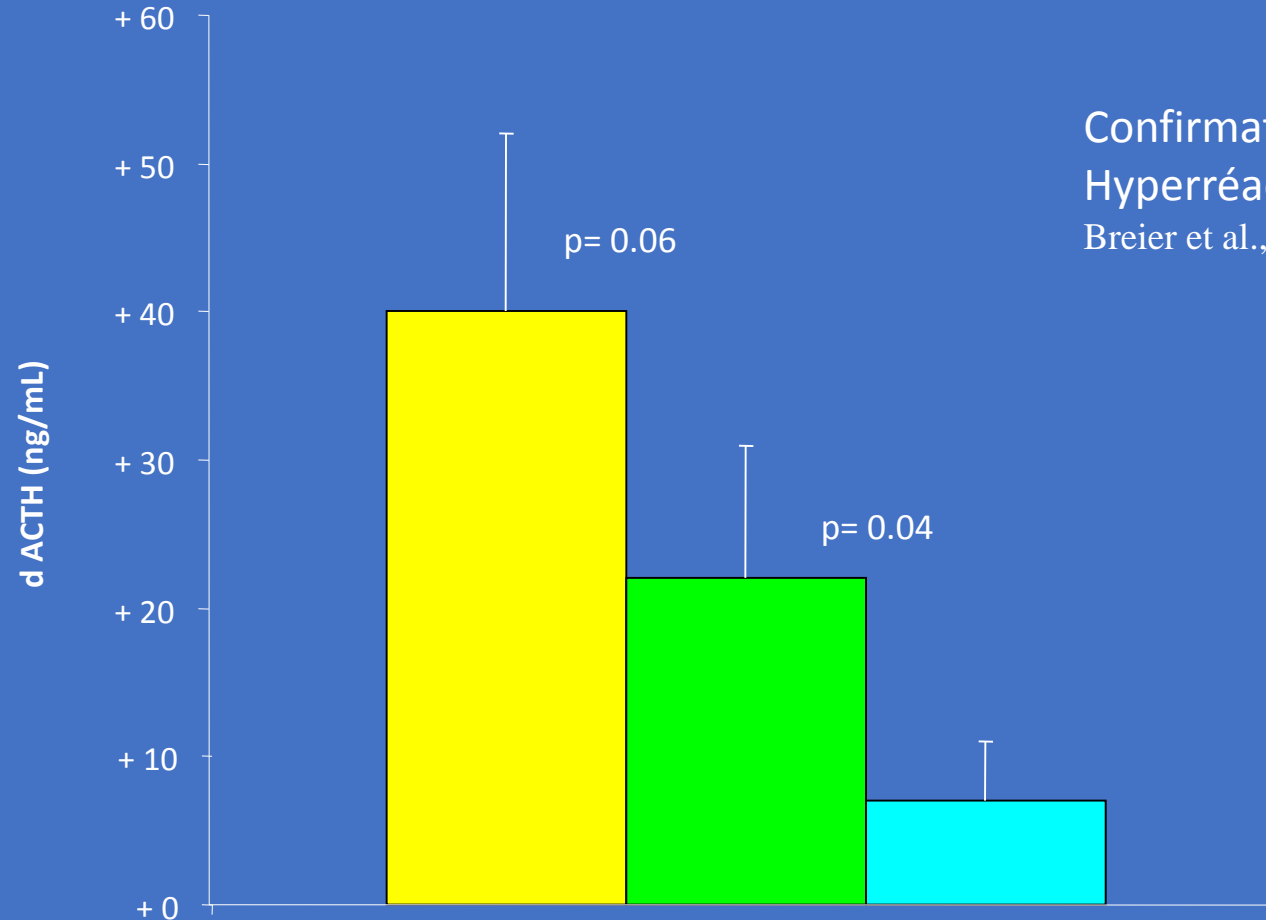
Méthode



Mesure des Δ pour chaque variable, pour chaque participants (n=44)

Résultats - ACTH

La réponse de l'axe corticotrope (ACTH) au stress pourrait être un marqueur biologique de vulnérabilité.

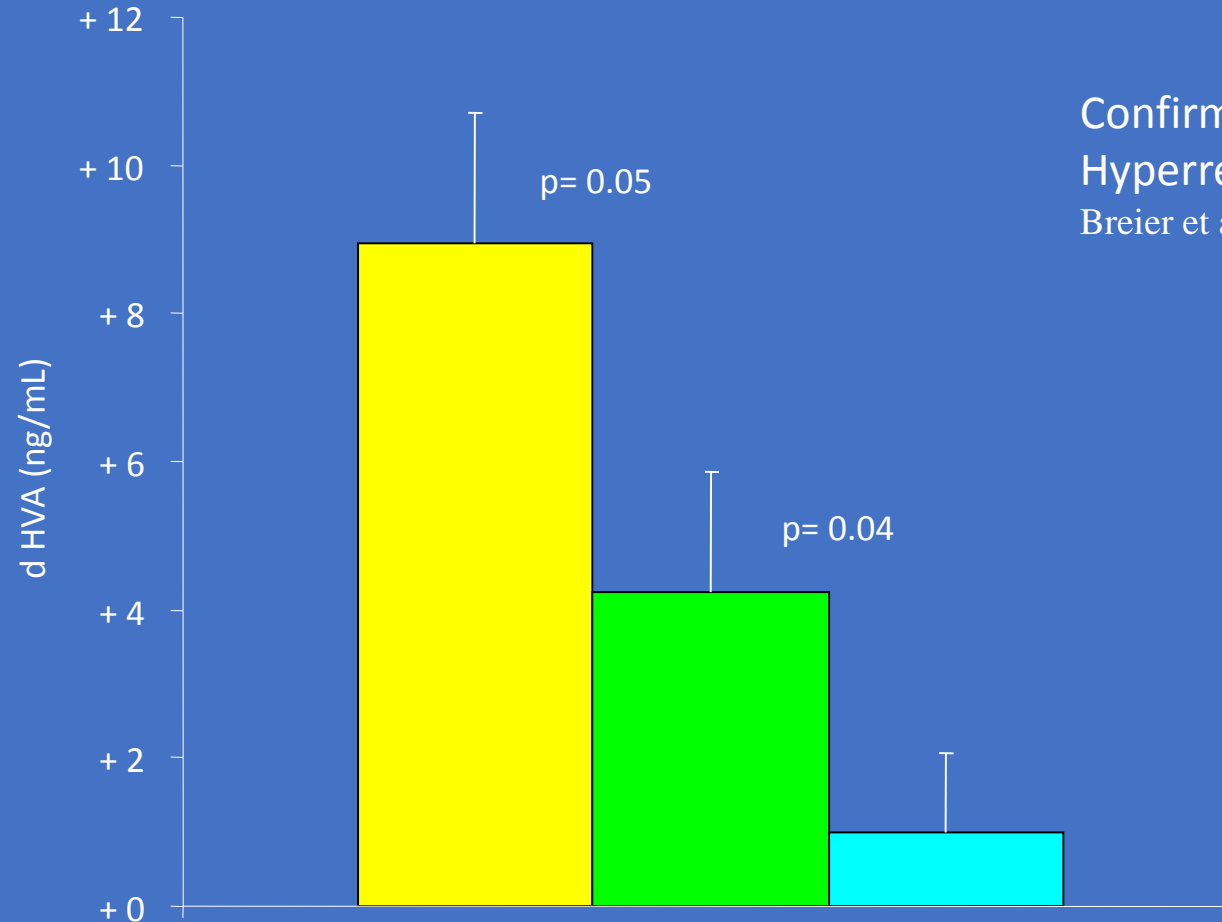


Schizophrènes
Vulnérables
Contrôles



Résultats – dopamine (HVA)

La réponse dopaminergique au stress pourrait être un marqueur biologique de vulnérabilité à la schizophrénie.



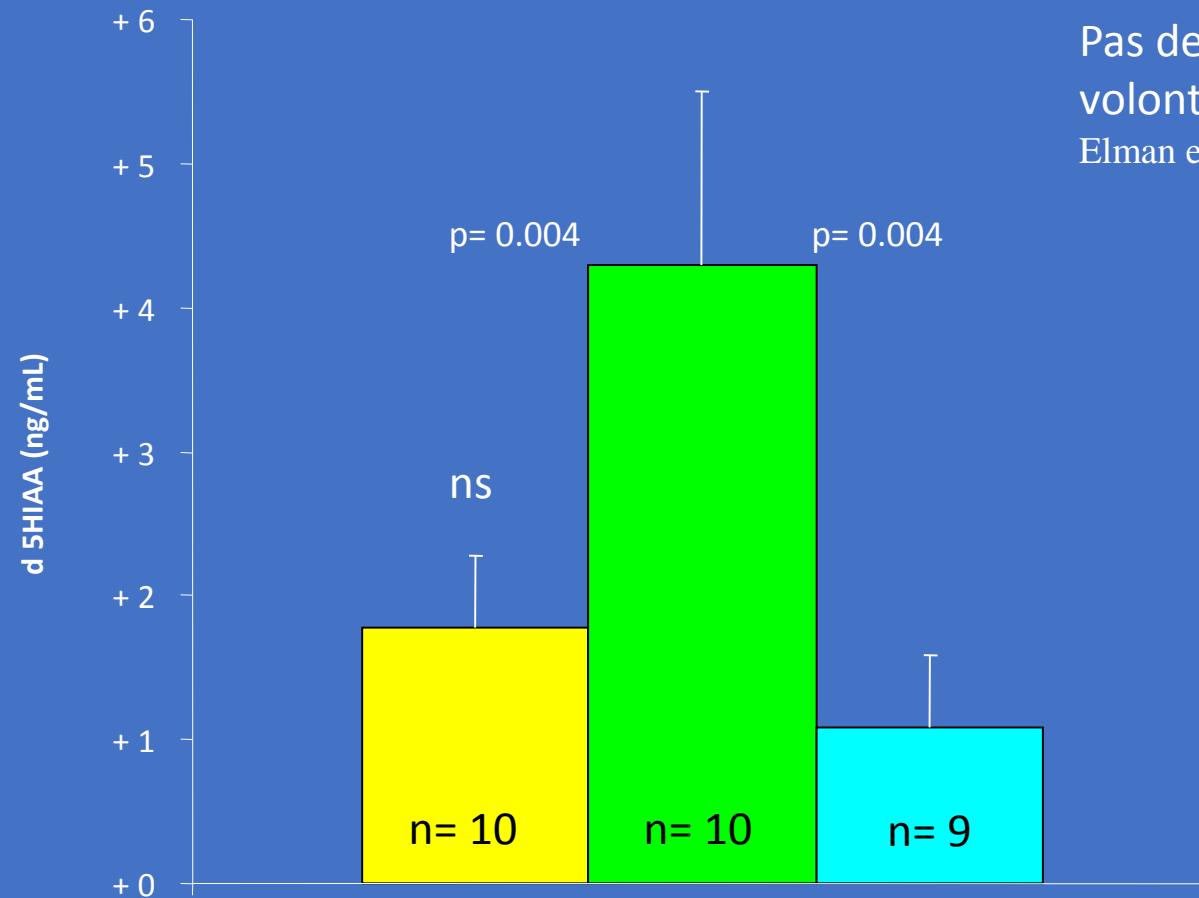
Confirmation des données de la littérature, Hyperréactivité DA chez les patients, Breier et al., 1993 ; Marcelis et al., 2004

Schizophrènes
Vulnérables
Contrôles



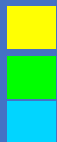
Résultats – sérotonine (5HIAA)

La réponse sérotoninergique au stress pourrait être un facteur protecteur.



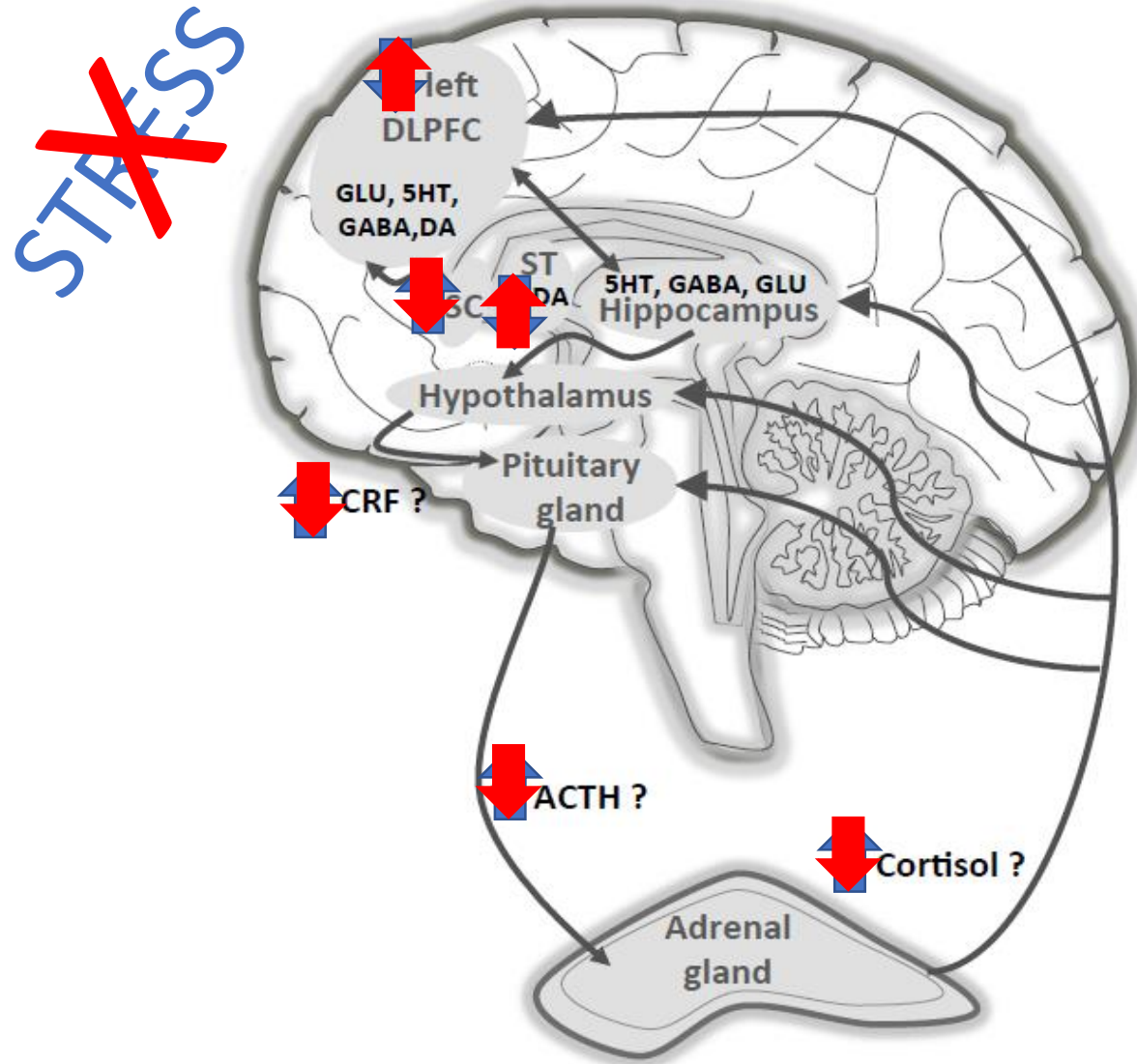
Pas de différences entre les patients et les volontaires sains,
Elman et al., 2003

Schizophrènes
Vulnérables
Contrôles

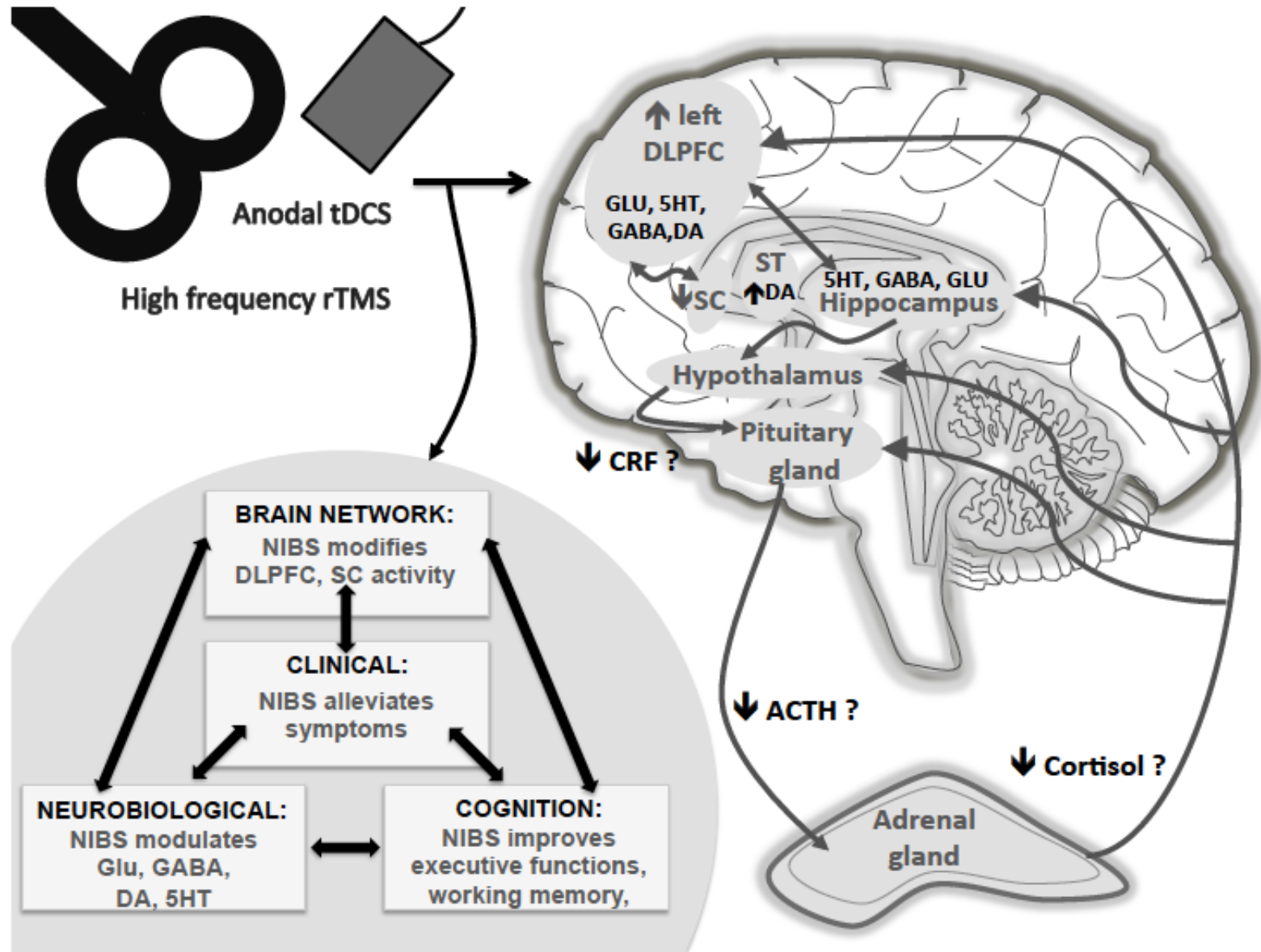


Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré

Comment modifier cette réponse au stress ?

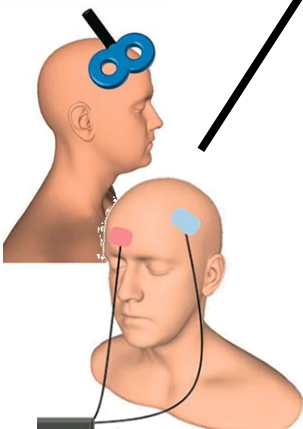


Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré



Stimuler le DLPFC avec les stimulations cérébrales transcrâniennes non invasives ?

DE MULTIPLES APPLICATIONS EN PSYCHIATRIE



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

European Psychiatry 62 (2019) 38–44

Contents lists available at ScienceDirect

European Psychiatry

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS

Contents lists available at ScienceDirect


European Psychiatry

journal homepage: <http://www.europsy-journal.com>

Orig
The
Ma
The
Jero
Aur
Cor
Trans
comp
Rémy
Jerome

Original article

Received: 10/01/2012
Accepted: 10/01/2012
Published: 10/01/2012

A single session of repetitive transcranial magnetic stimulation of the 

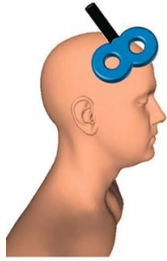
ARTICLES | July 01, 2012

Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia

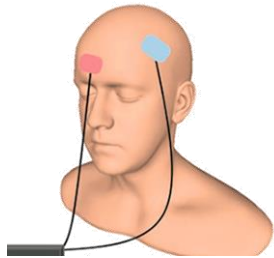
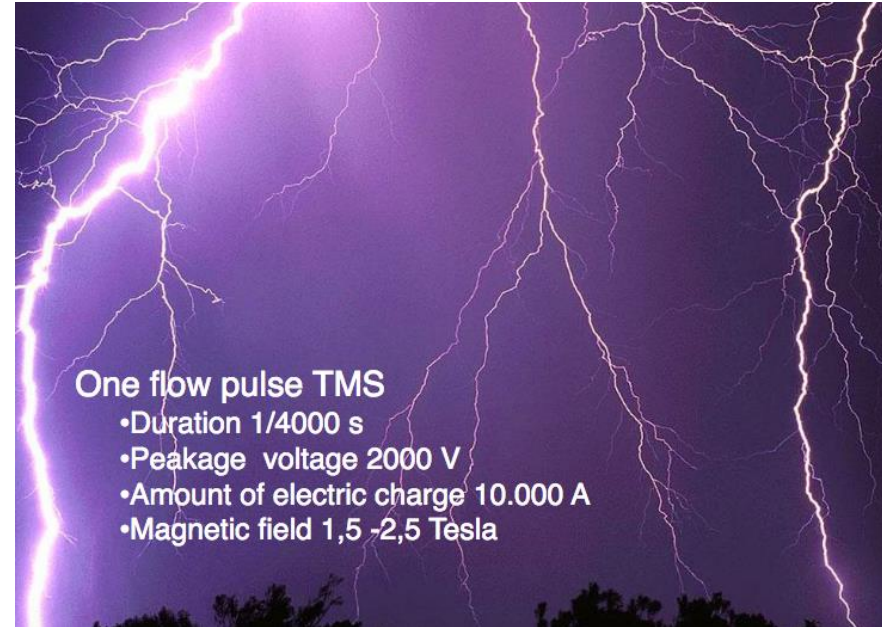
Jerome Brunelin, Ph.D.; Marine Mondino, M.Sc.; Leila Gassab, M.D., Ph.D.; Frederic Haesebaert, M.D.; Lofti Gaha, M.D., Ph.D.; Marie-Françoise Suaud-Chagny, Ph.D.; Mohamed Saoud, M.D., Ph.D.; Anwar Mechri, M.D., Ph.D.; Emmanuel Poulet, M.D., Ph.D.

Am J Psychiatry 2012;169:719-724. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11071091

Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré



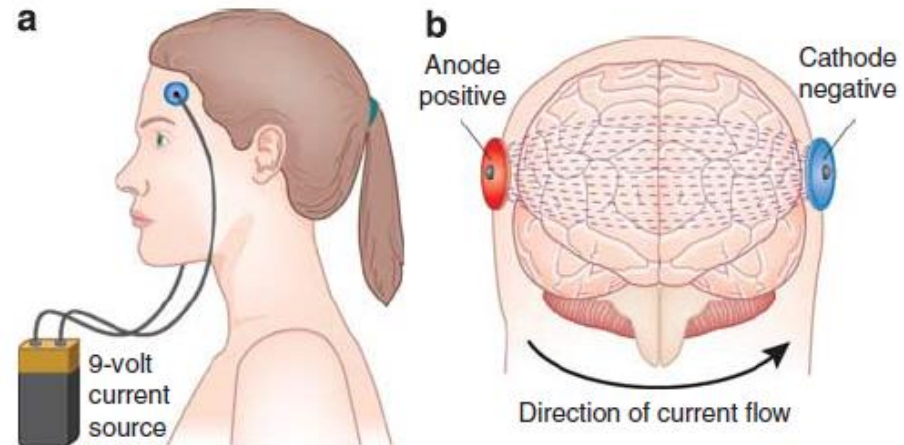
rTMS



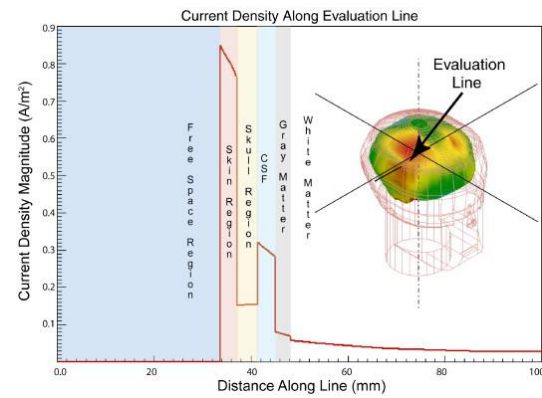
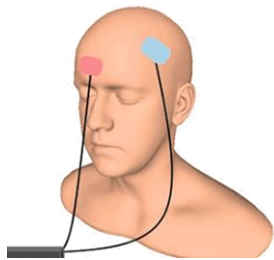
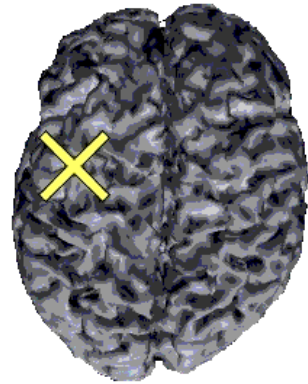
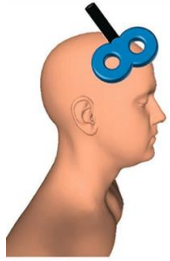
tDCS

Weak DC current

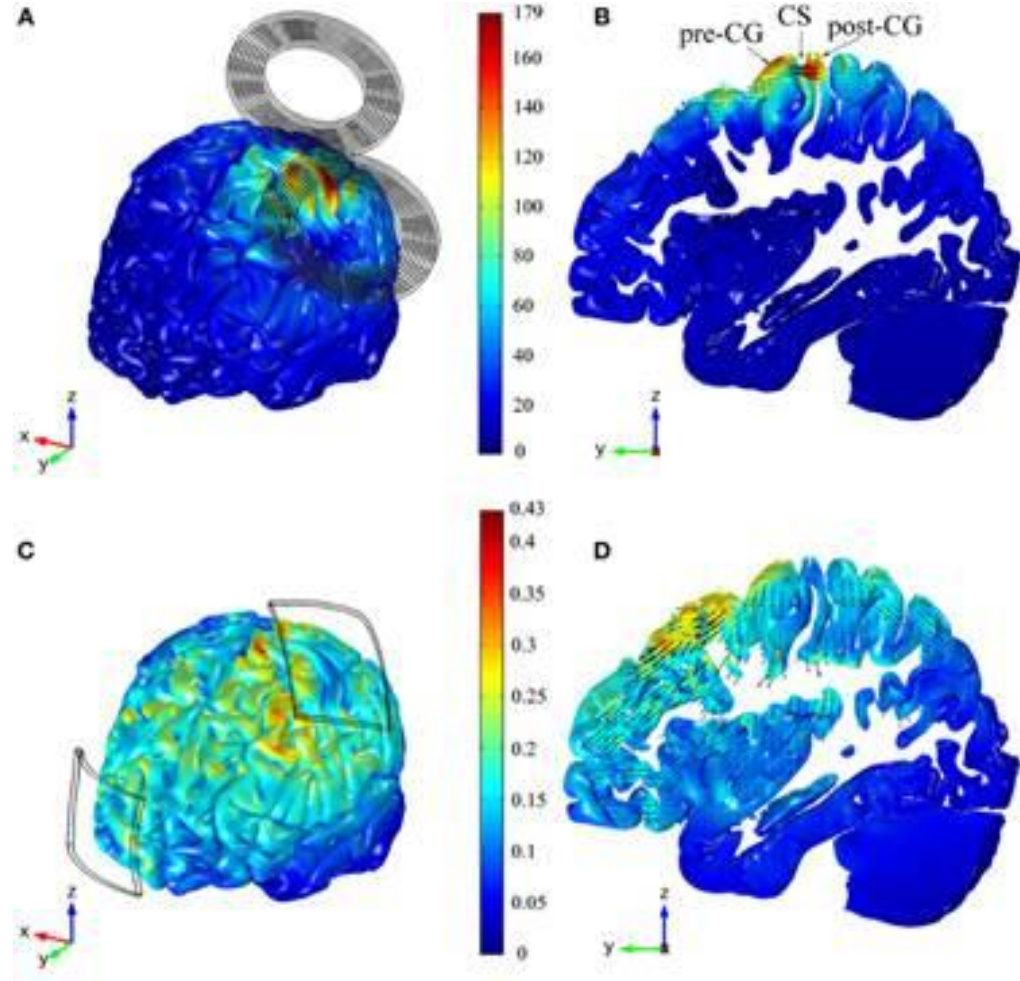
20 min, 2 mA



Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré

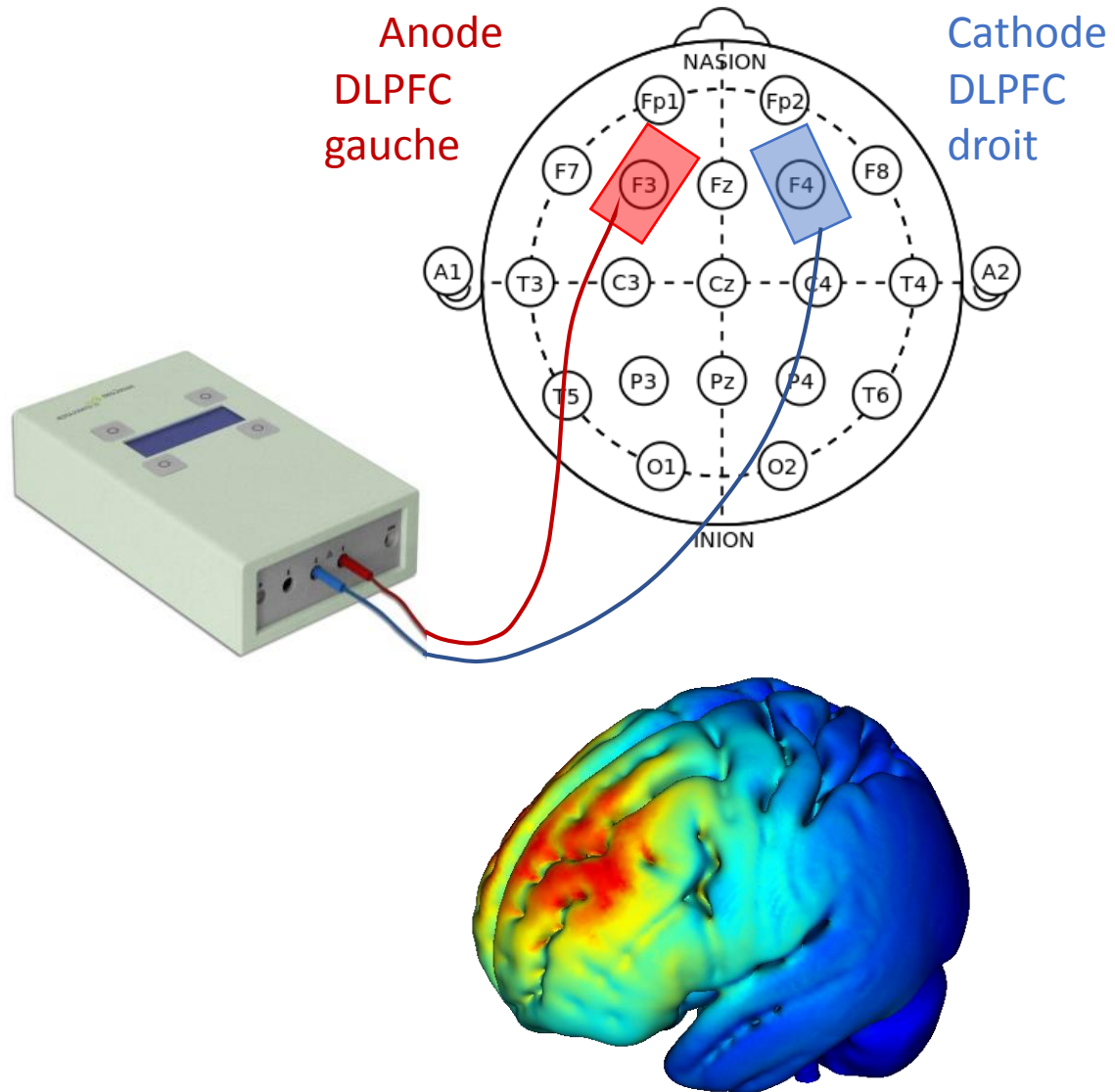


Electric field (V/m)

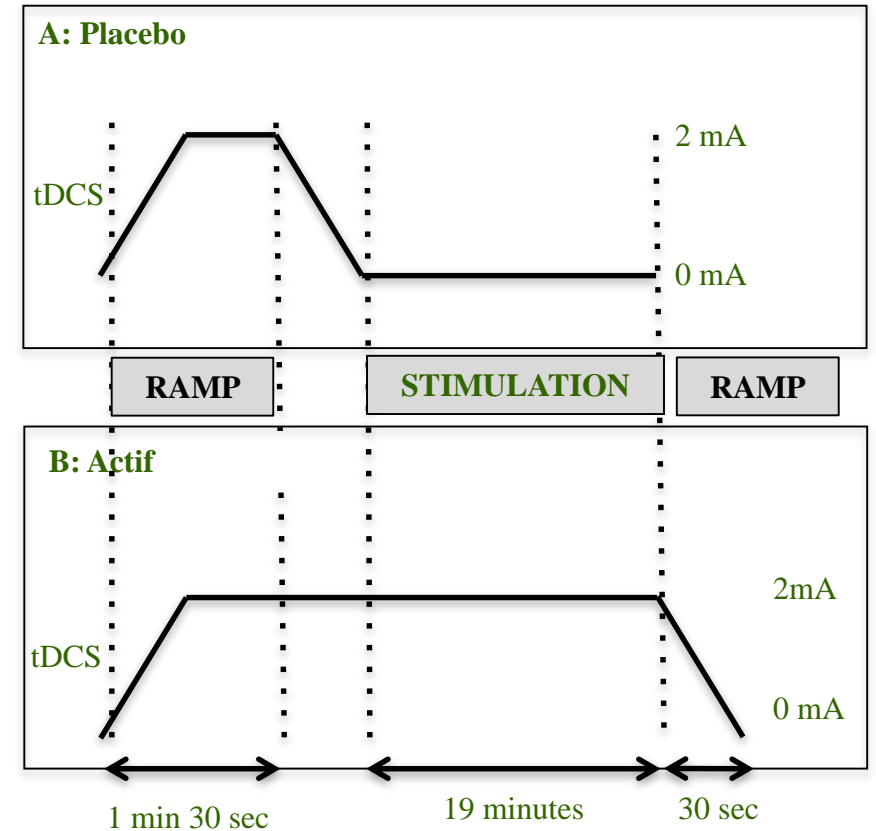


Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré

tDCS bifrontale

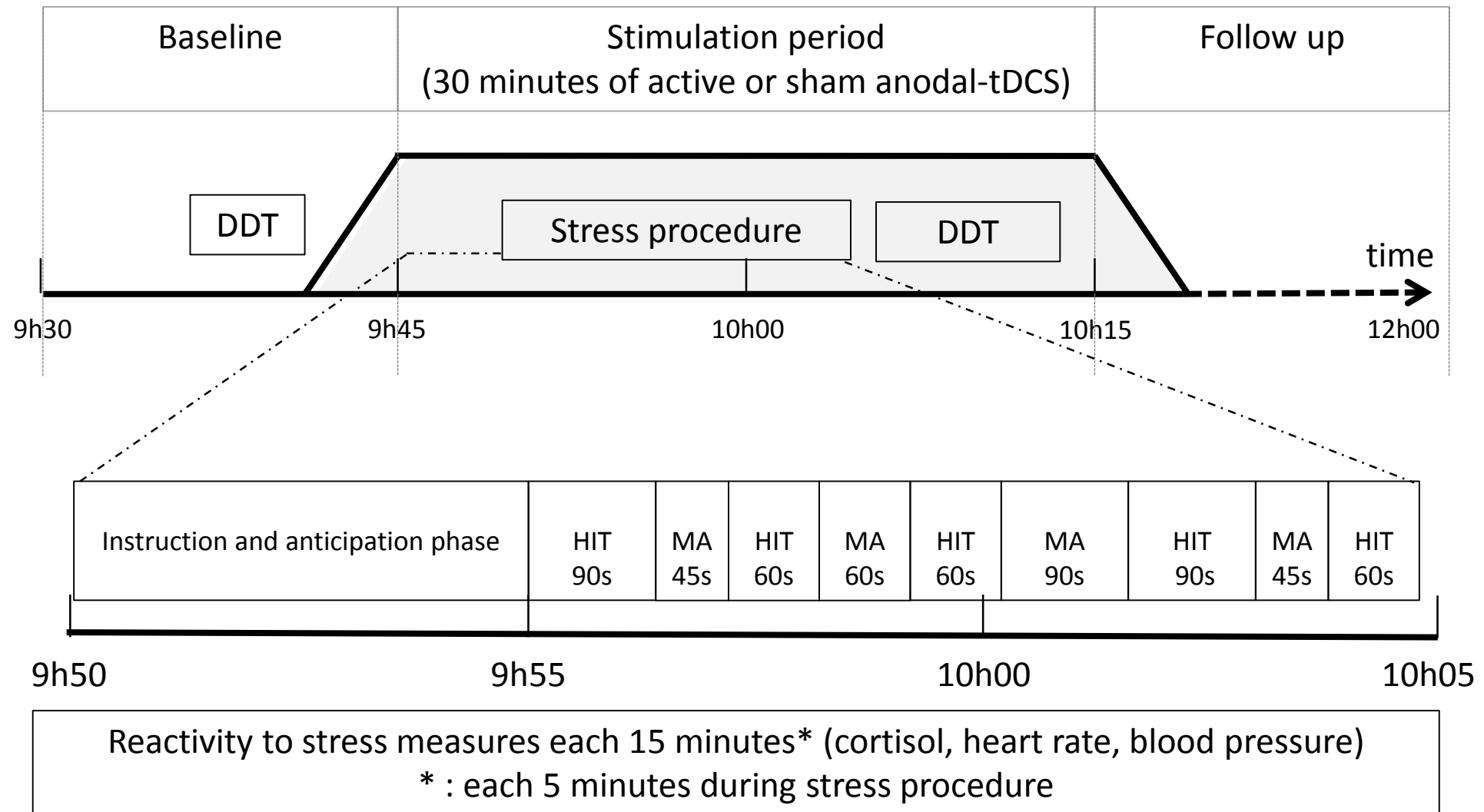


Étude versus placebo



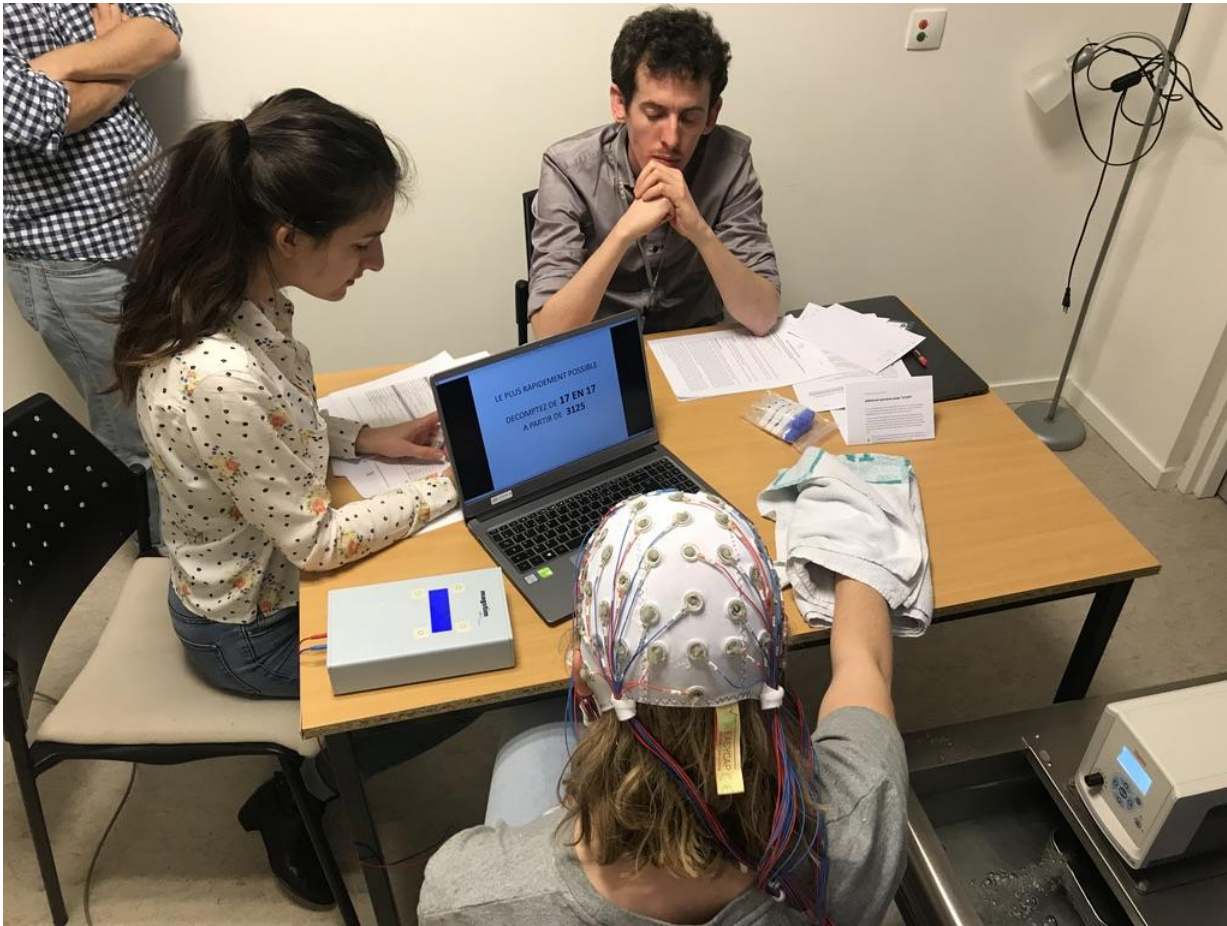
Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré

Maastricht Acute Stress Test – Smeets et al, 2012



DDT: Delay Discounting task; HIT: Hand immersion trial in water 8°C; MA: mental arithmetic; s: seconds

Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré



EFFETS Biologique et cognitif

Cortisol salivaire ,



Appétit pour la récompense ,
(dopamine)

Vous préférez recevoir ?

38 €

300 €

Tout de suite ou Dans 2 mois



Résultats – volontaires sains (cortisol)

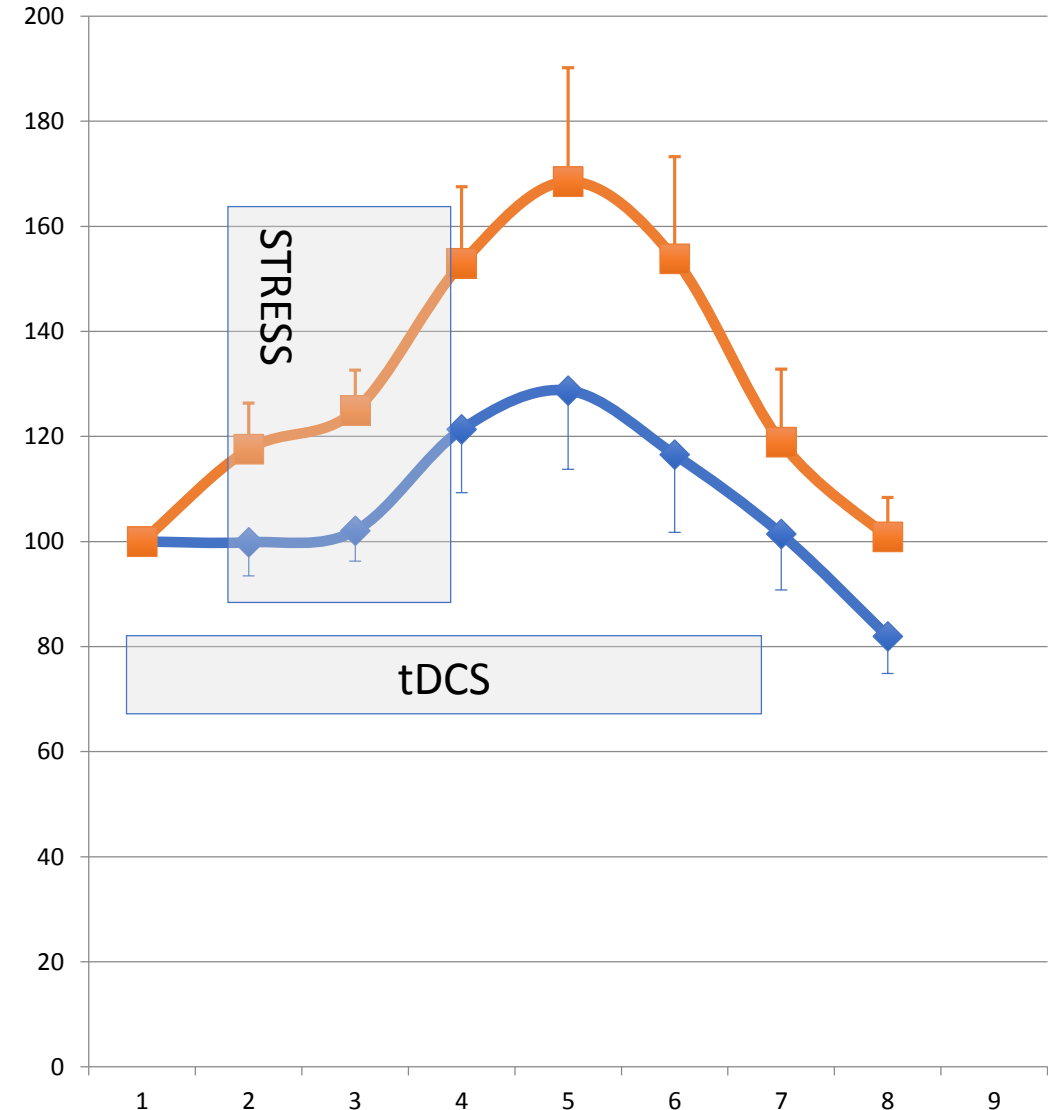
- STRESS + tDCS placebo

=> augmentation cortisol (+160%)

- STRESS + tDCS ACTIVE

=> prévention de la libération de cortisol (diminue la réactivité)

- STRESS + tDCS placebo
- STRESS + tDCS ACTIVE



Résultats – volontaires sains (cognition, DA)

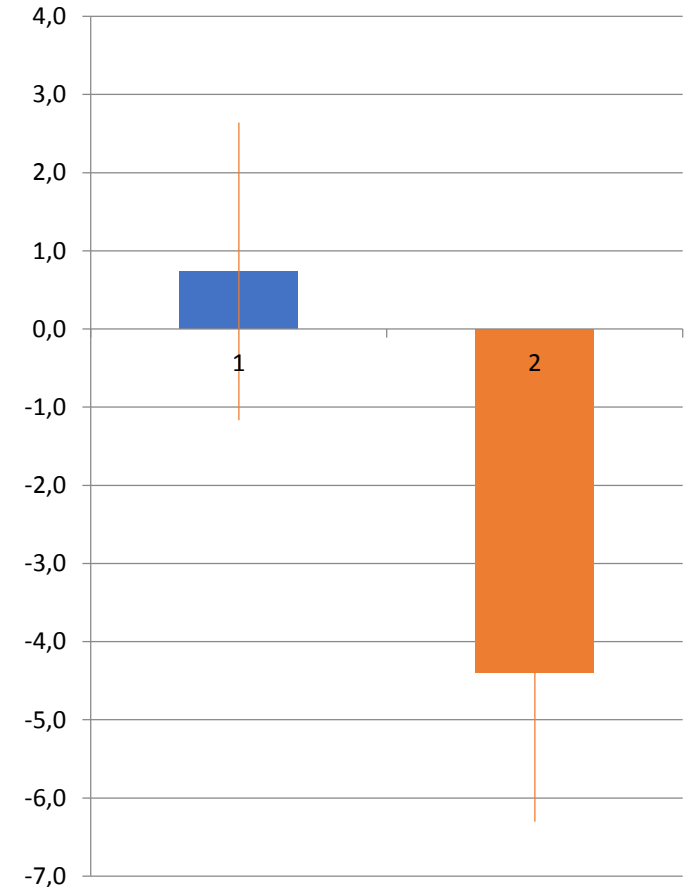
- STRESS + tDCS placebo

=> diminue l'appétit pour la récompense
(-4% choix immédiat)

- STRESS + tDCS ACTIVE

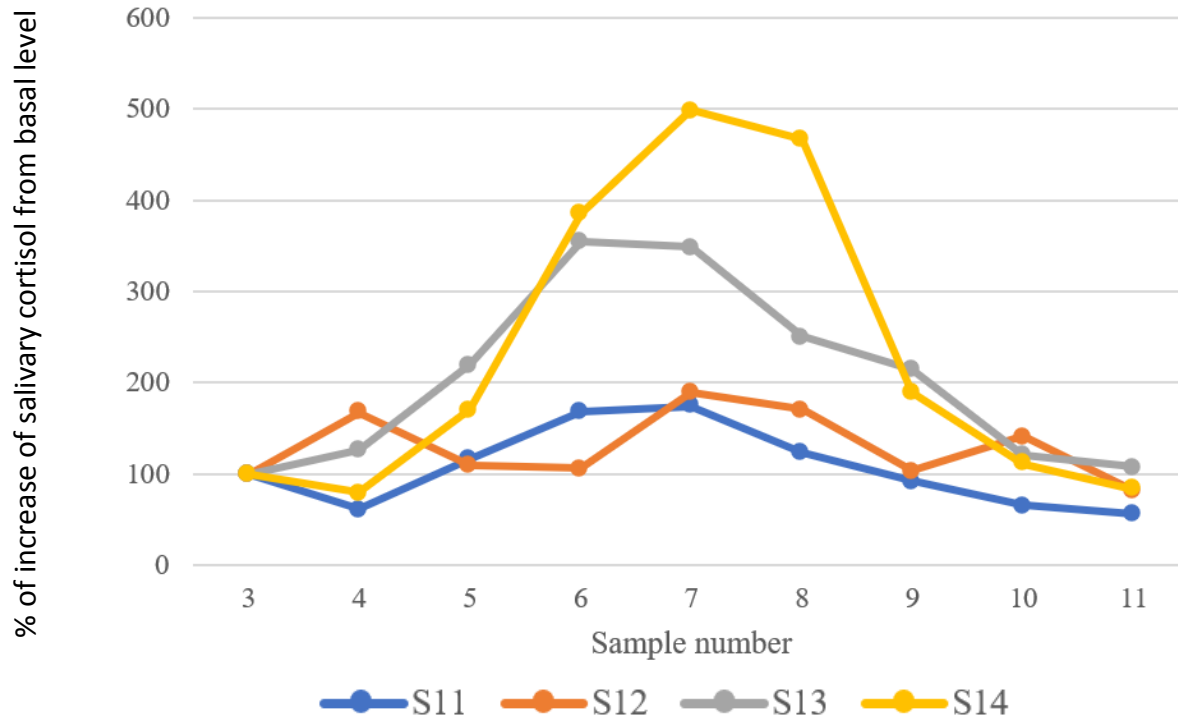
⇒ prévient l'effet délétère du stress
(pas d'effet du stress)

- STRESS + tDCS placebo
- STRESS + tDCS ACTIVE



Résultats – apparentés (cortisol)

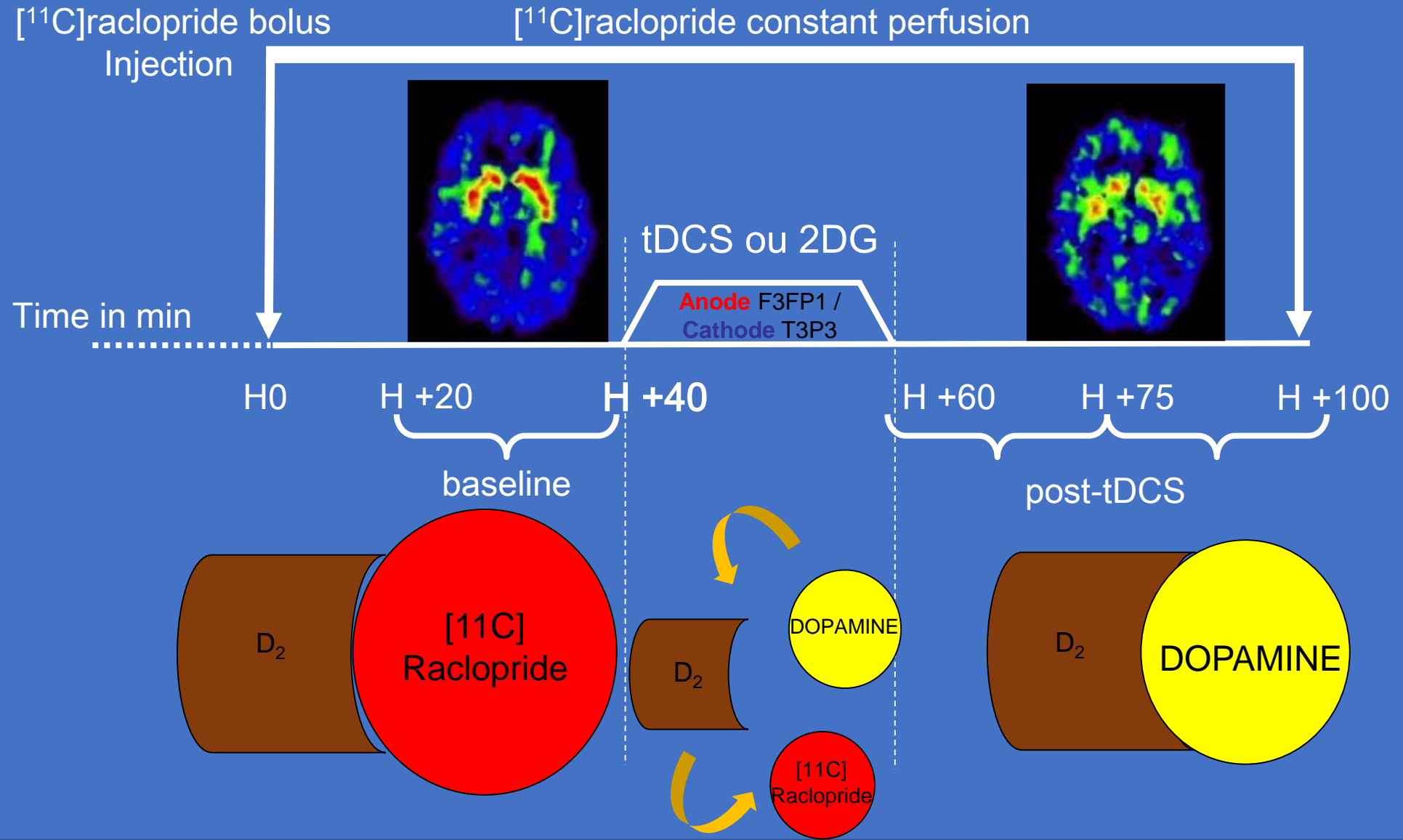
!! étude en cours !!



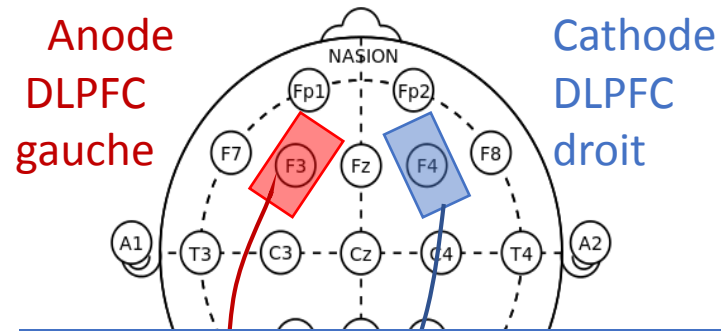
Subjects 11 and 12
augmentation modérée cortisol
(maximum 174.0% et 189.5%).

Subjects 13 and 14
forte augmentation cortisol
(355.2% et 498.5%).

Et la dopamine ?

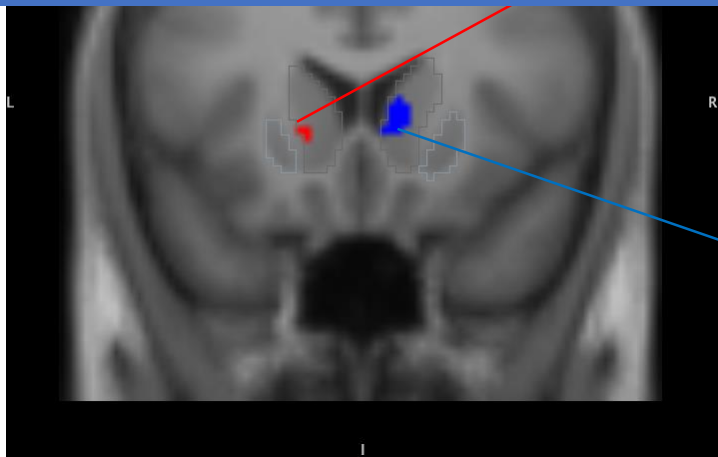


Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré



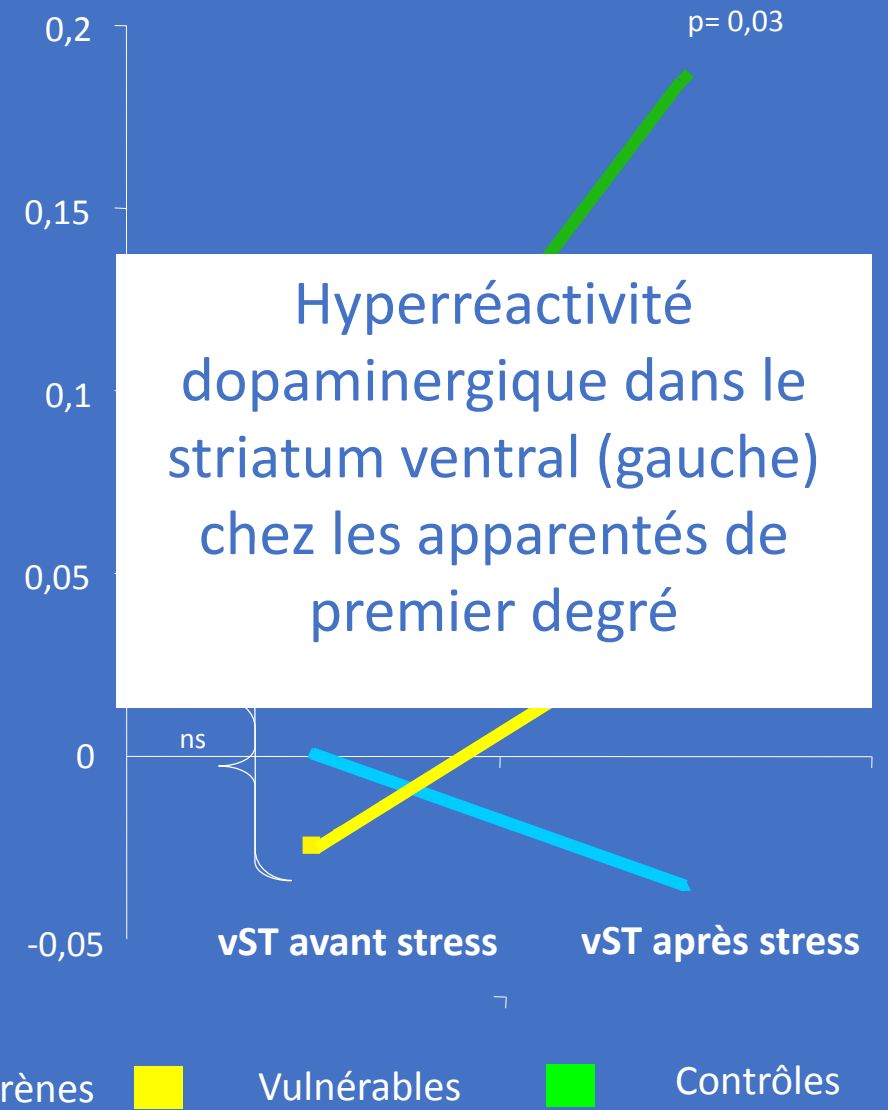
La tDCS frontale peut moduler la transmission dopaminergique (libération dans le striatum ventral droit)

Left caudate

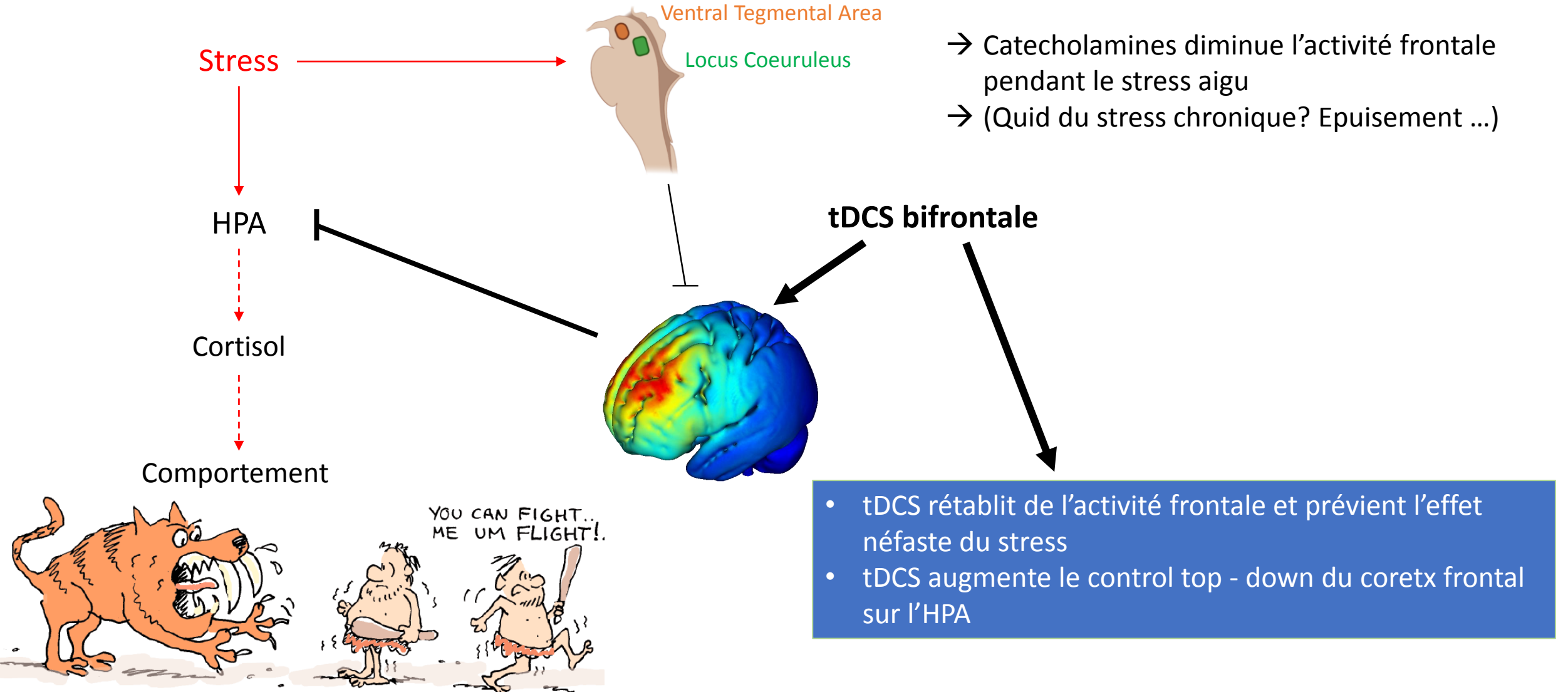


Right caudate *

Executive part



La tDCS sur le cortex frontal peut contribuer à réduire la réactivité au stress





Des Questions?

