



# 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

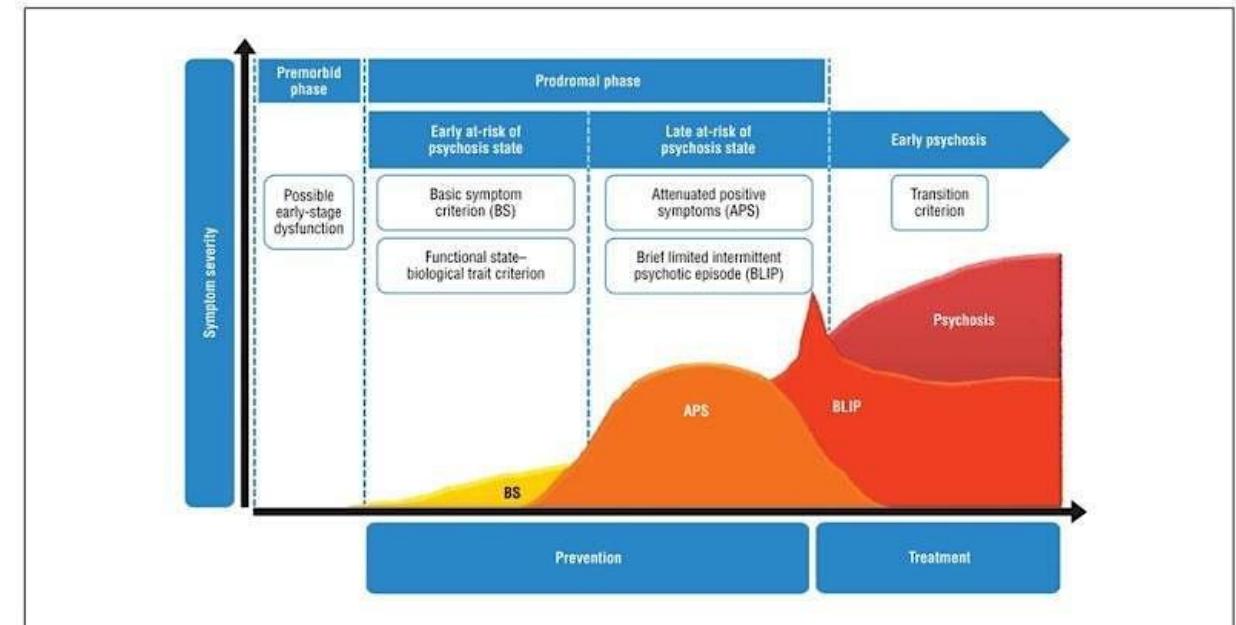


- La schizophrénie : situation où les symptômes psychotiques persistent plus de 6 mois.



# 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 ( $\approx 1$ )

- 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

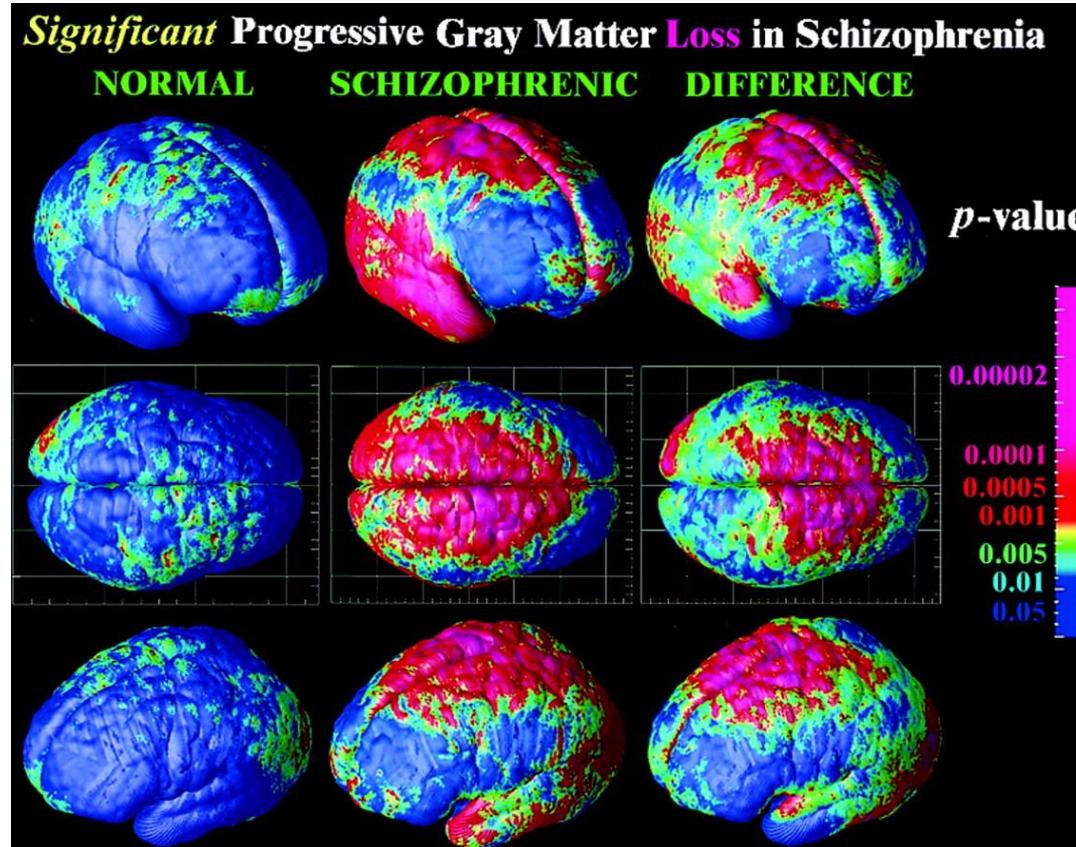
- Entre 15 et 35 ans
- Le plus souvent avant 25 ans

## 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

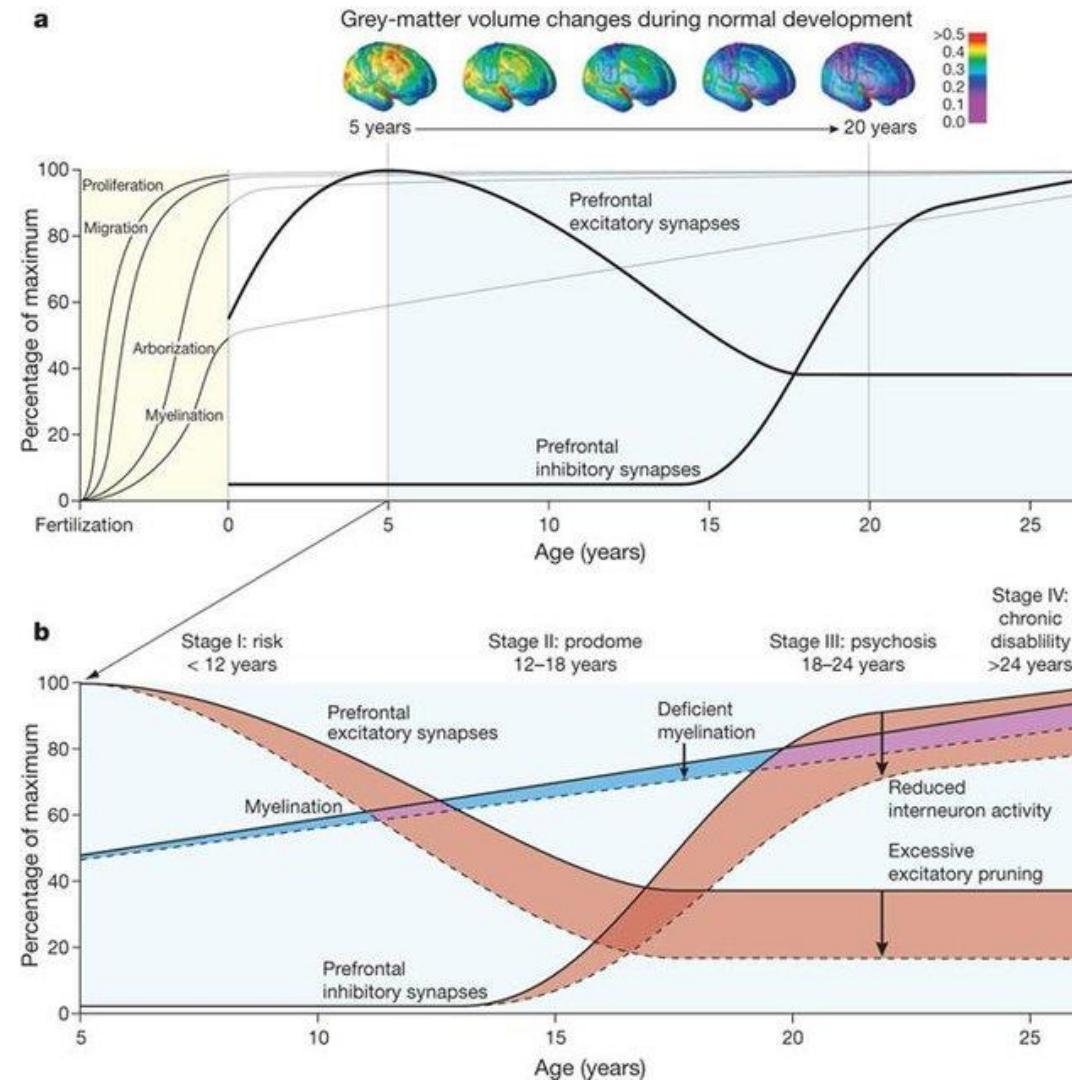
Perte de matière grise en comparaison à la perte normale dans l'adolescence



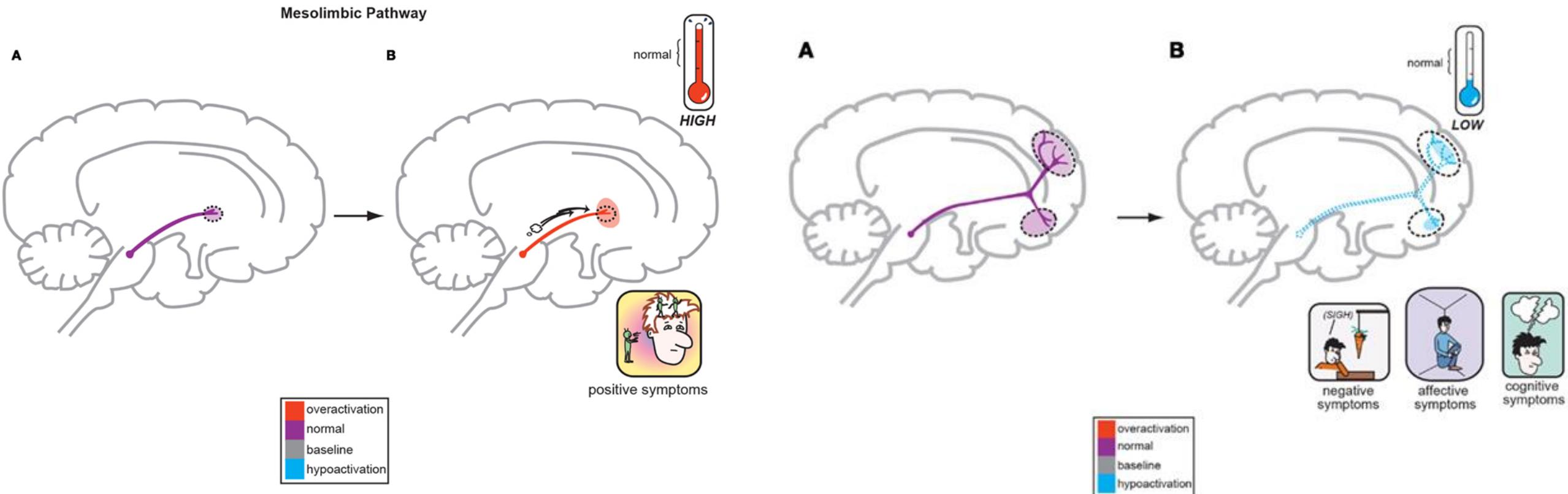
Paul M. Thompson et al. PNAS 2001;98:20:11650-11655

PNAS

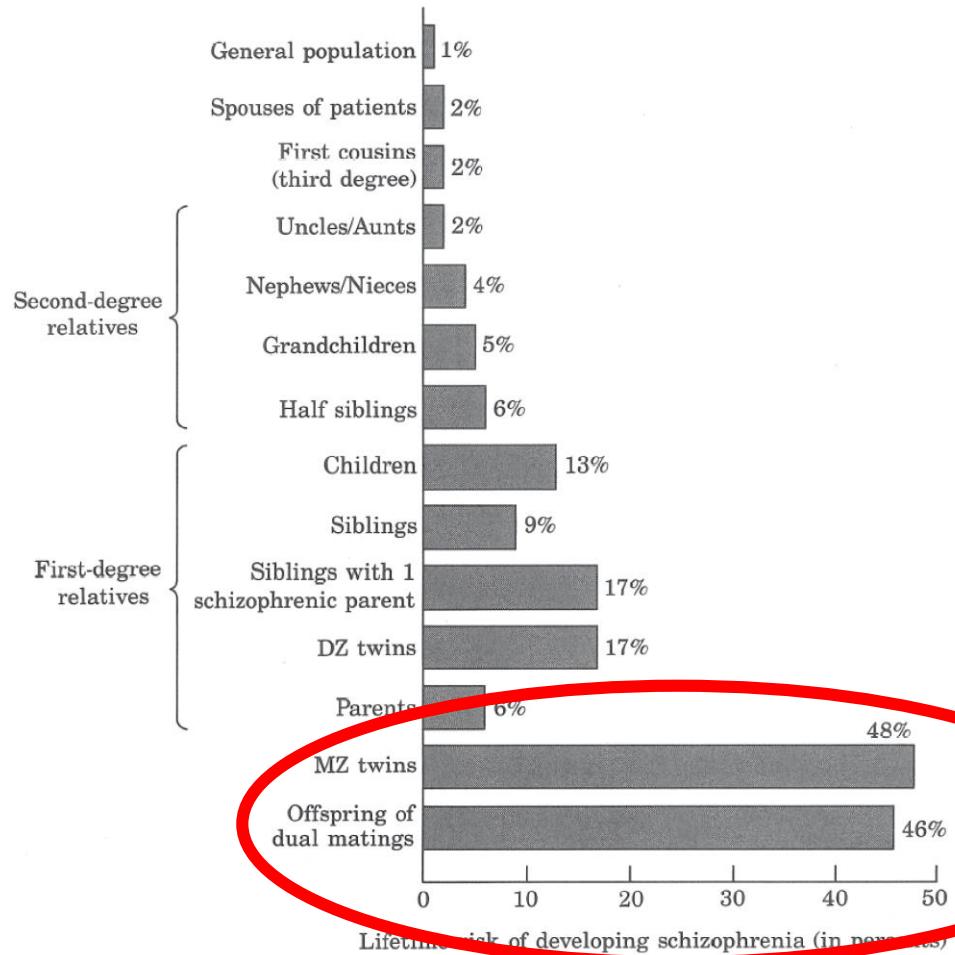
# Un déséquilibre excitation / Inhibition



# Une dysrégulation de la dopamine à l'origine de symptômes



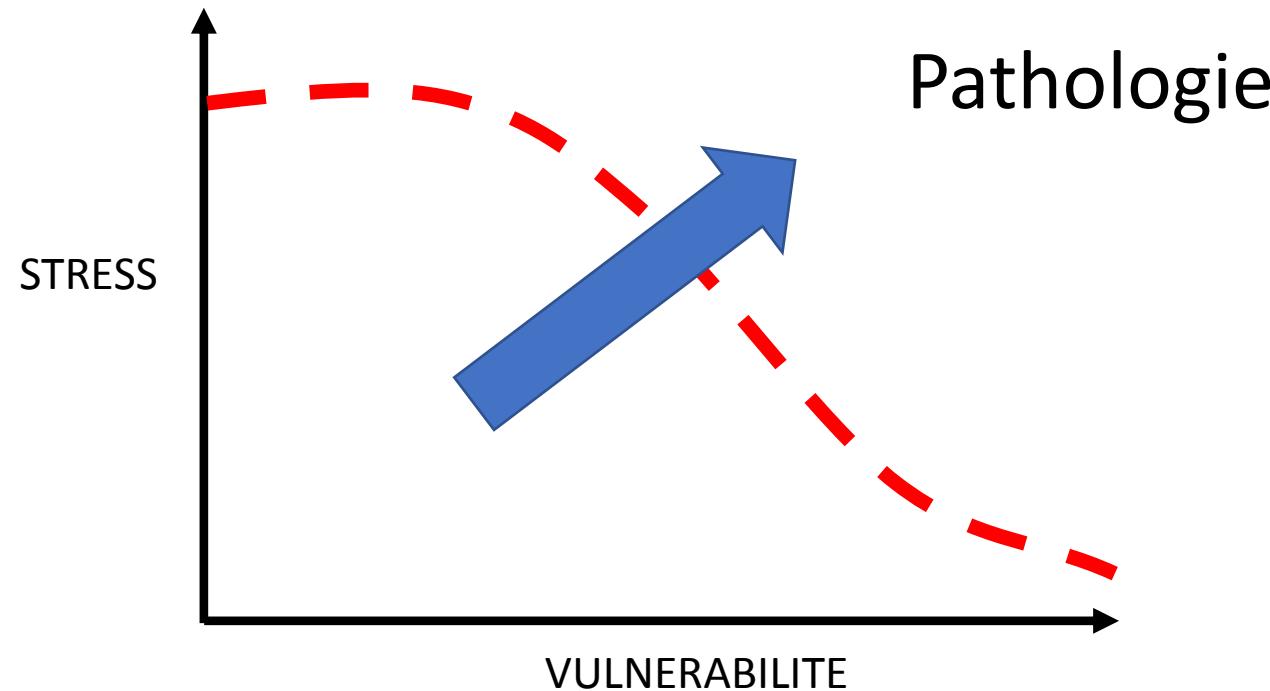
# Génétique? Environnemental?



Interactions gènes  
environnement ++ !!

Gottesman 1991

# Rôle de l'environnement: modèle vulnérabilité / stress



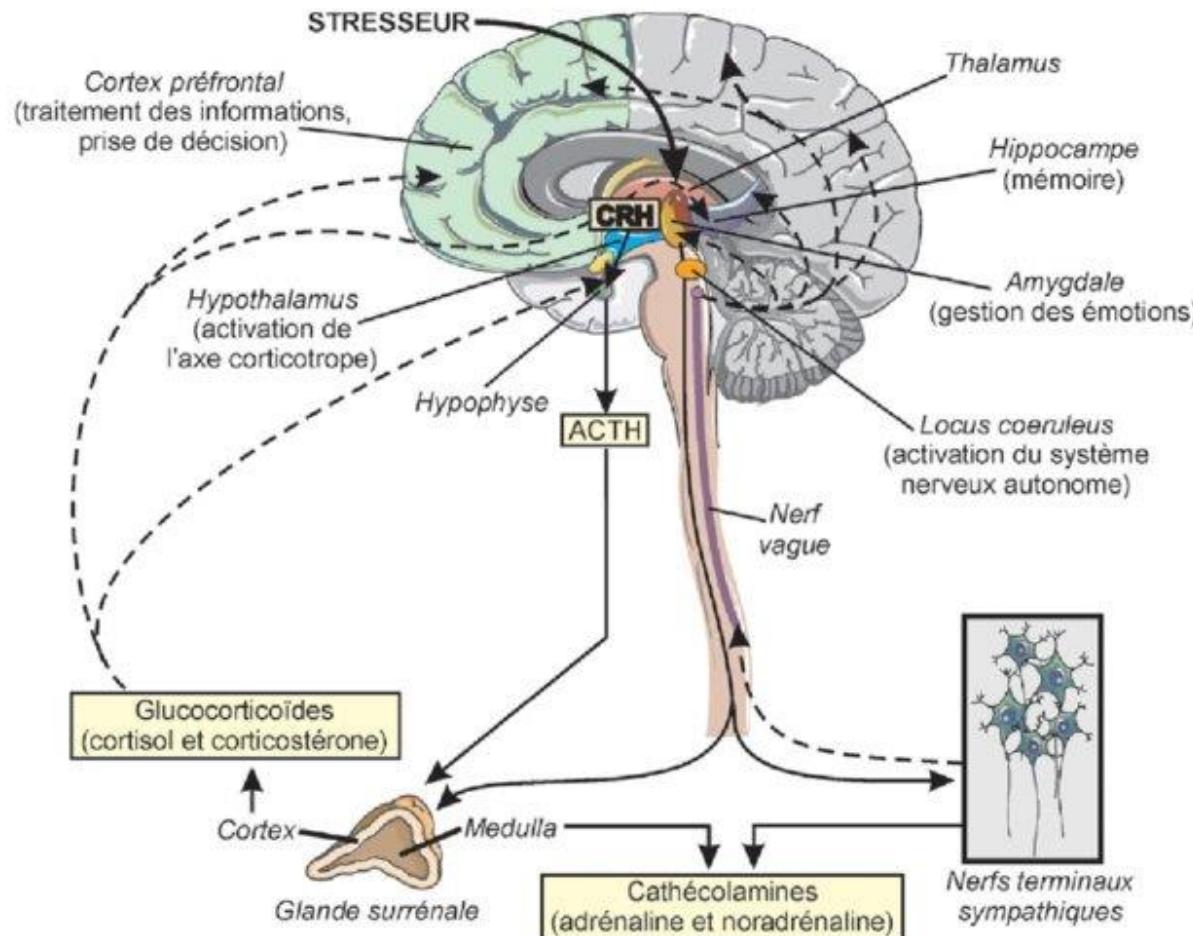
D'après Zubin & Spring 1977

# 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

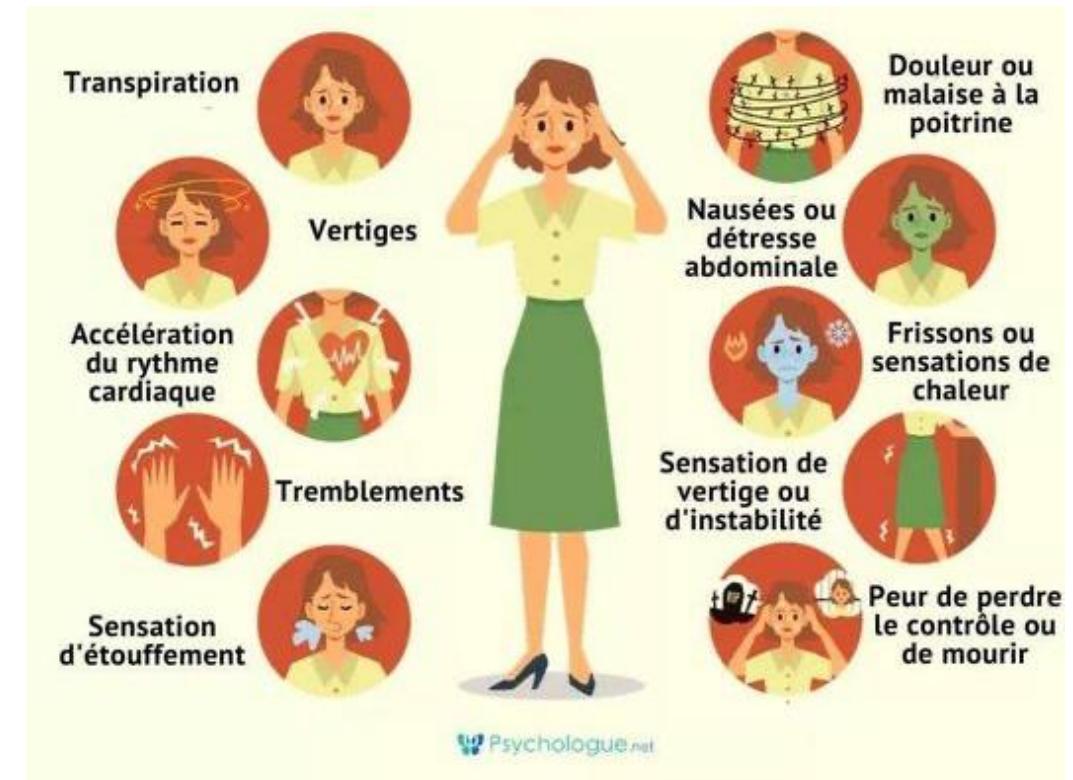
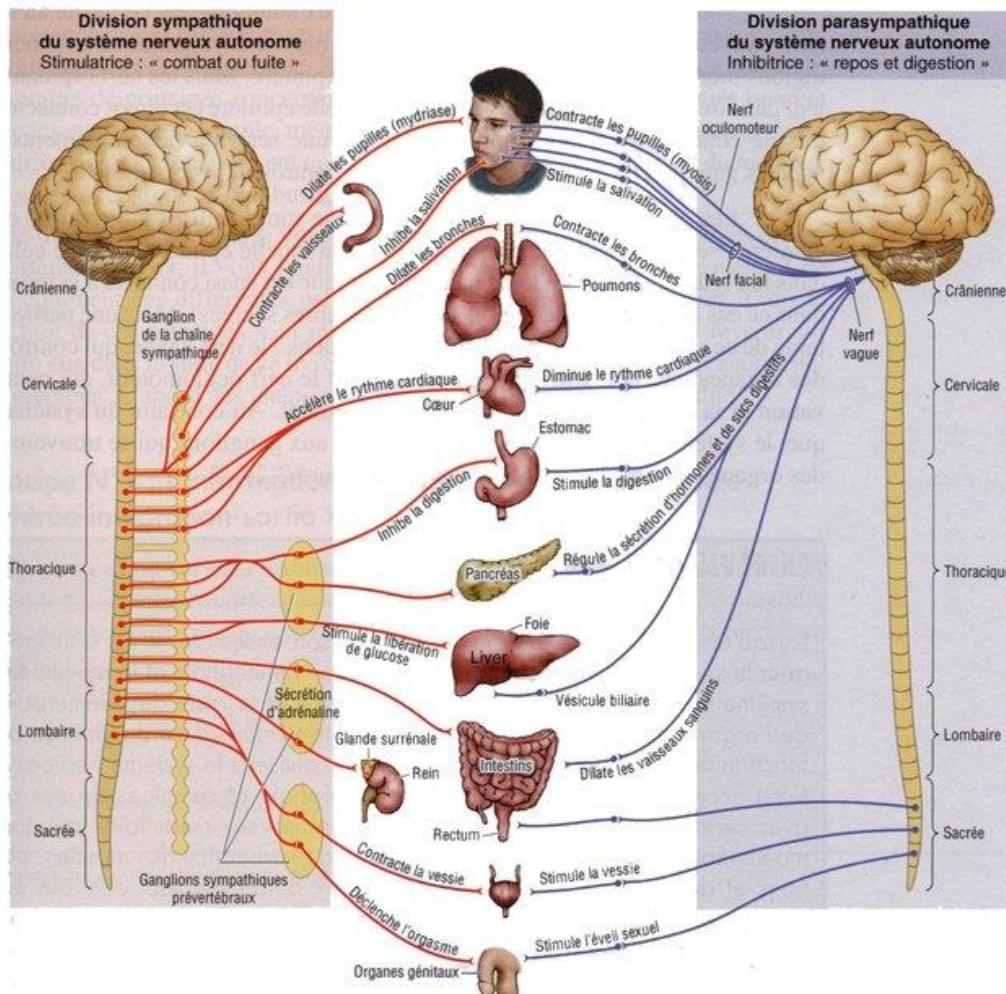


Chrousos et Gold, 1992 ; Johnson et al., 1992 ; de Kloet et al., 2005

# Le combat ou la fuite: rôle du système nerveux autonome



# Stress et système nerveux autonome



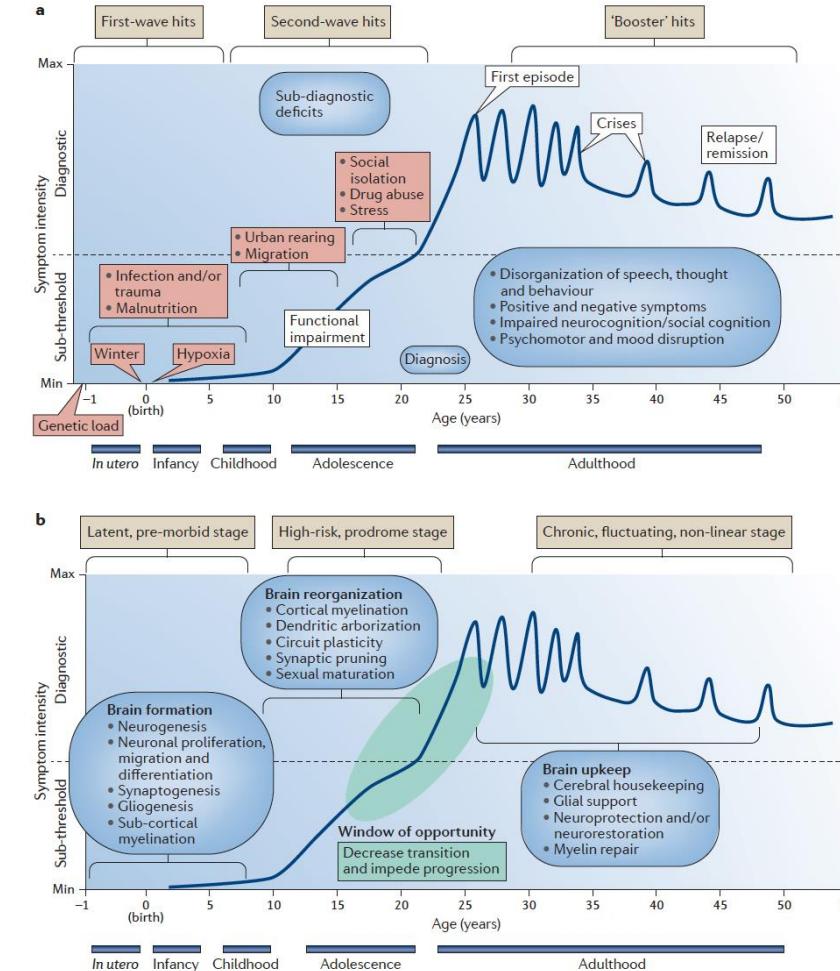
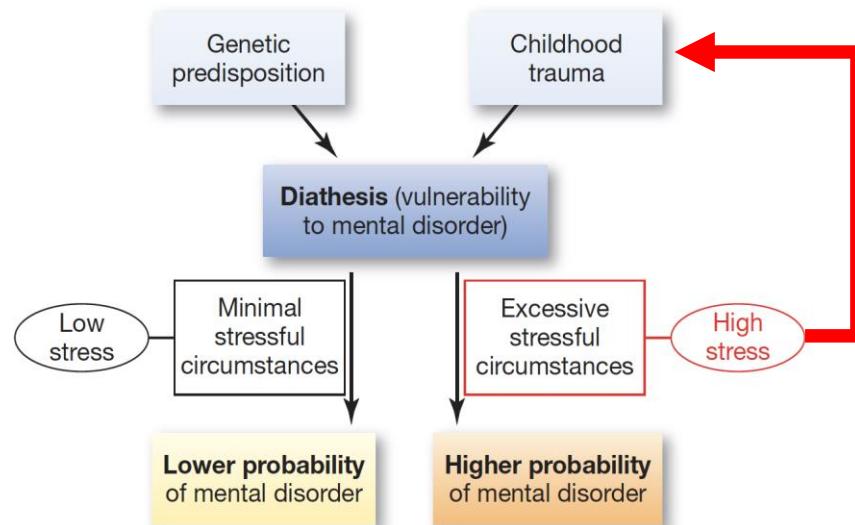
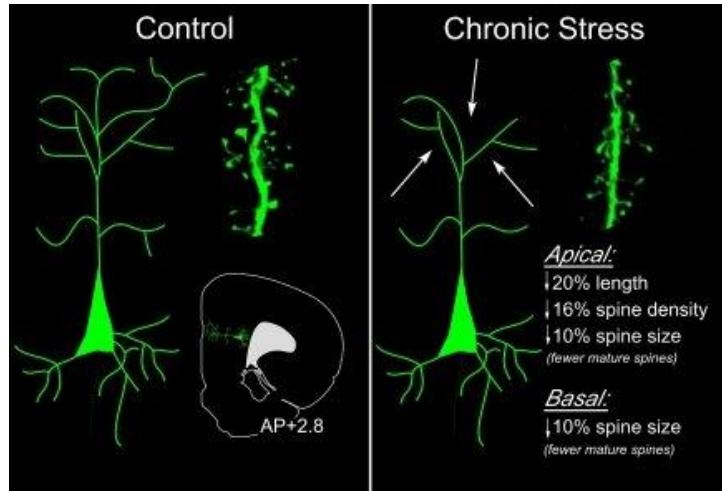
Kolb 2006

# 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

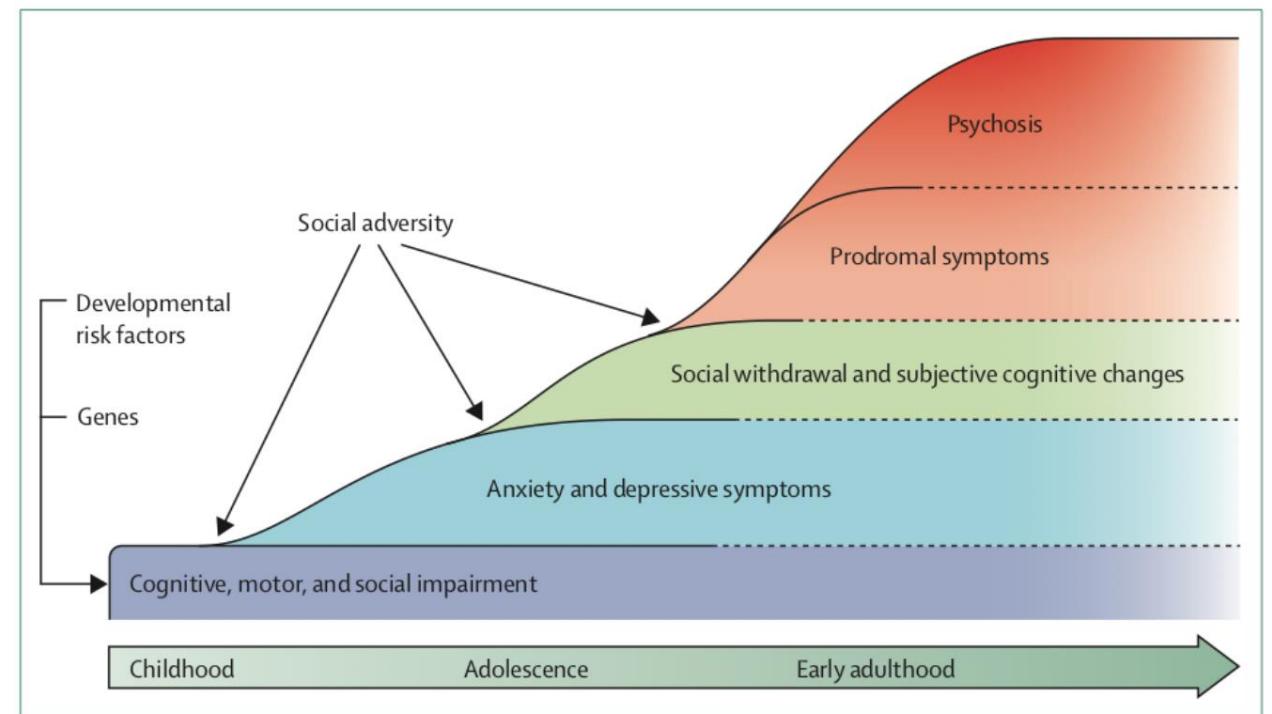
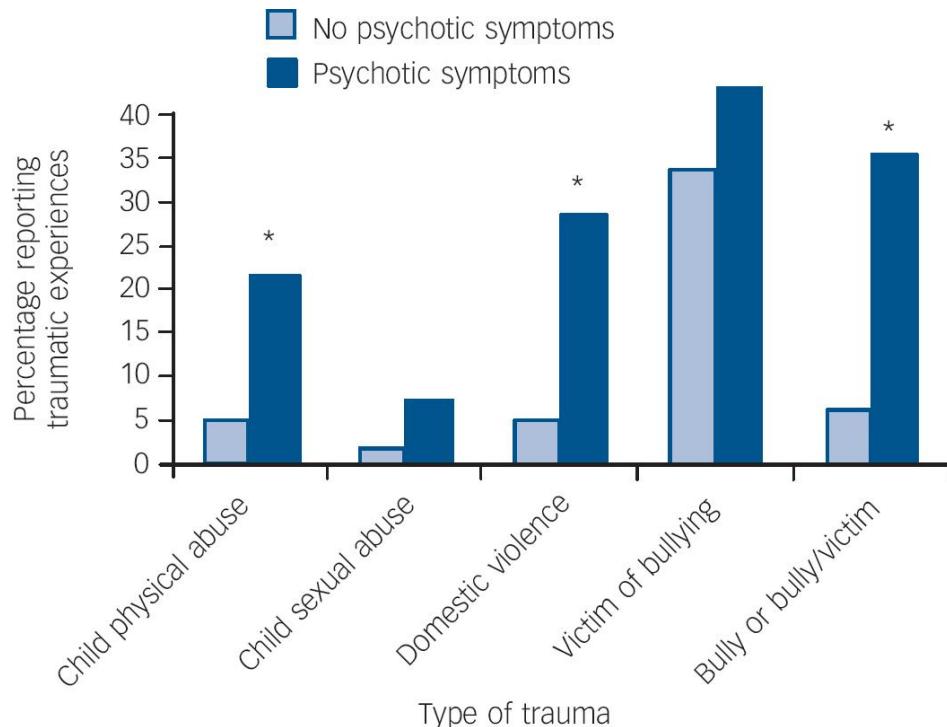
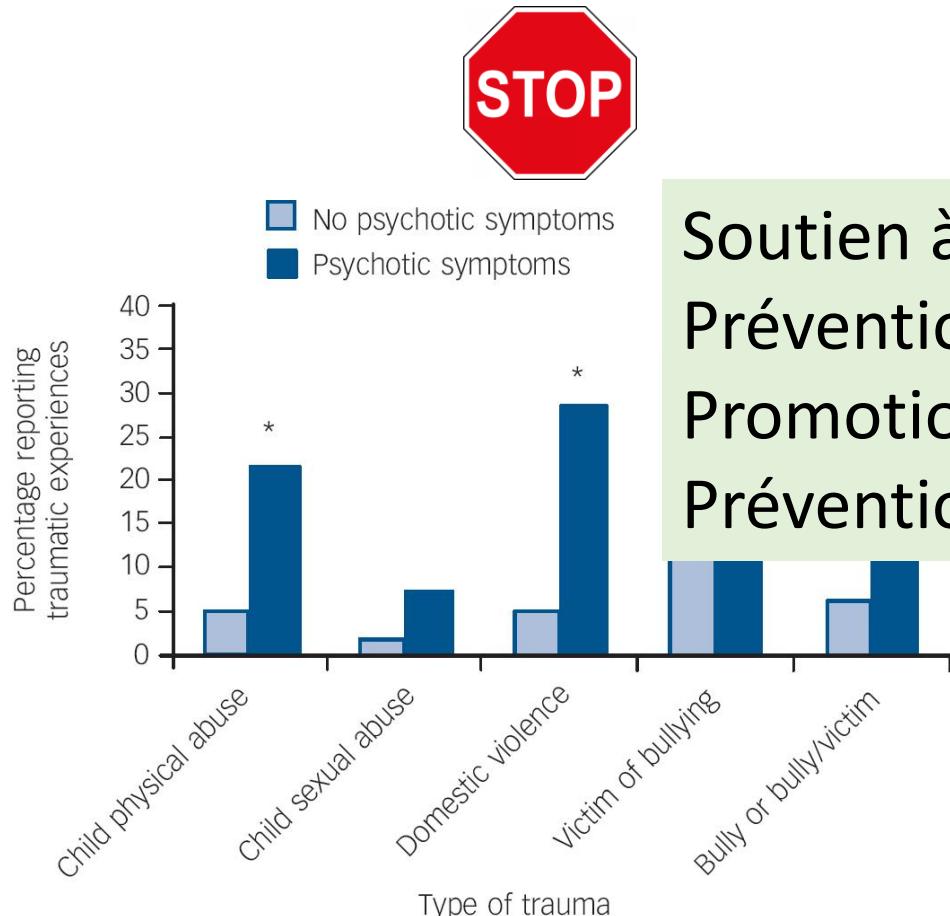


Figure 1: The trajectory to schizophrenia showing the evolution of symptoms and the main risk factors

# 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**

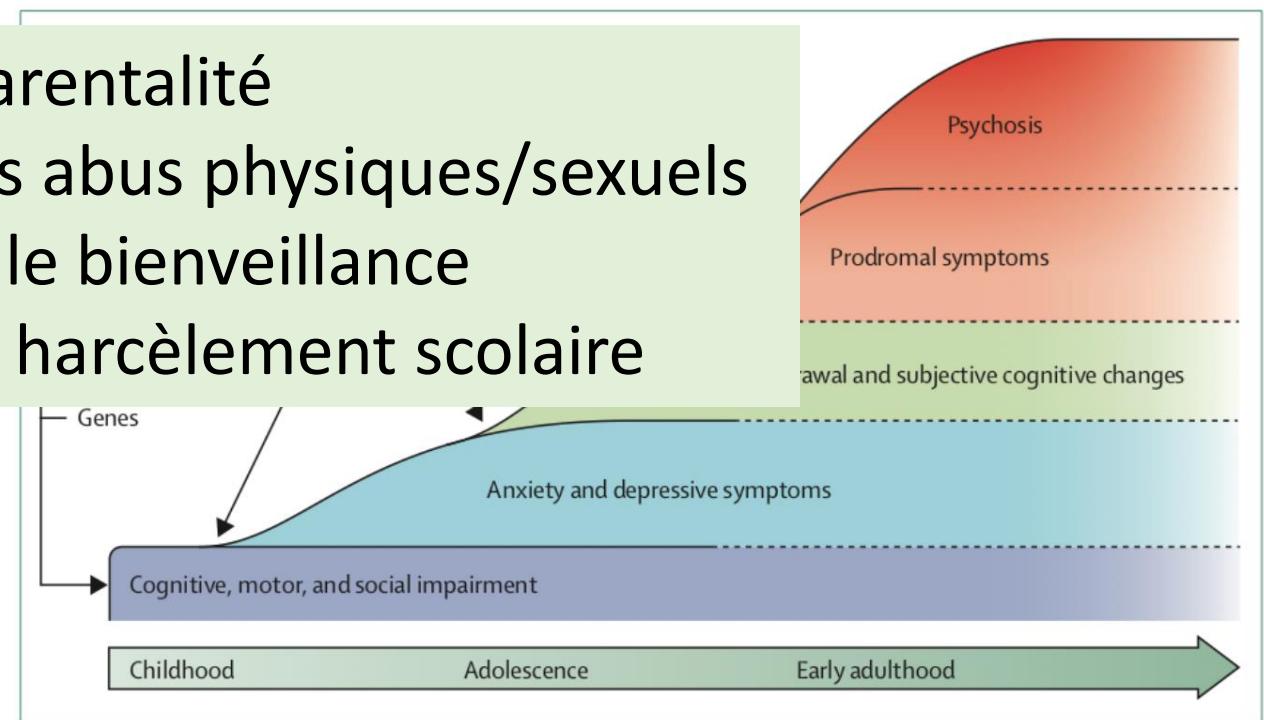
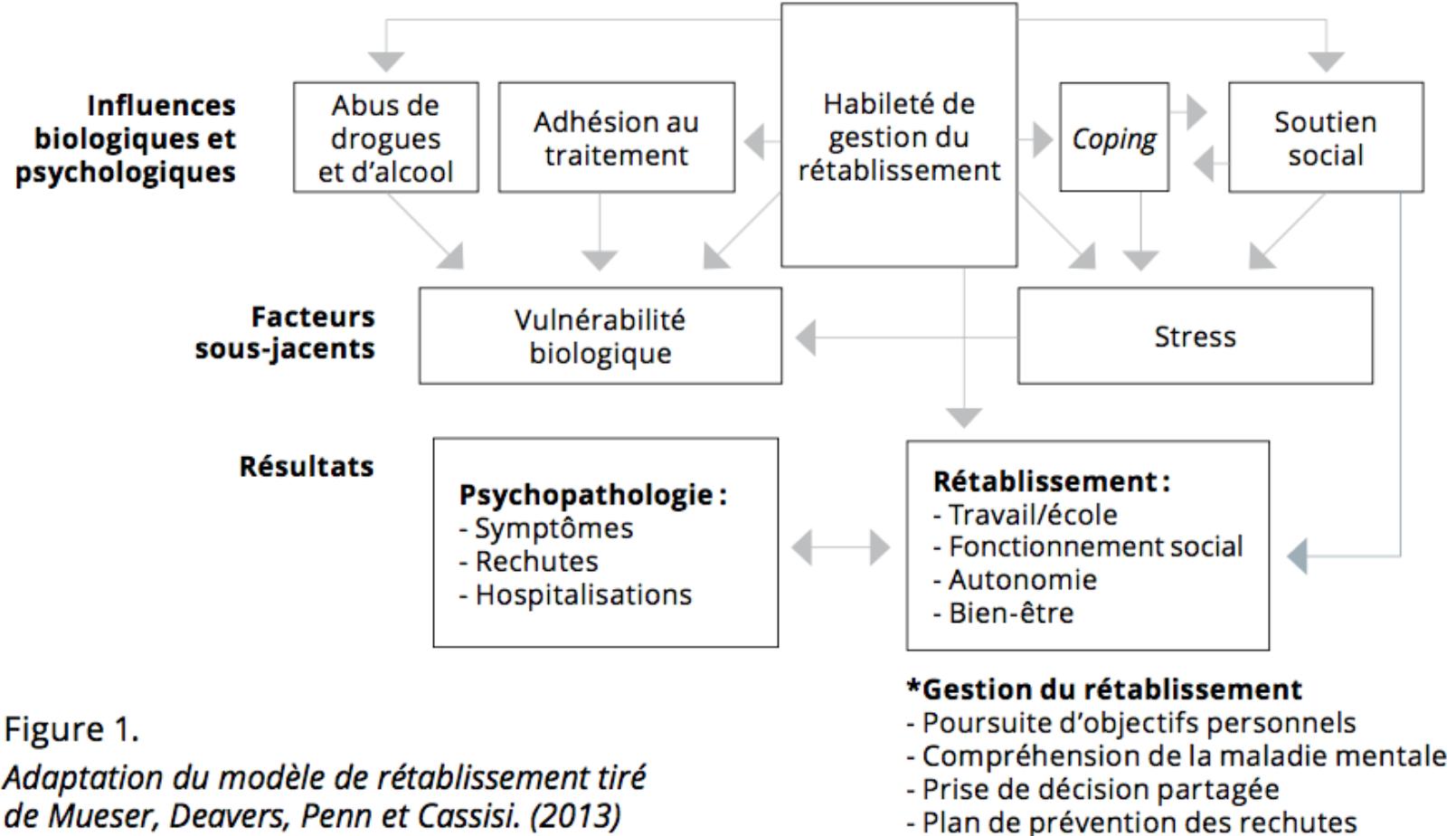


Figure 1: The trajectory to schizophrenia showing the evolution of symptoms and the main risk factors

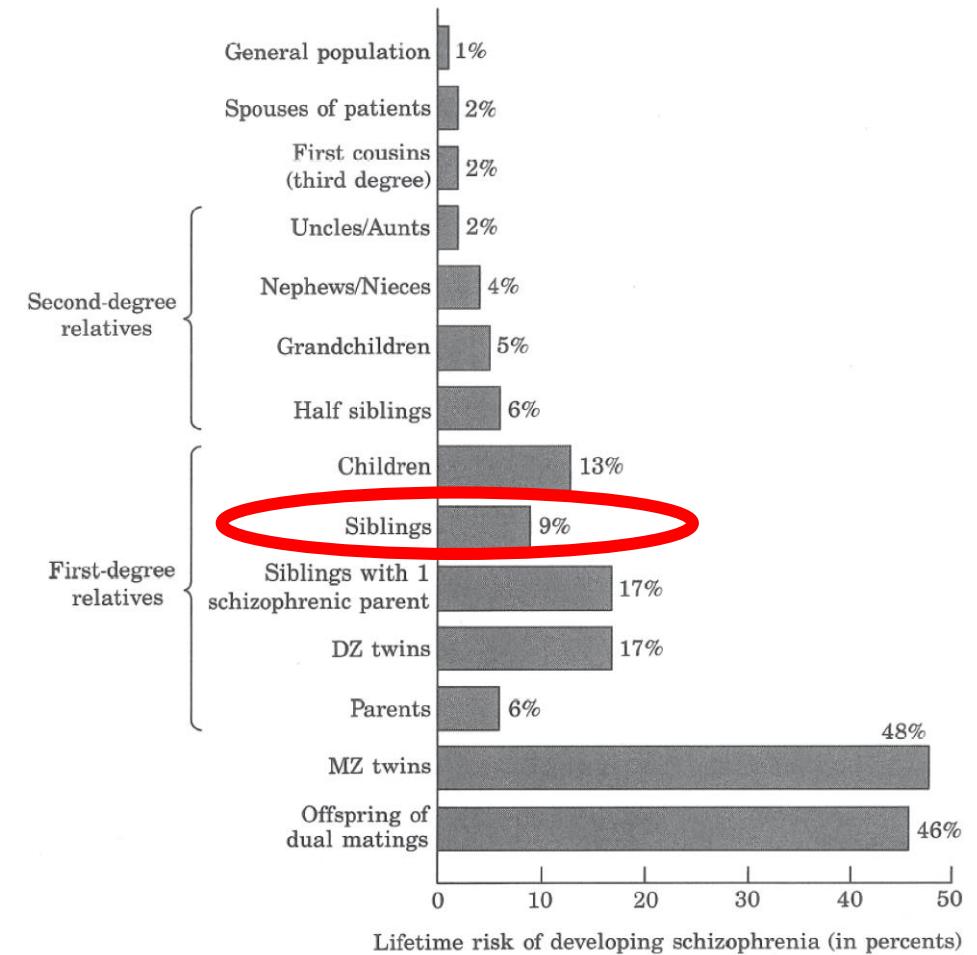
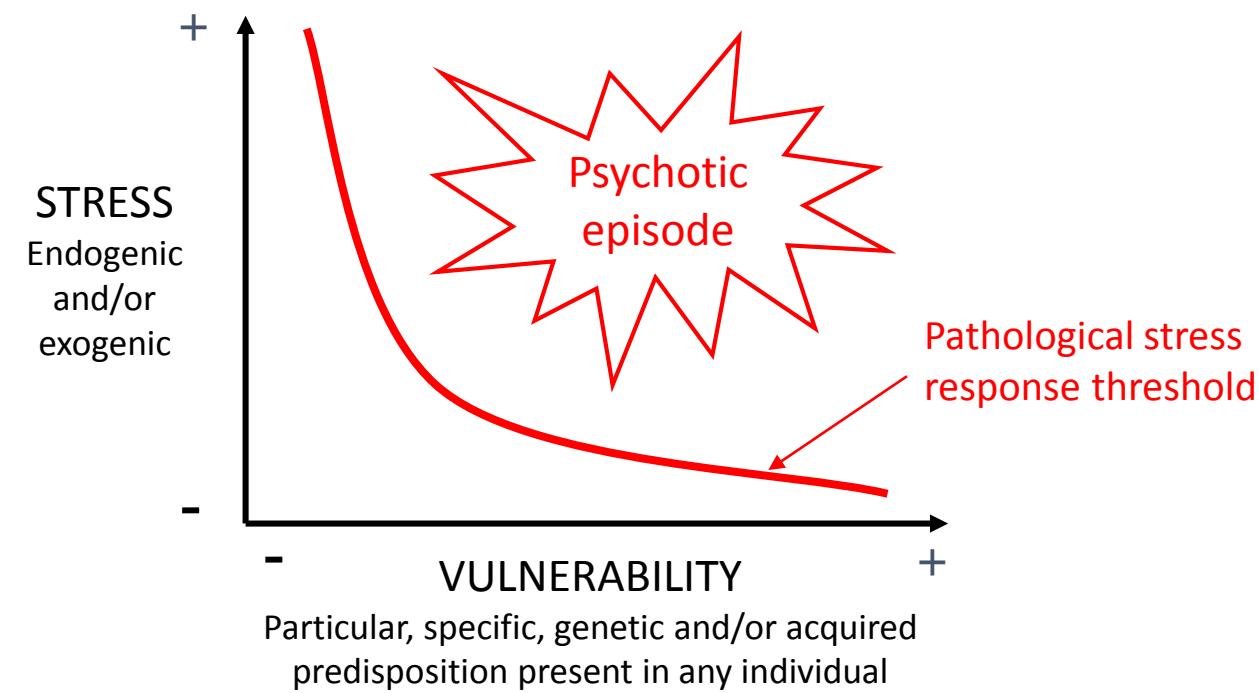
# Réhabilitation psychosociale résilience

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



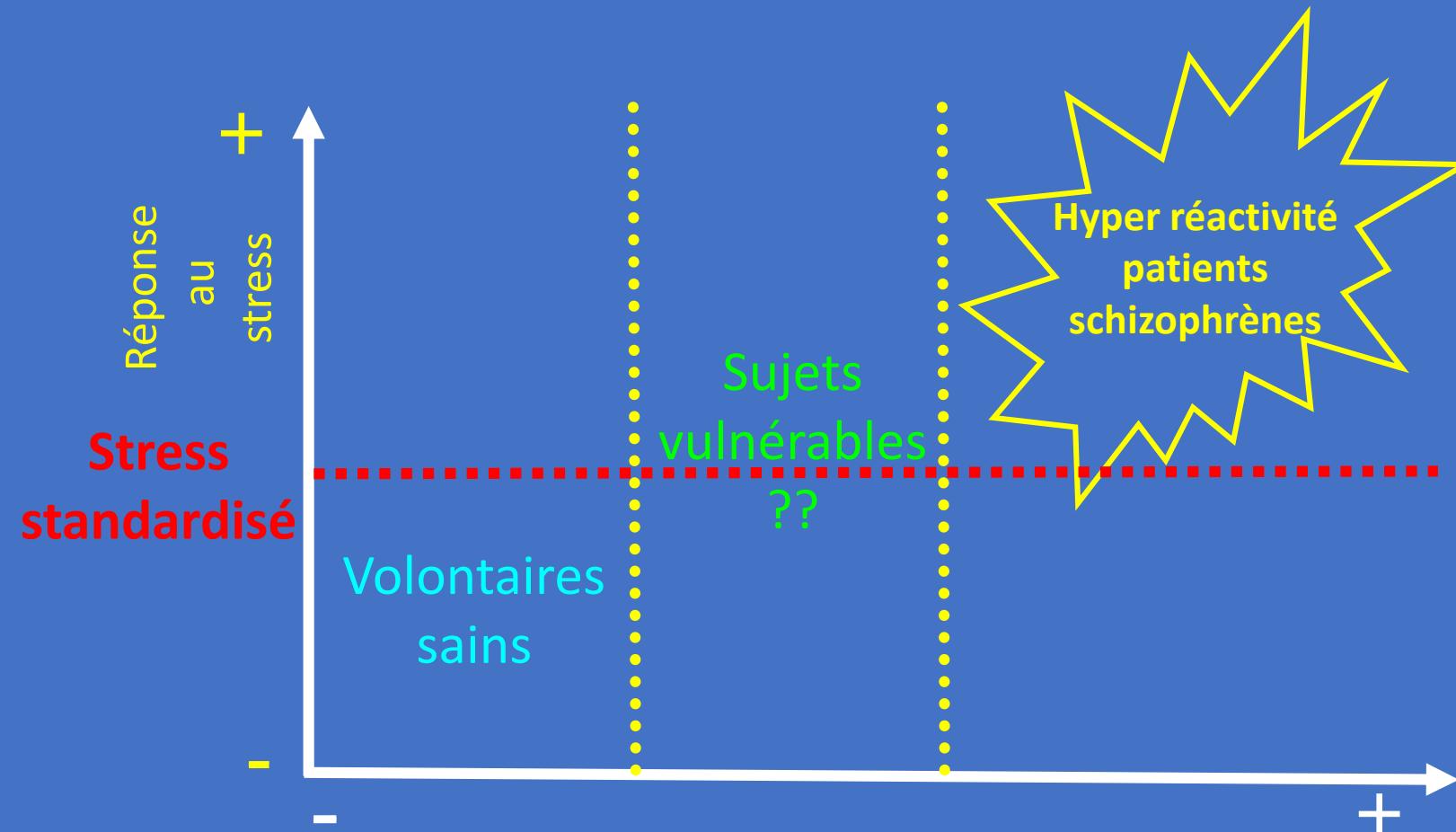
# Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré



Adapted from Zubin & Spring (1977)

Adapted from McGue & Gottesman (1991)

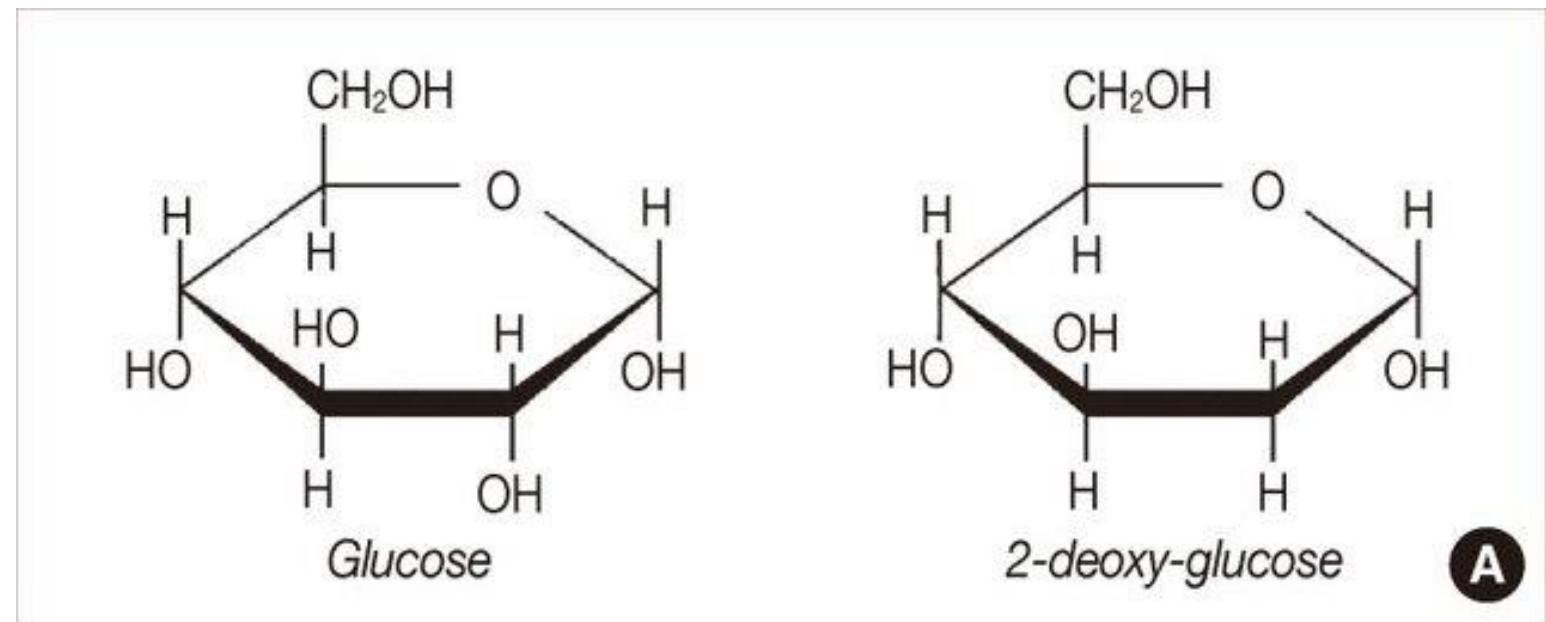
La réponse physiologique au stress permet-elle de distinguer les sujets vulnérables à la schizophrénie de sujets contrôles et de patients schizophrènes ?



# Quel stress expérimental en laboratoire ?

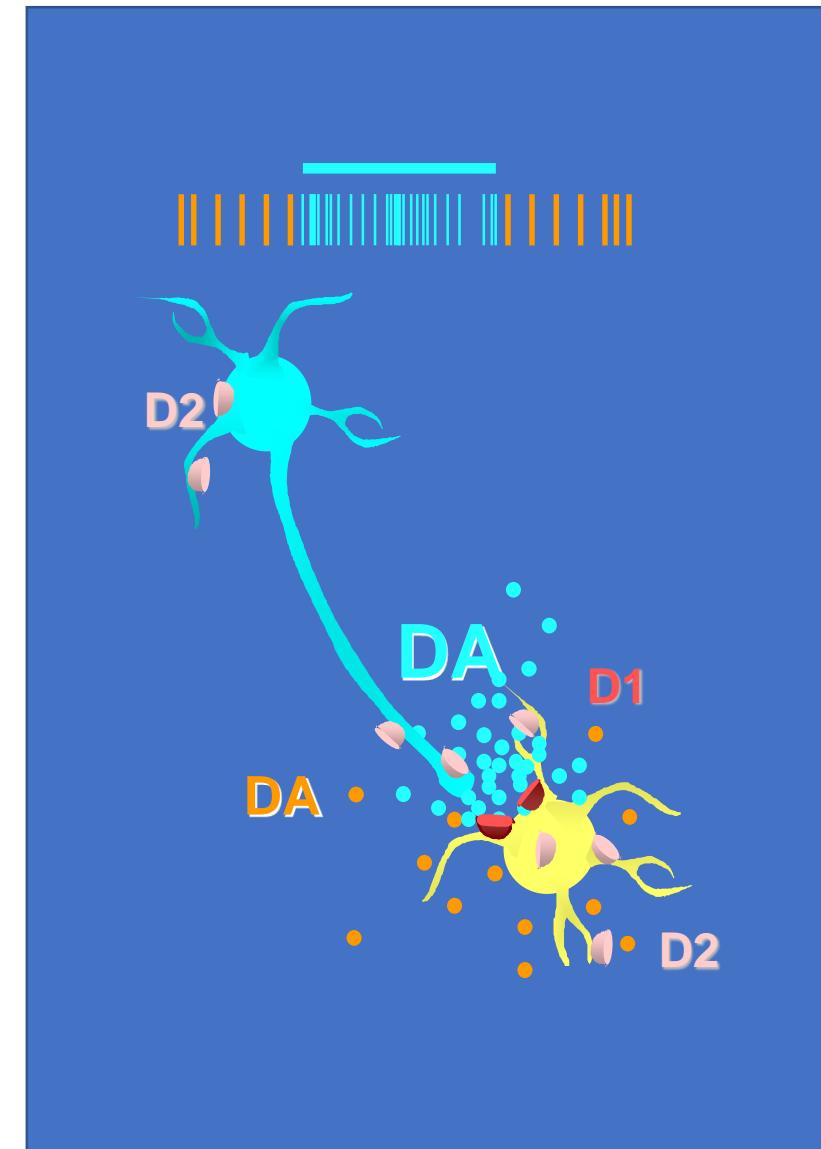
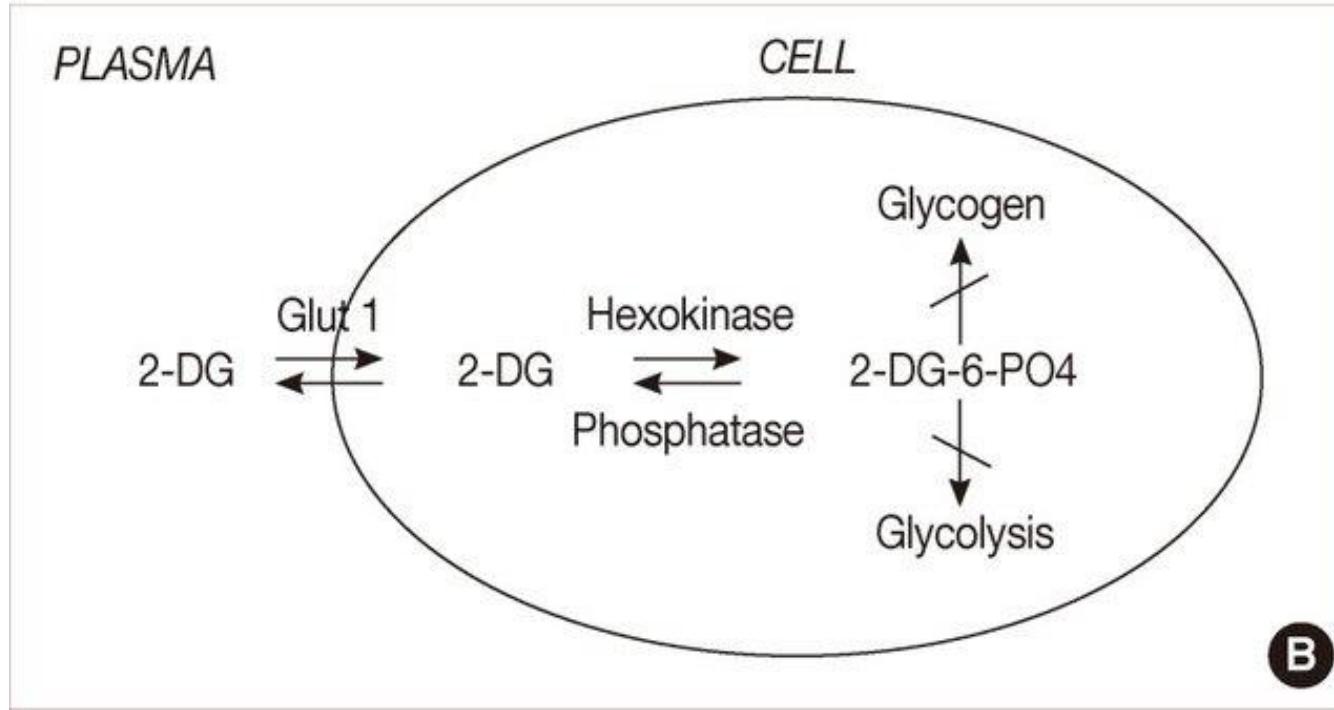
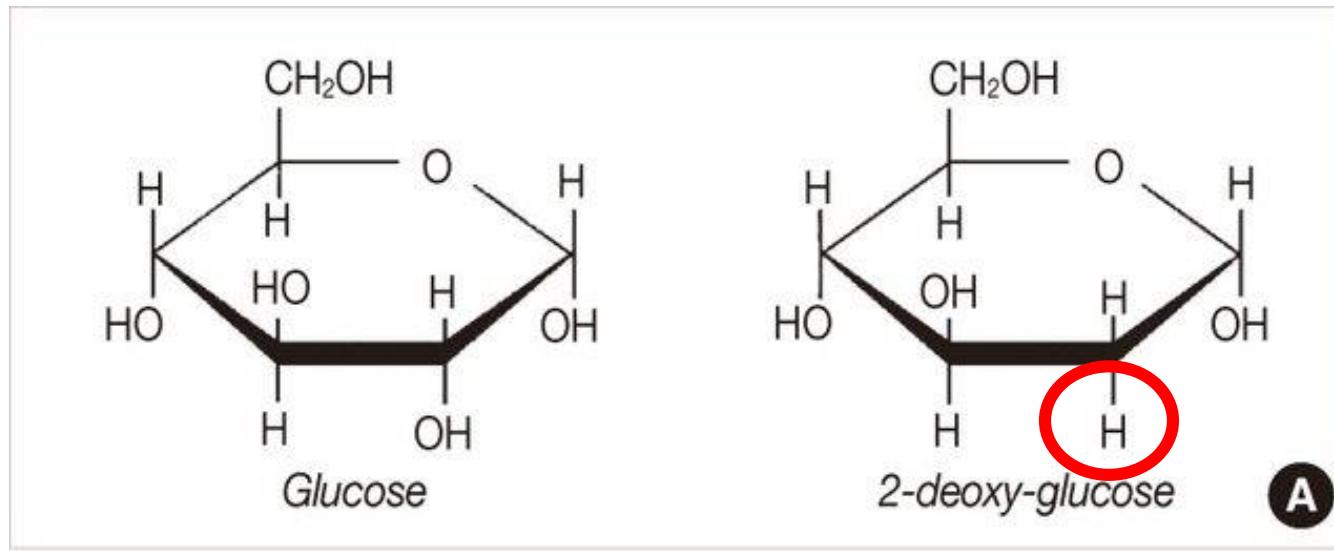
Exigence :

Reproductible  
Universel  
Adaptable  
Non dépendant de l'état mental  
du sujet  
Contrôlé  
Contrôlable  
...

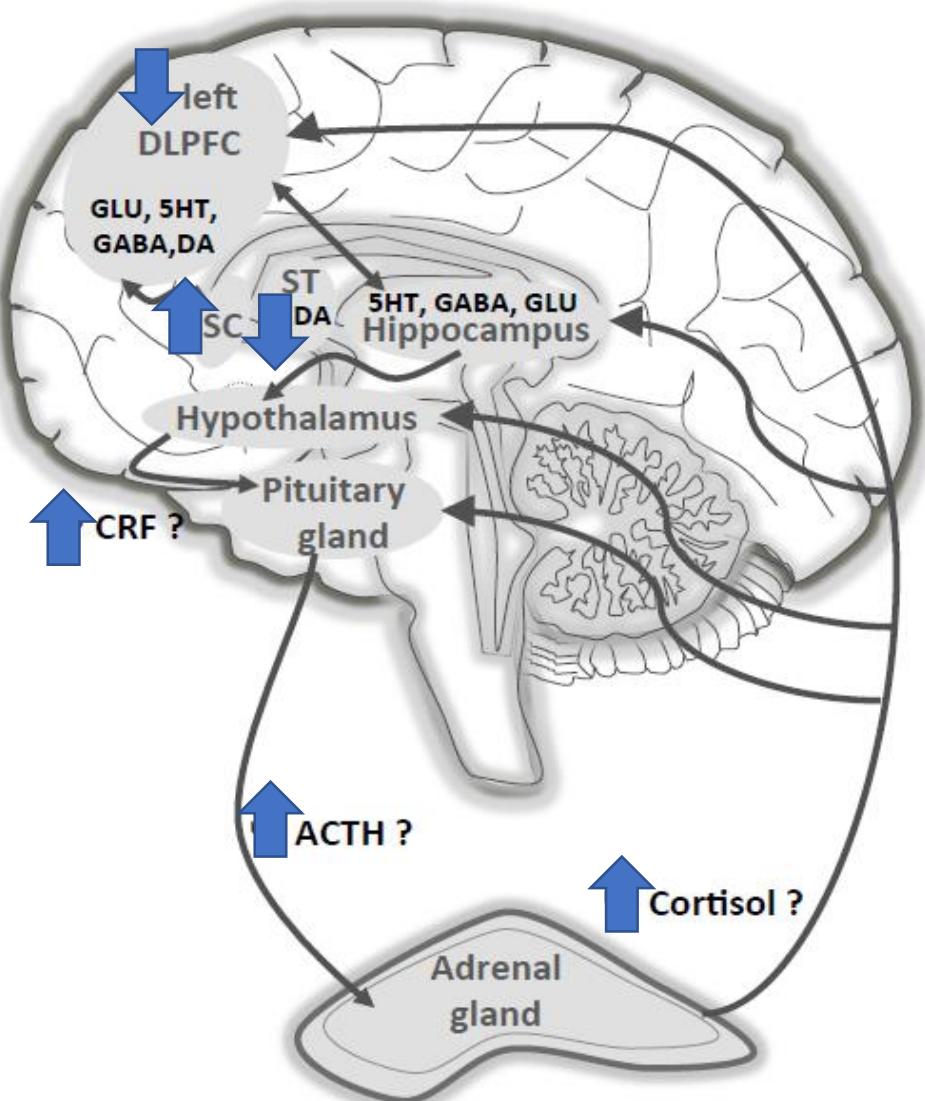


Le stress métabolique !

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



# Quelle mesure objective?



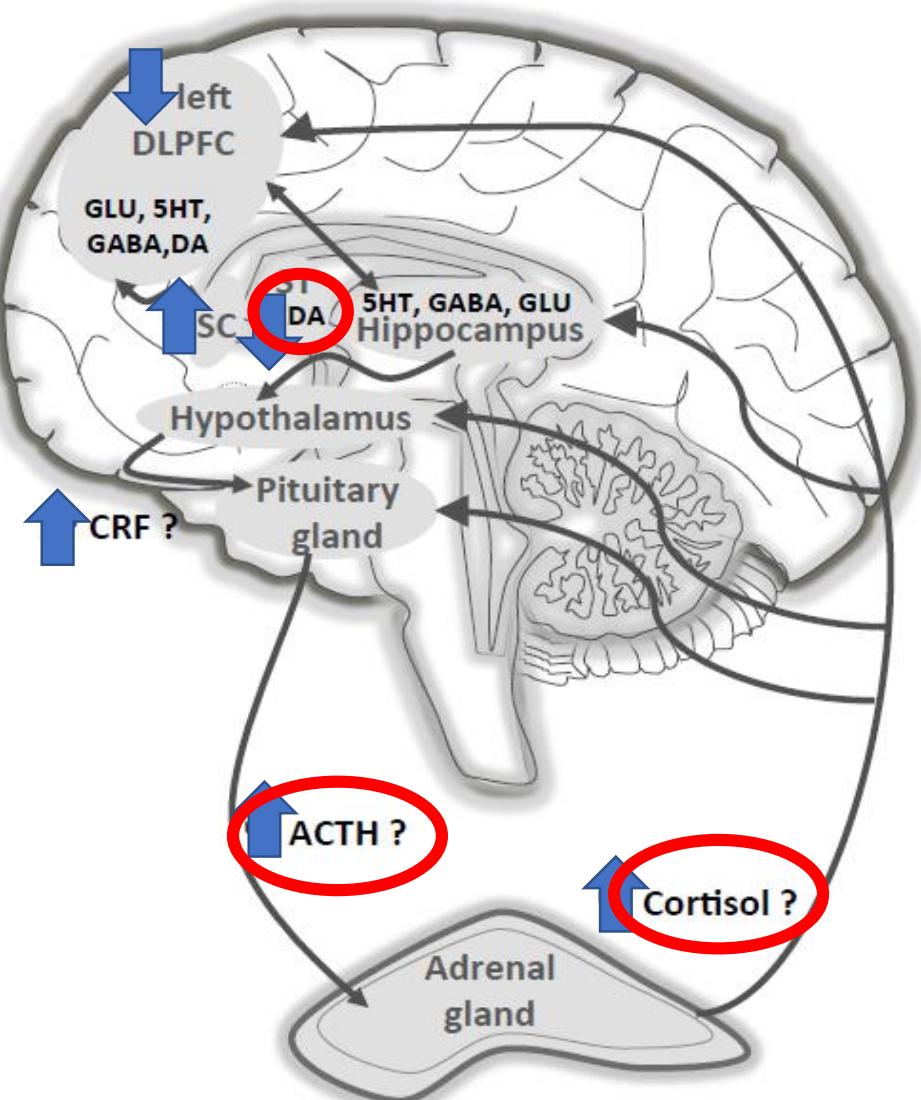
Central :

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

Périphérique :

*hypothalo-hypophyso-surrénalien*  
ACTH  
Cortisol  
*Hypothalamo- sympathico-adrenergique*  
Adrenaline  
Noradrenaline

# Quelle mesure objective?



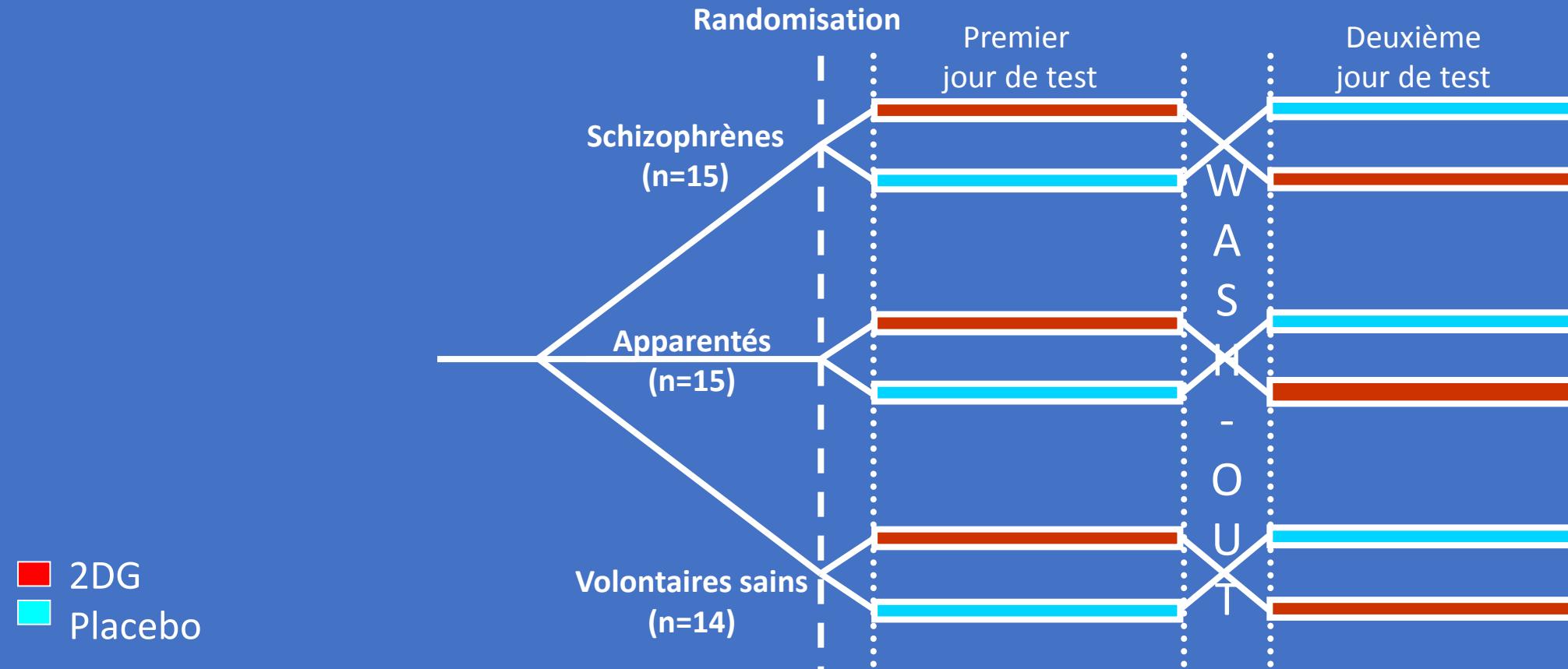
Central :

Dopamine (DA) -> HVA (sang)  
Sérotonine (5HT) -> 5HIAA (sang)  
GABA / Glu

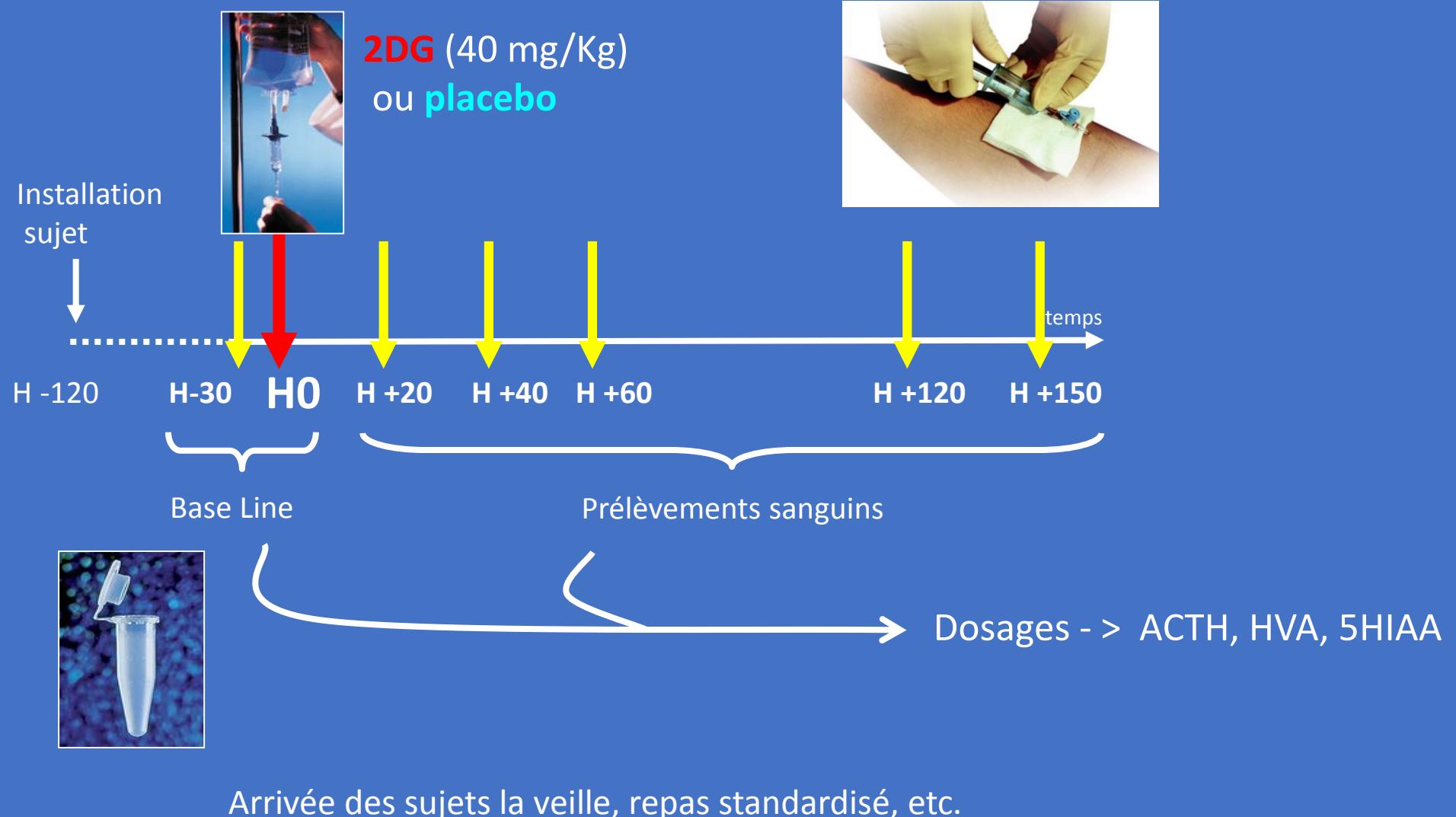
Périphérique :

*hypothalo-hypophyso-surrénalien*  
ACTH (sang)  
Cortisol (sang, salive)  
*Hypothalamo- sympathico-adrenergique*  
Adrenaline  
Noradrenaline

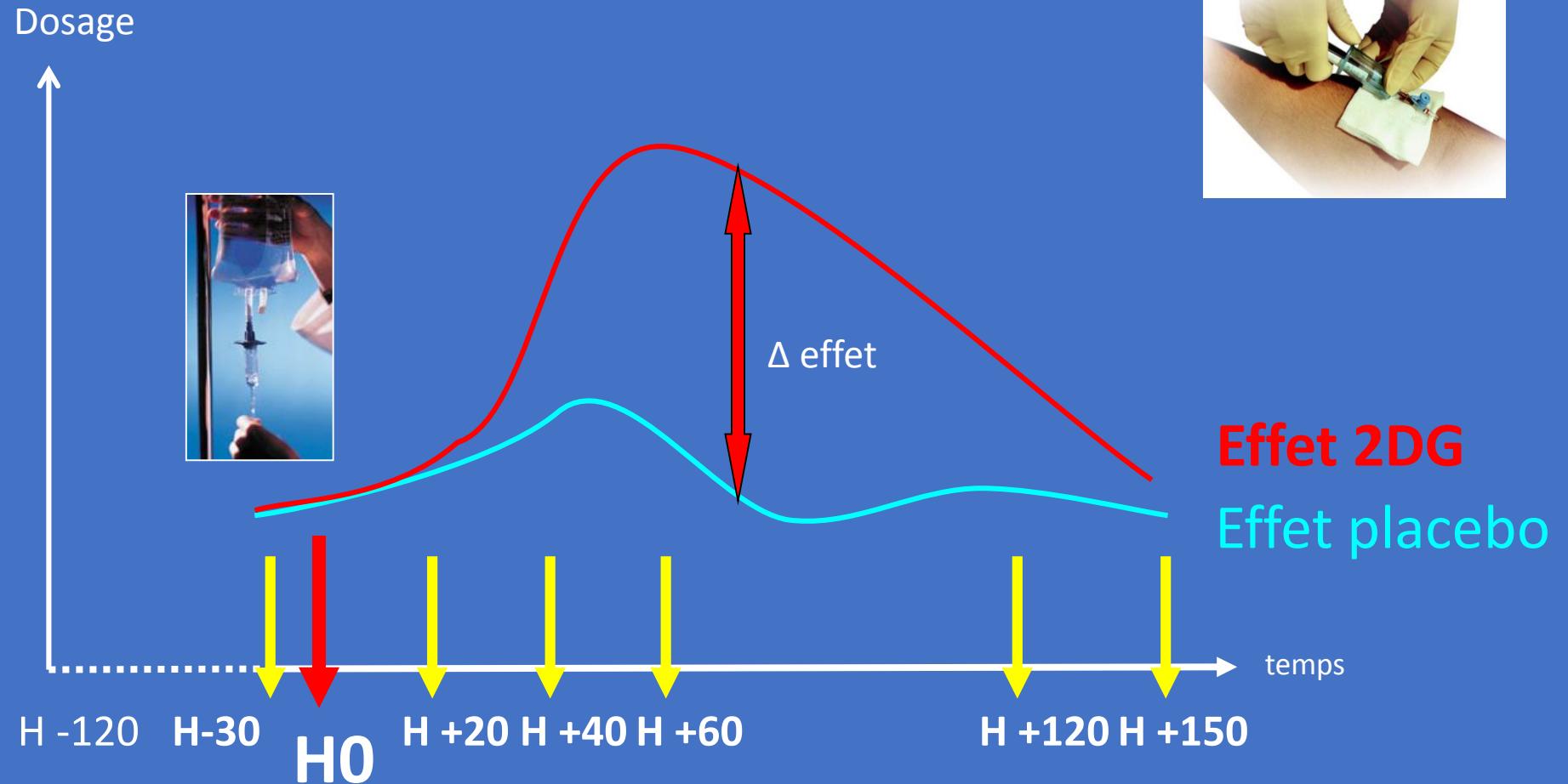
# Etude croisée, randomisée, en double aveugle ; chaque sujet est son propre témoin



# Méthode



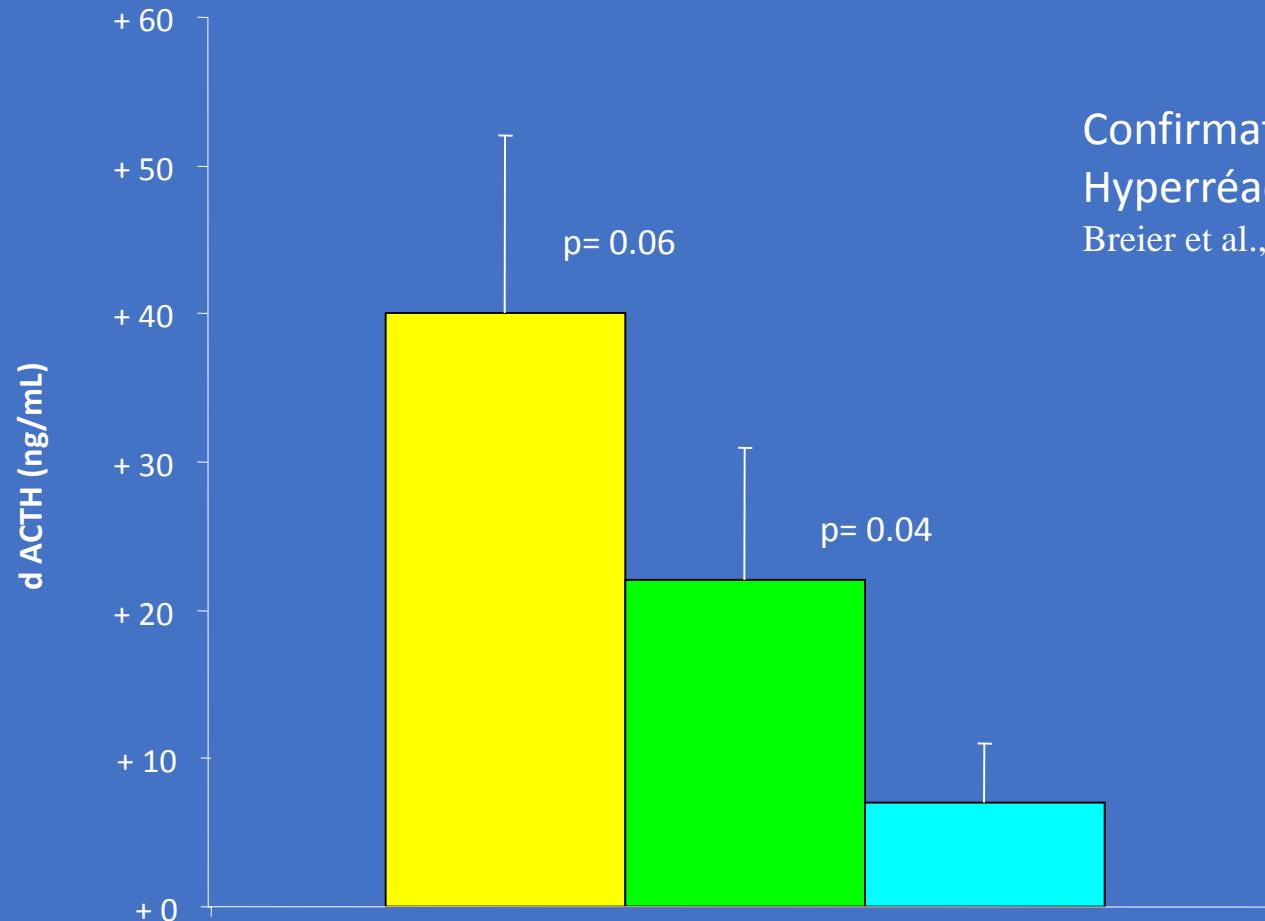
# Méthode



Mesure des  $\Delta$  pour chaque variable, pour chaque participants (n=44)

# Résultats - ACTH

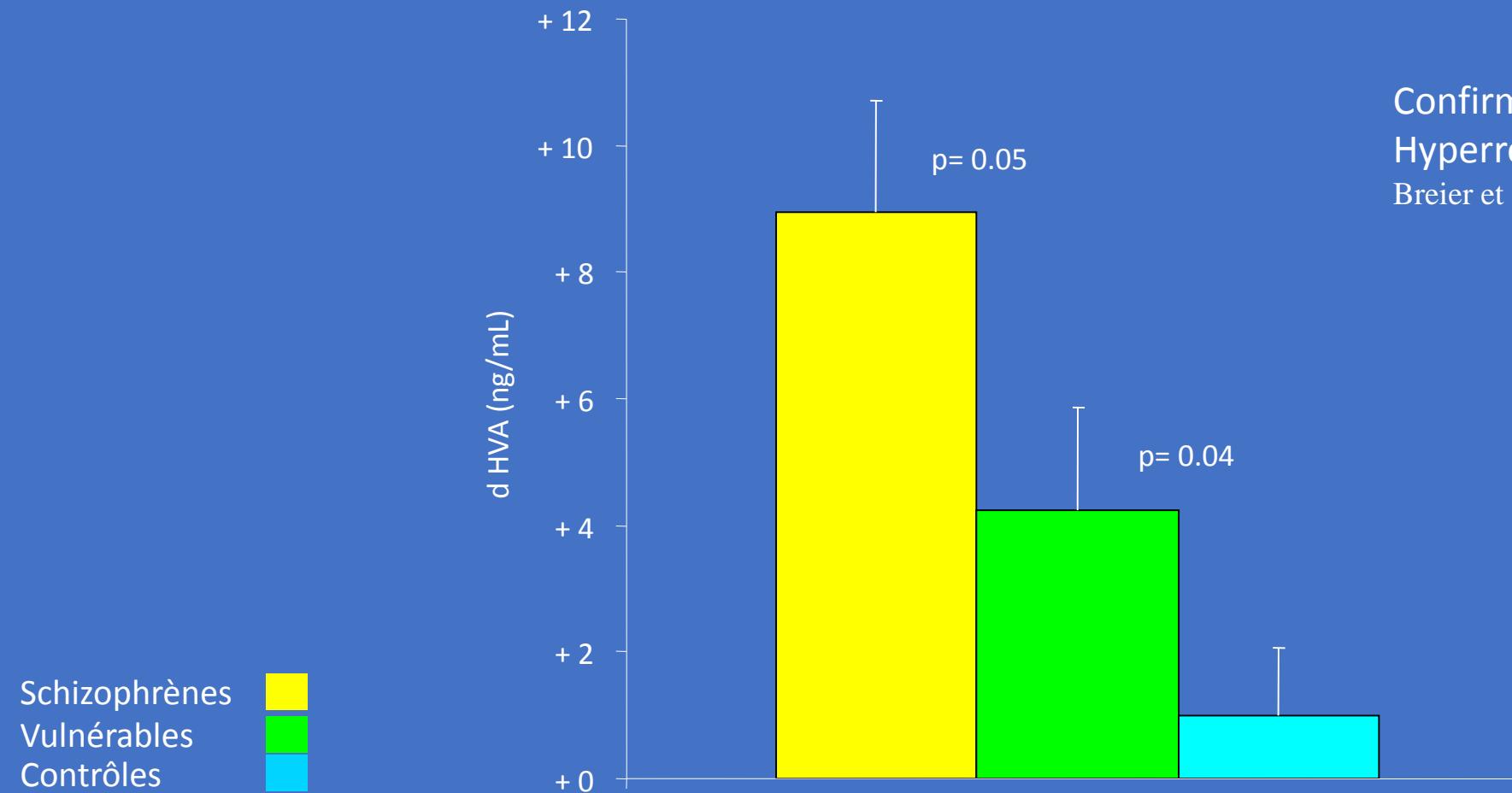
La réponse de l'axe corticotrope (ACTH) au stress pourrait être un marqueur biologique de vulnérabilité.



Confirmation des données de la littérature,  
Hyperréactivité ACTH chez les patients,  
Breier et al., 1993

# Résultats – dopamine (HVA)

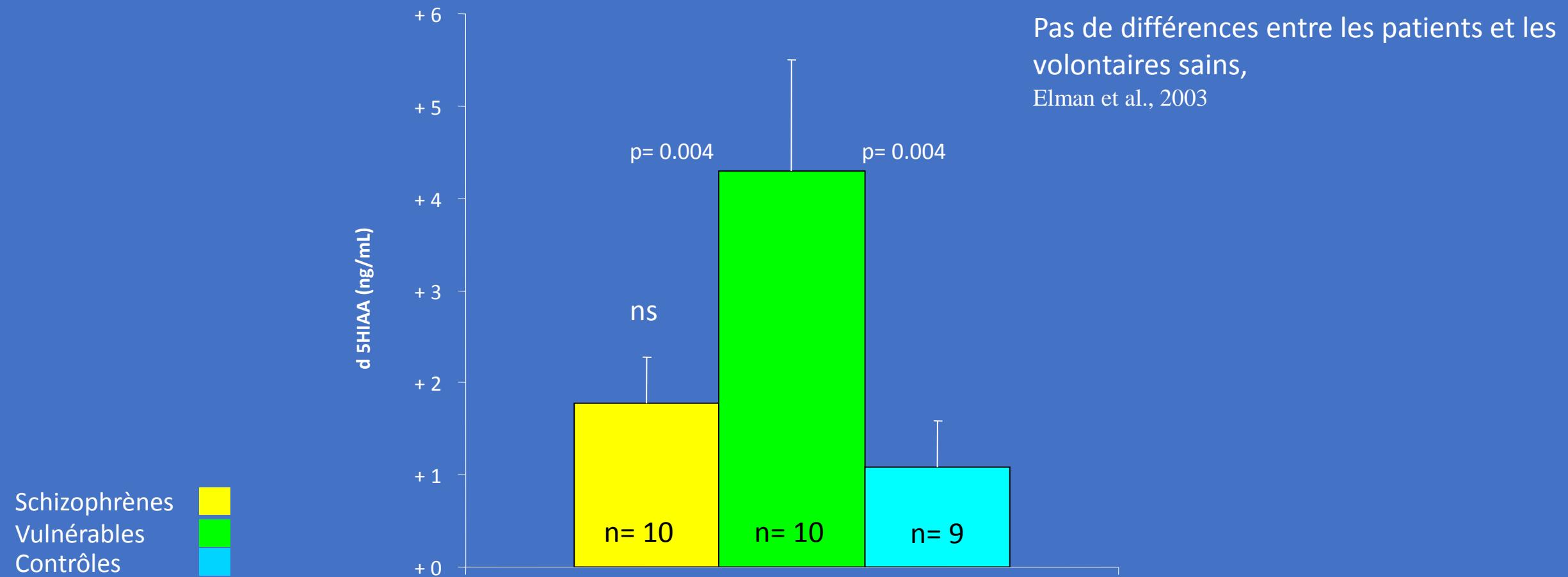
La réponse dopaminergique au stress pourrait être un marqueur biologique de vulnérabilité à la schizophrénie.



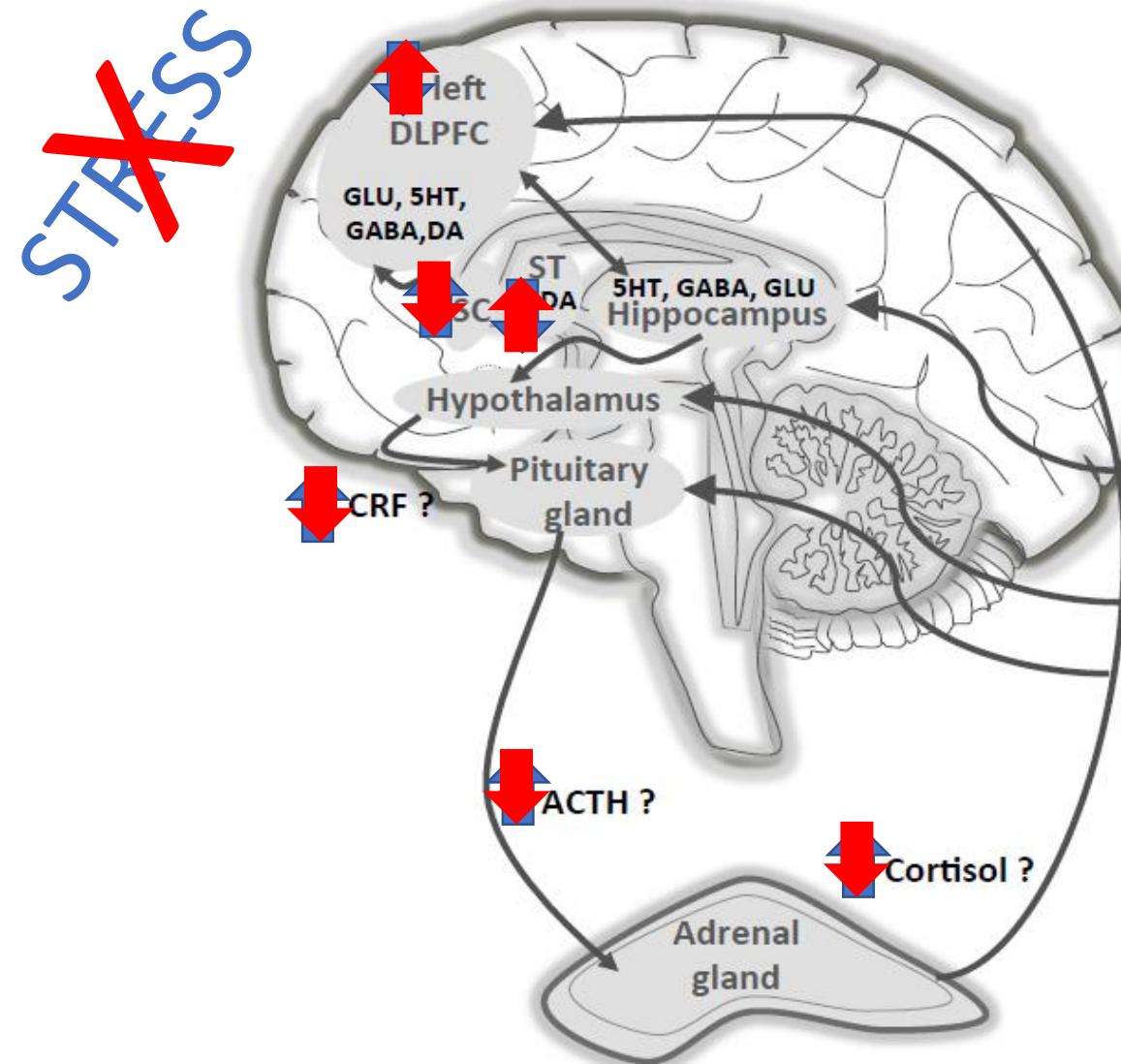
Confirmation des données de la littérature,  
Hyperréactivité DA chez les patients,  
Breier et al., 1993 ; Marcelis et al., 2004

# Résultats – sérotonine (5HIAA)

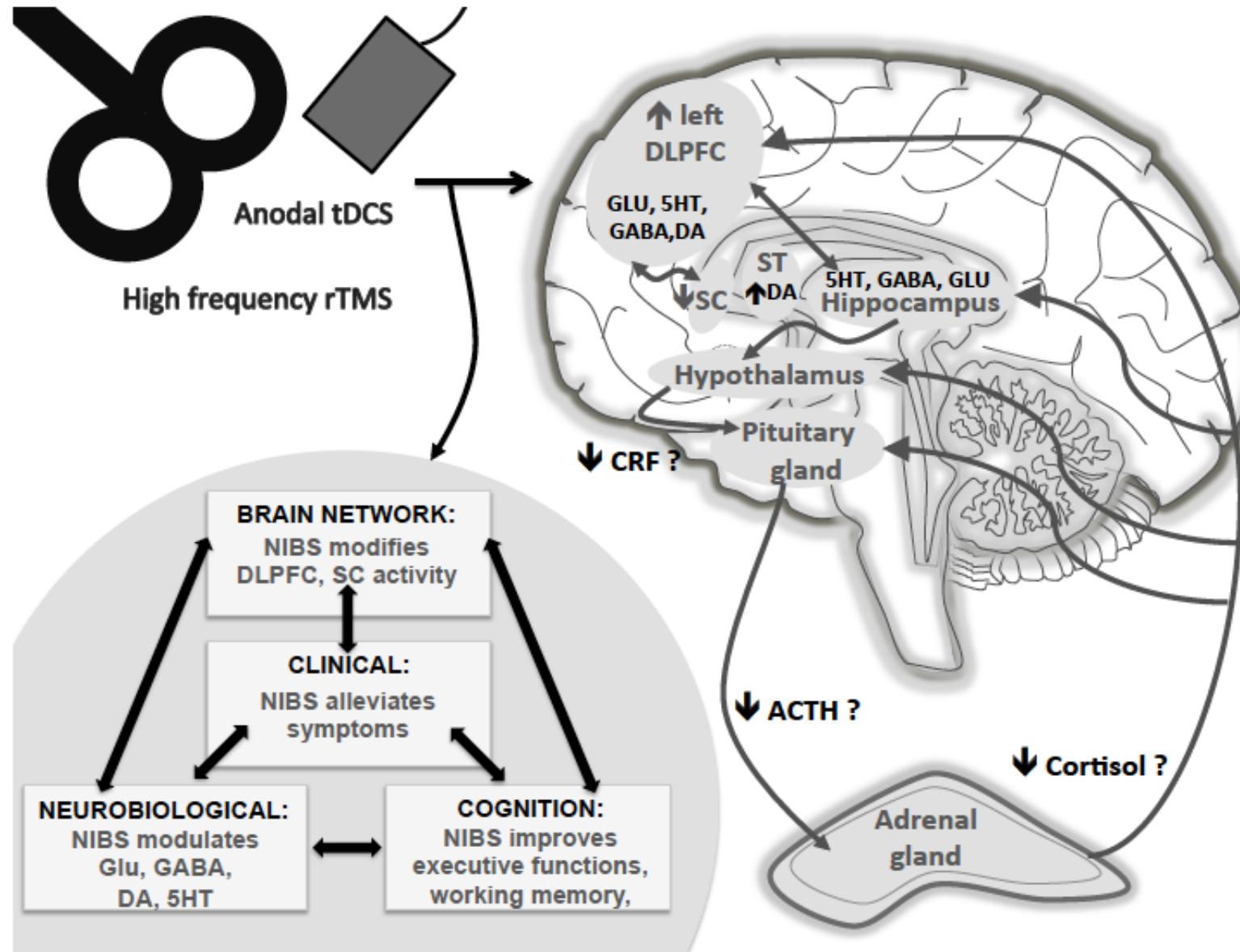
La réponse sérotoninergique au stress pourrait être un facteur protecteur.



# Comment modifier cette réponse au stress ?

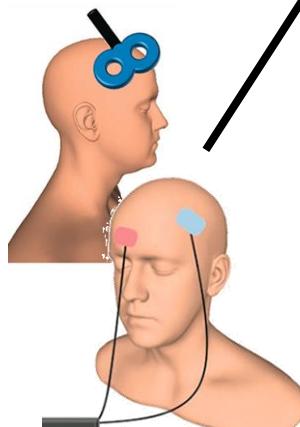


## Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré



Stimuler le DLPFC avec les  
stimulation 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/](http://www.nature.com/scientificreports/)

**SCIENTIFIC REPORTS**

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

**European Psychiatry**

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

Original article

Received: Accepted: Published:

A single session of repetitive transcranial magnetic stimulation of the



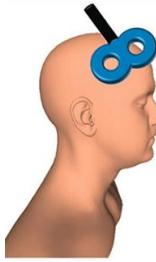
ARTICLES | July 01, 2012

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

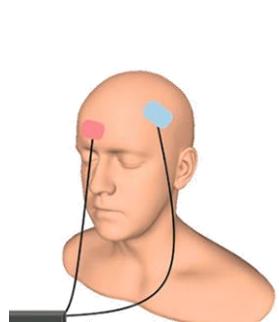
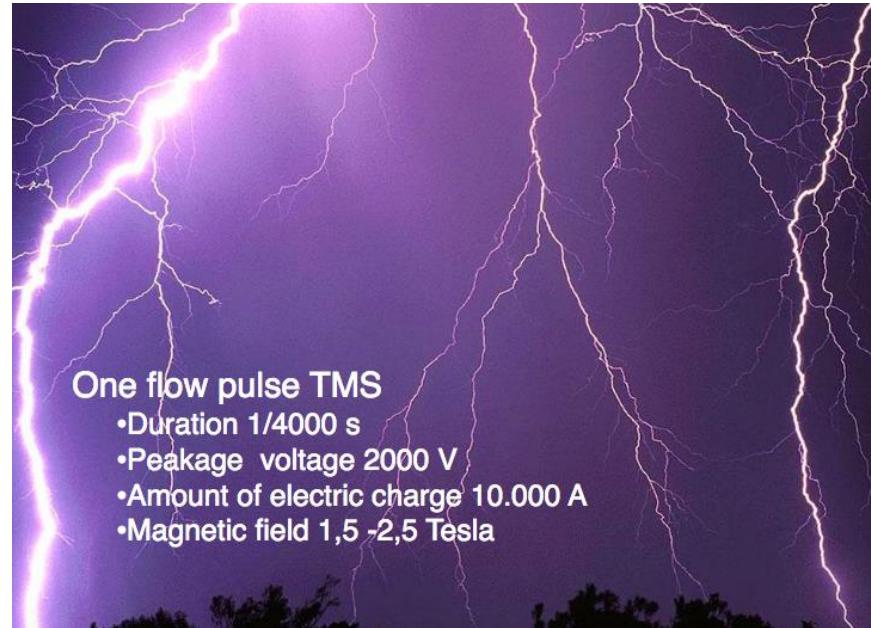
Jerome Brunelin, Ph.D.; Marine Mondino, M.Sc.; Leila Gassab, M.D., Ph.D.; Frederic Haesebaert, M.D.; Lofti Gaha, M.D., Ph.D.; Marie-Françoise Suaud-Chagny, Ph.D.; Mohamed Saoud, M.D., Ph.D.; Anwar Mechri, M.D., Ph.D.; Emmanuel Poulet, M.D., Ph.D.

*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

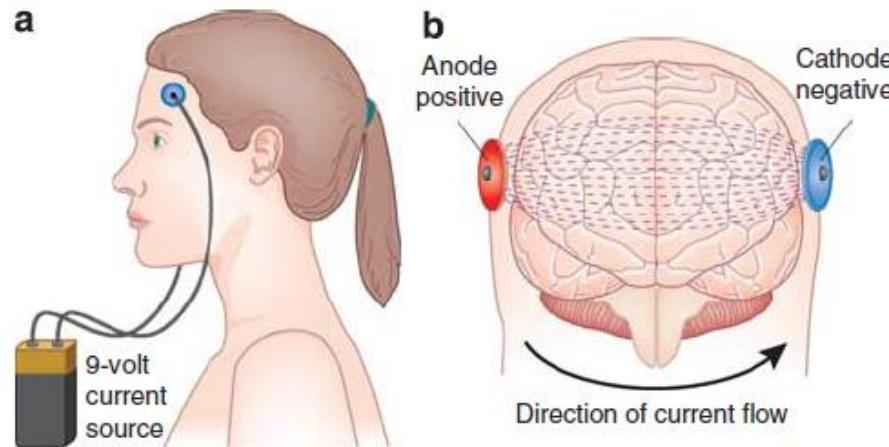


rTMS

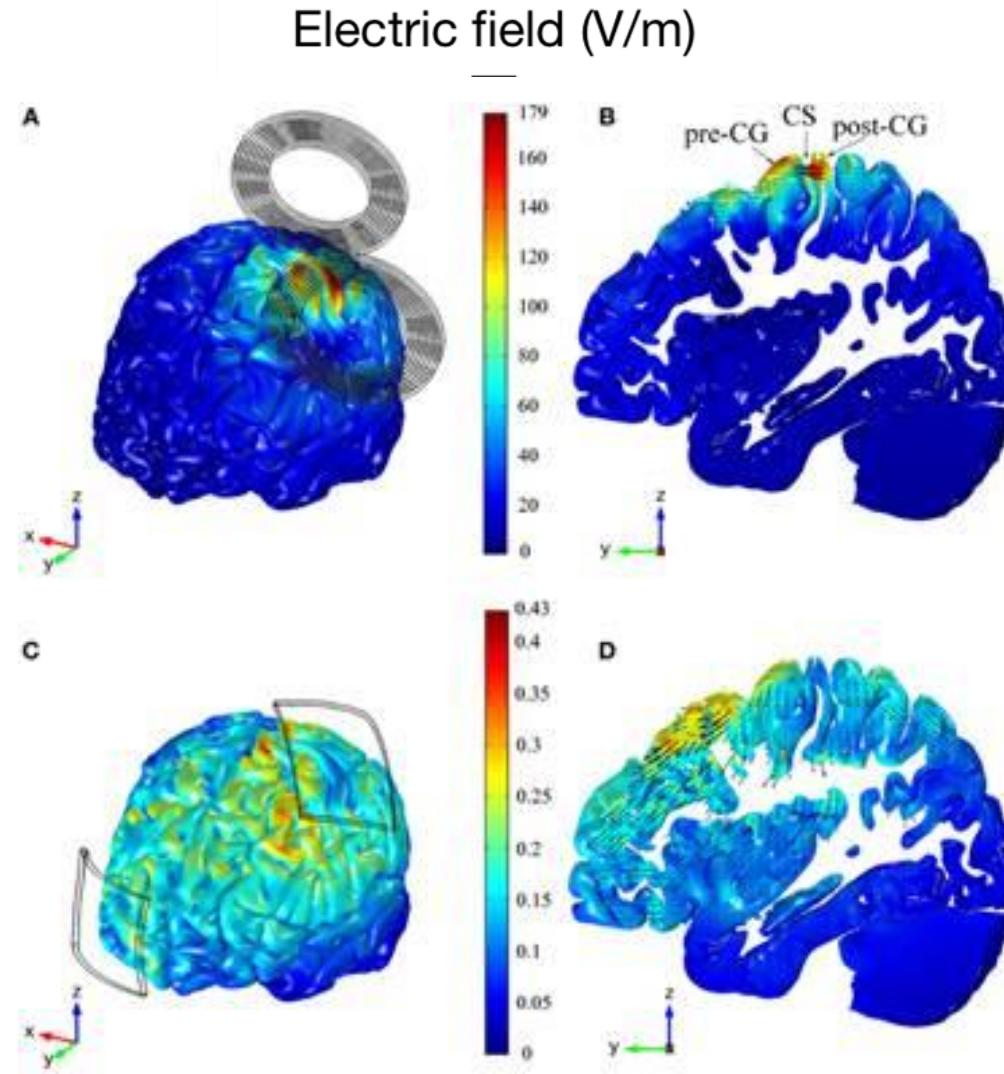
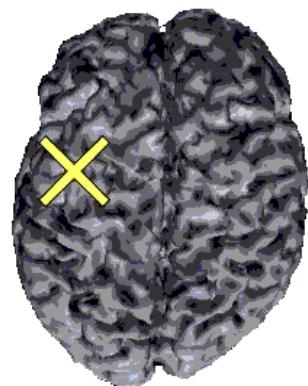
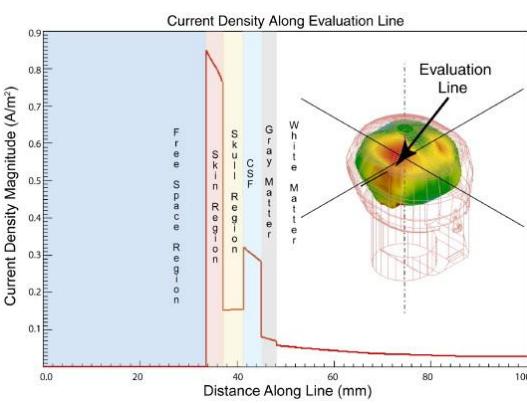


tDCS

Weak DC current  
20 min, 2 mA

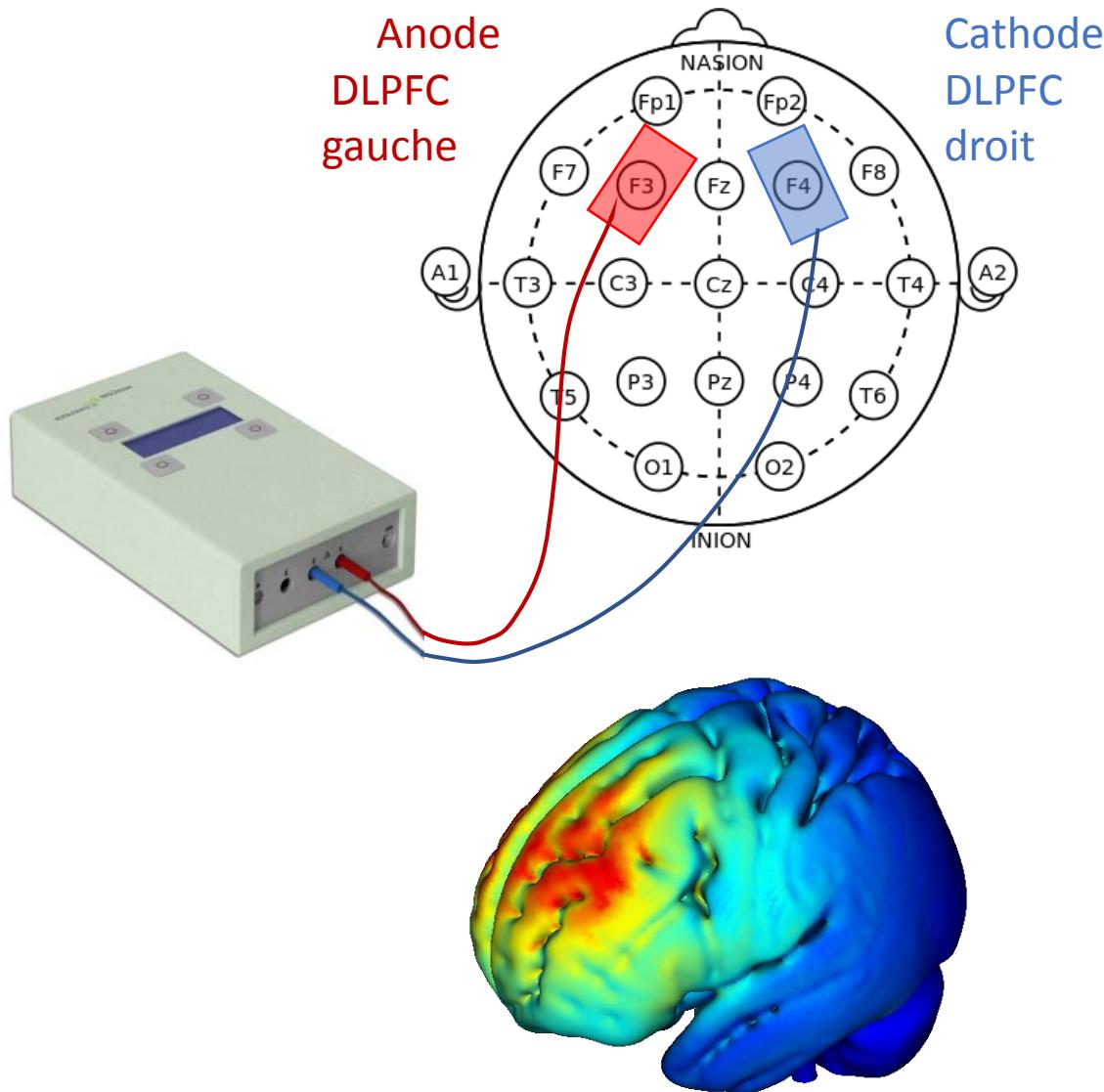


## Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré

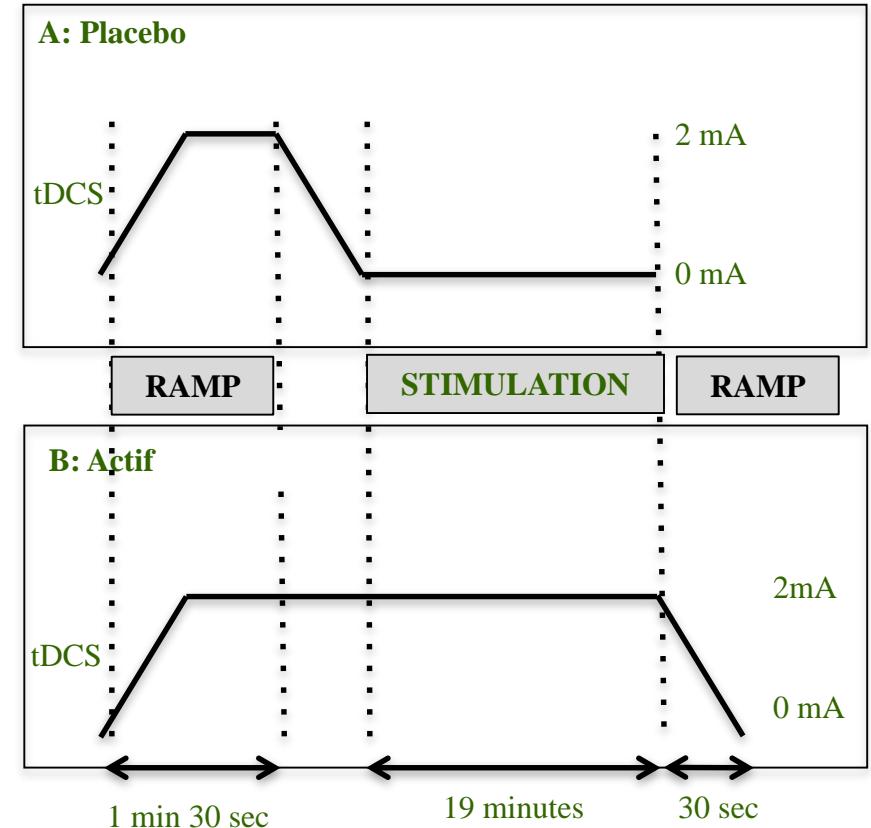


Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré

## tDCS bifrontale

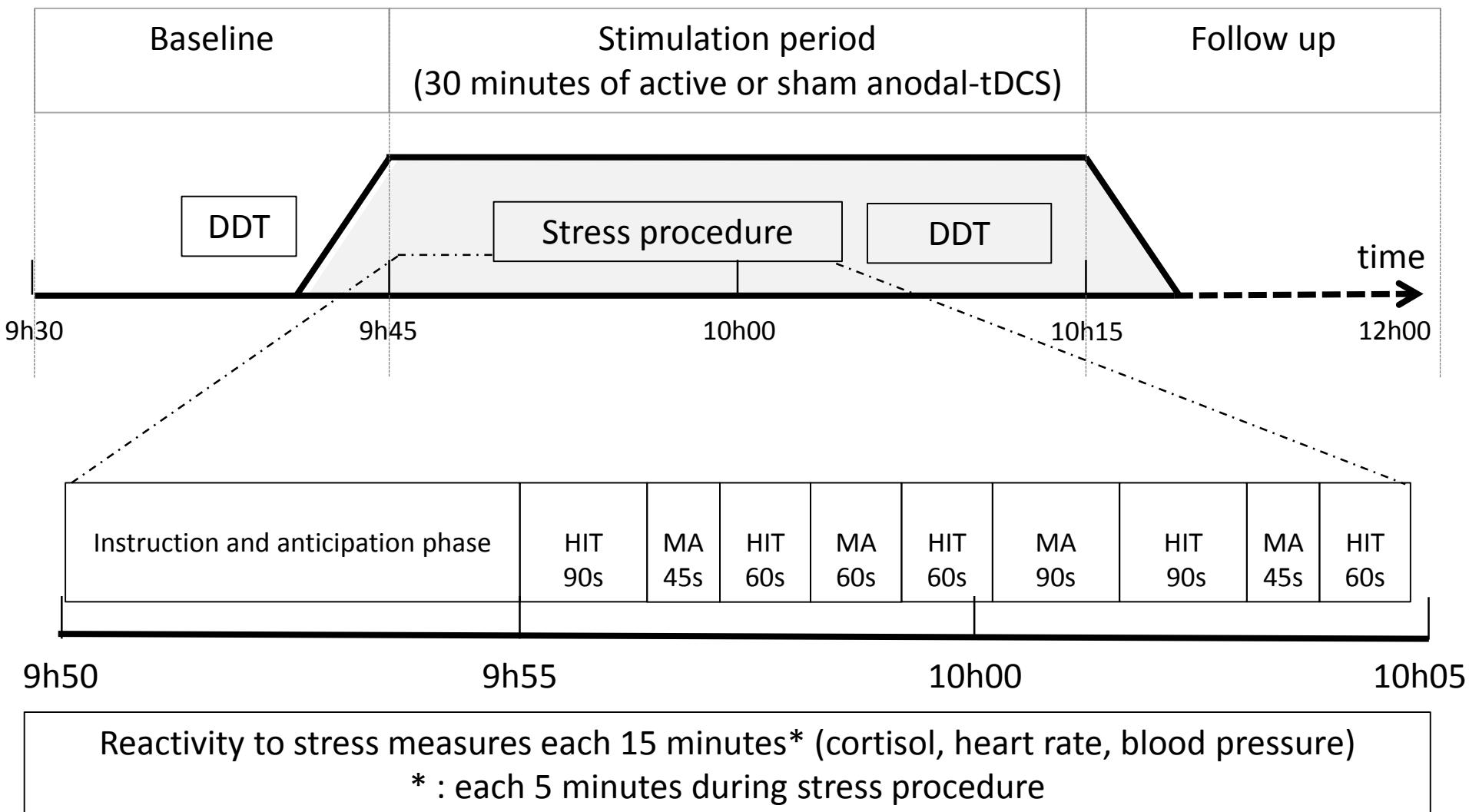


## Étude versus placebo



## 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 Discourting task; HIT: Hand immersion trial in water 8°C; MA: mental arithmetic; s: seconds

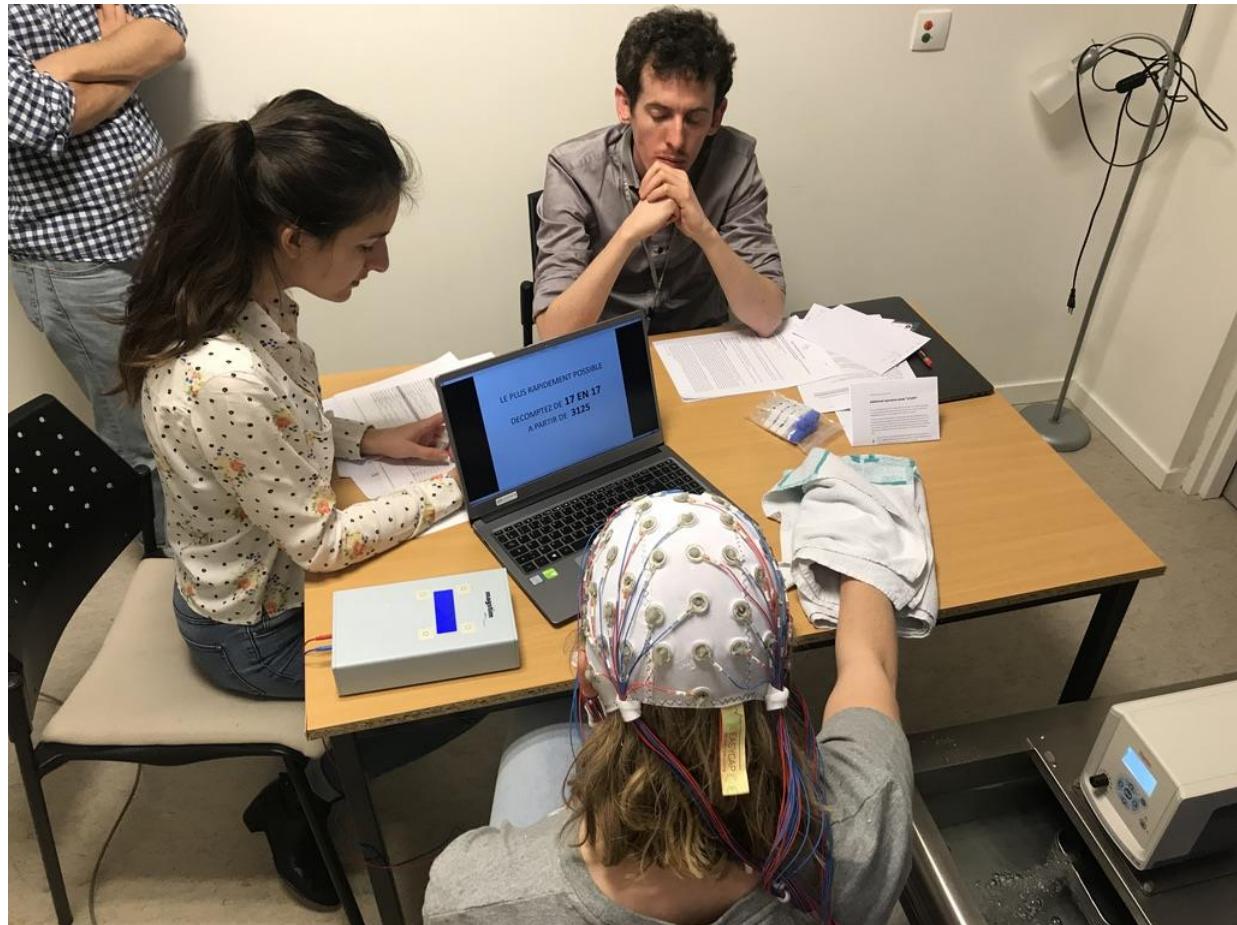
Mesurer et modifier l'impact du stress chez les patients et les apparentés de premier degré

## EFFETS Biologique et cognitif

Cortisol salivaire ,



Appétit pour la récompense ,  
(dopamine)



# Vous préférez recevoir ?

38 €

Tout de suite



300 €

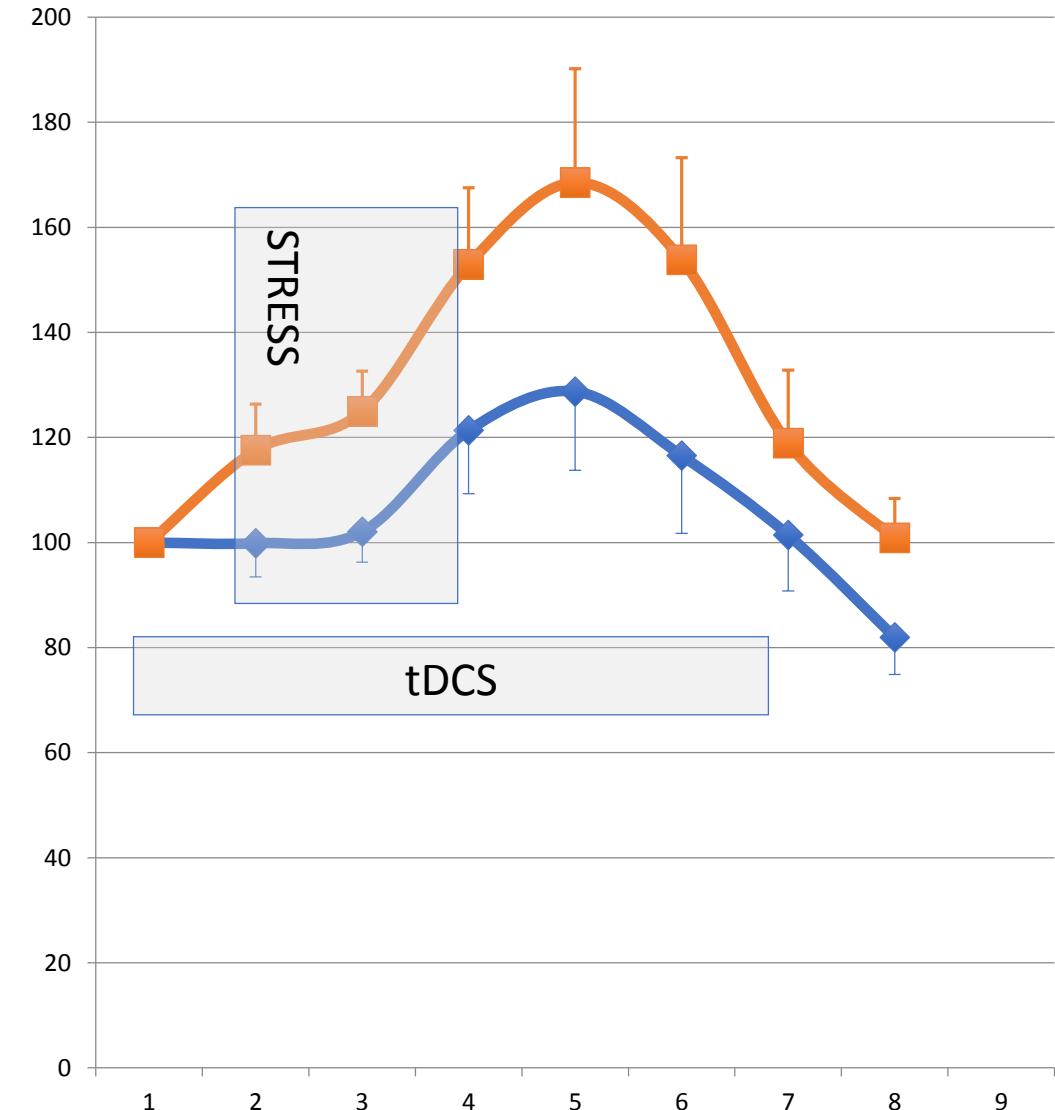
ou

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)

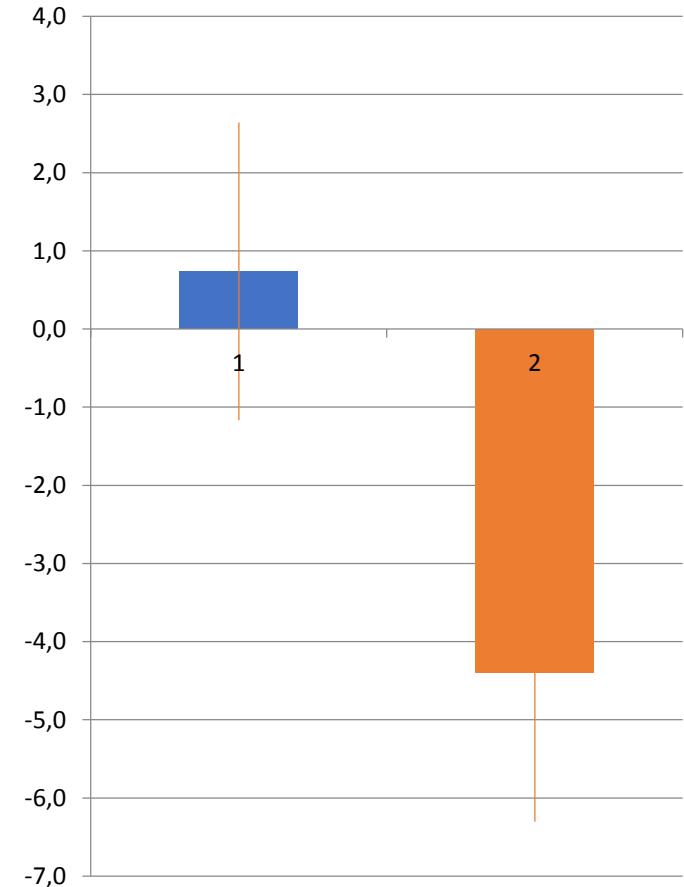
- STRESS + tDCS placebo

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

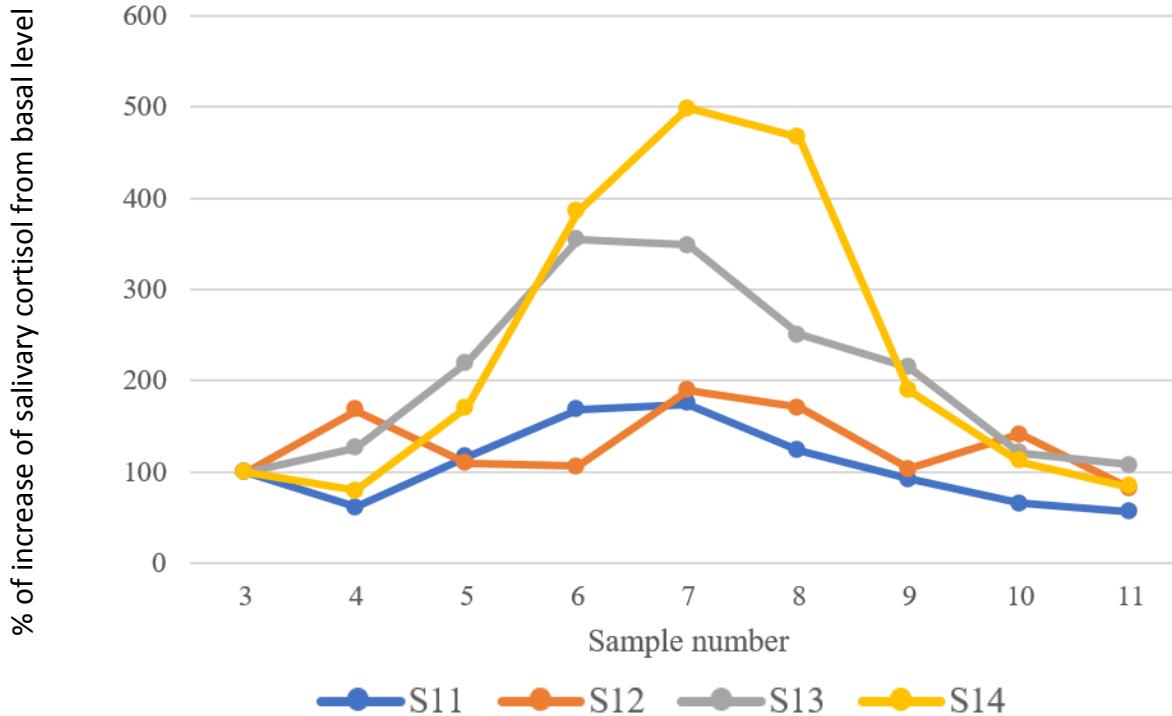
- STRESS + tDCS ACTIVE

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

- STRESS + tDCS placebo
- STRESS + tDCS ACTIVE



# Résultats – apparentés (cortisol)



!! étude en cours !!

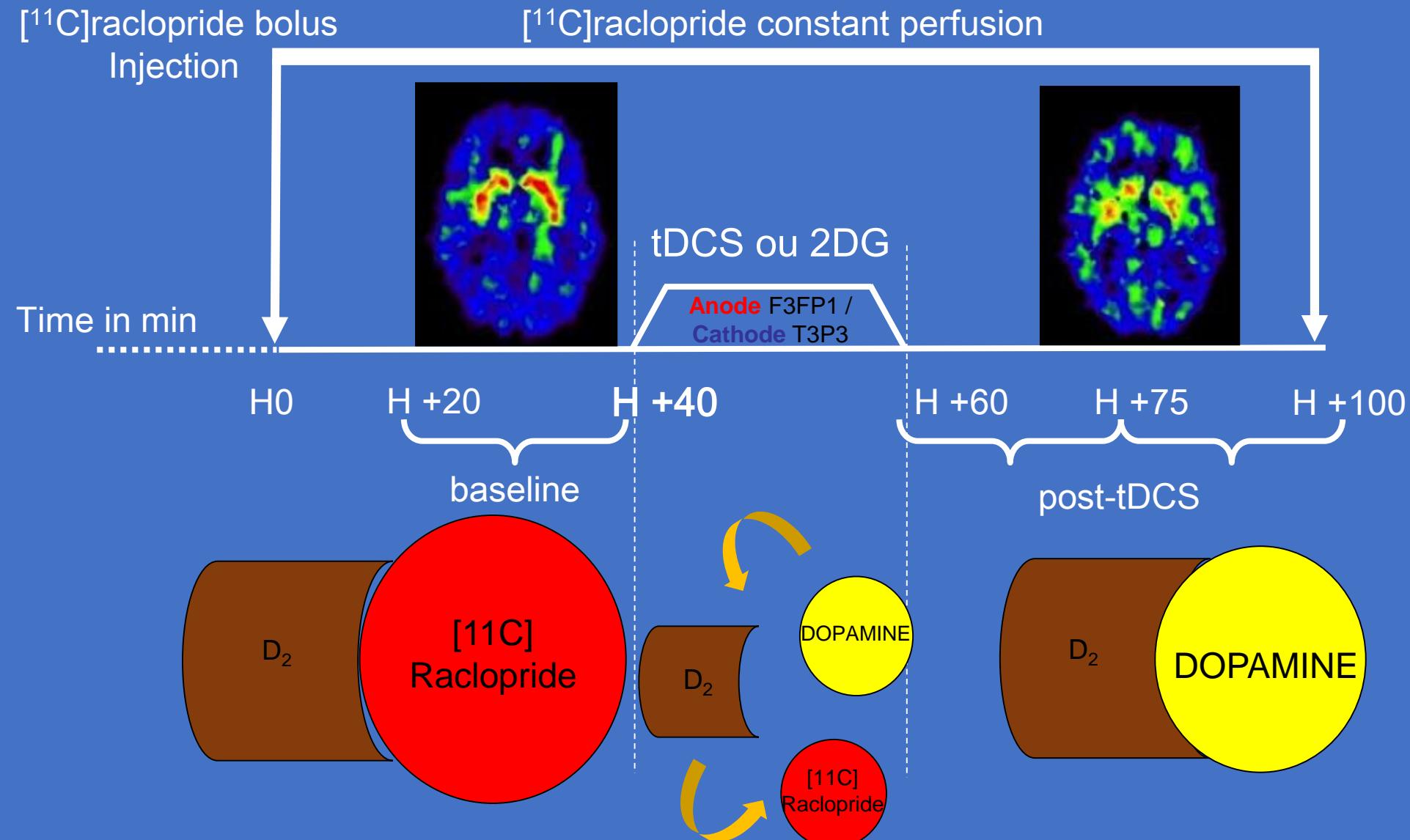
Subjects 11 and 12

augmentation modérée cortisol  
(maximum 174.0% et 189.5%).

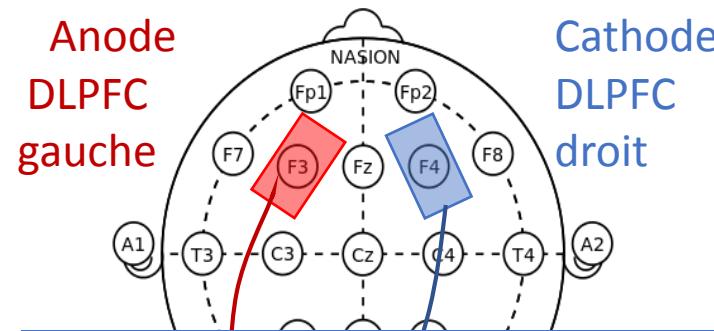
Subjects 13 and 14

forte augmentation cortisol  
(355.2% et 498.5%).

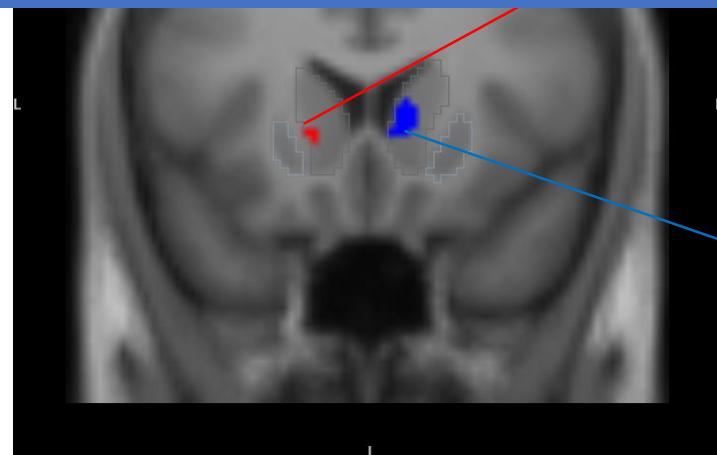
# Et la dopamine ?



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



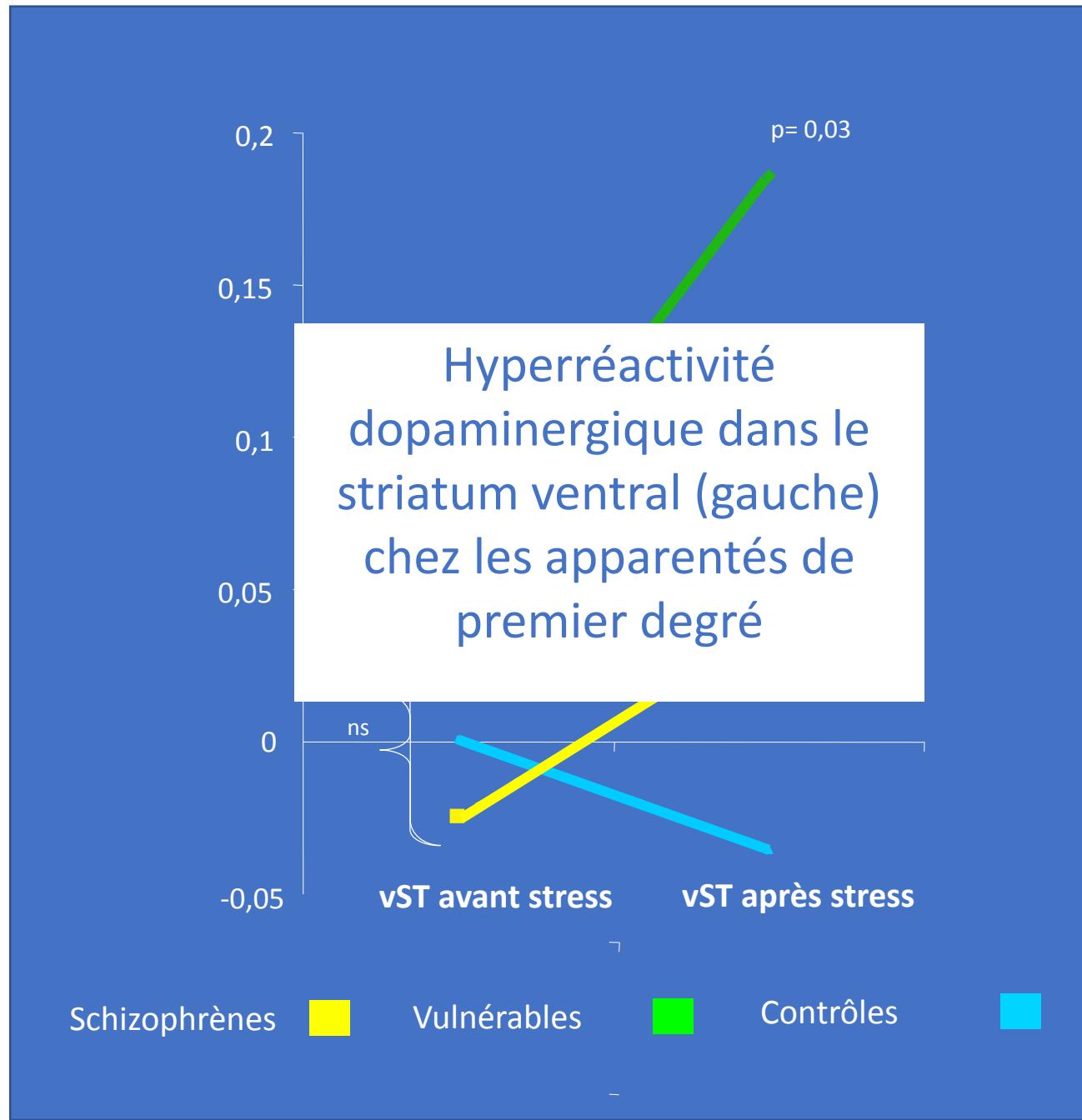
La tDCS frontale peut moduler la transmission dopaminergique (libération dans le striatum ventral droit)



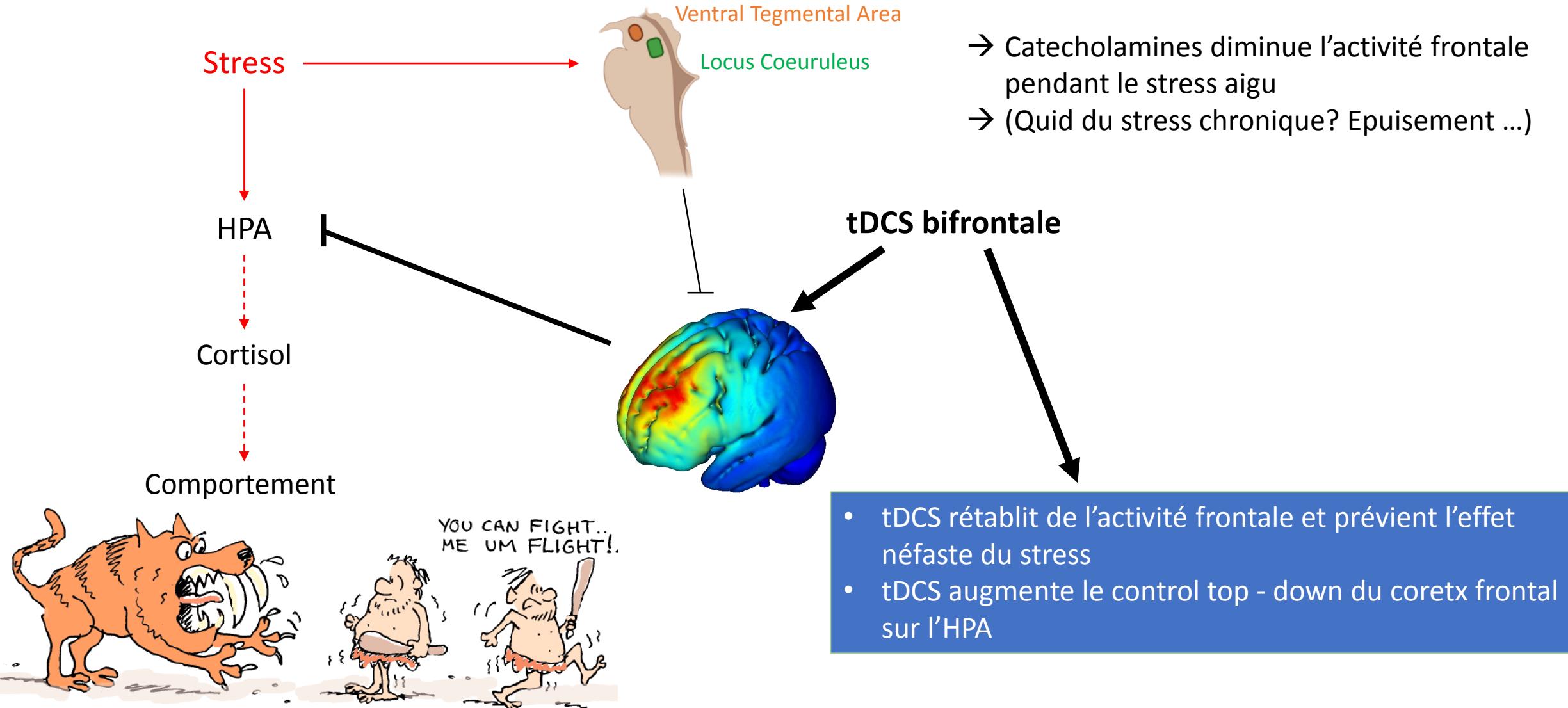
Left caudate

Right caudate \*

Executive part



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





# Des Questions?