

# Comportement et stress: vers une vision intégrée de l'organisme

Catherine Belzung, iBrain (UMR  
1253 Imagerie et Cerveau)

Mail: [catherine.belzung@univ-tours.fr](mailto:catherine.belzung@univ-tours.fr)

Twitter: @CathBelzung

# Stress: Vocabulaire

- Terme identique dans la plupart des langues
- Issu de la métallurgie (pression sur un métal)
- Distinguer « stresseur » et « stress »
- Stresseur: concerne ce qui vient menacer l'équilibre physique ou psychique d'un sujet
- Stress: état induit chez le sujet

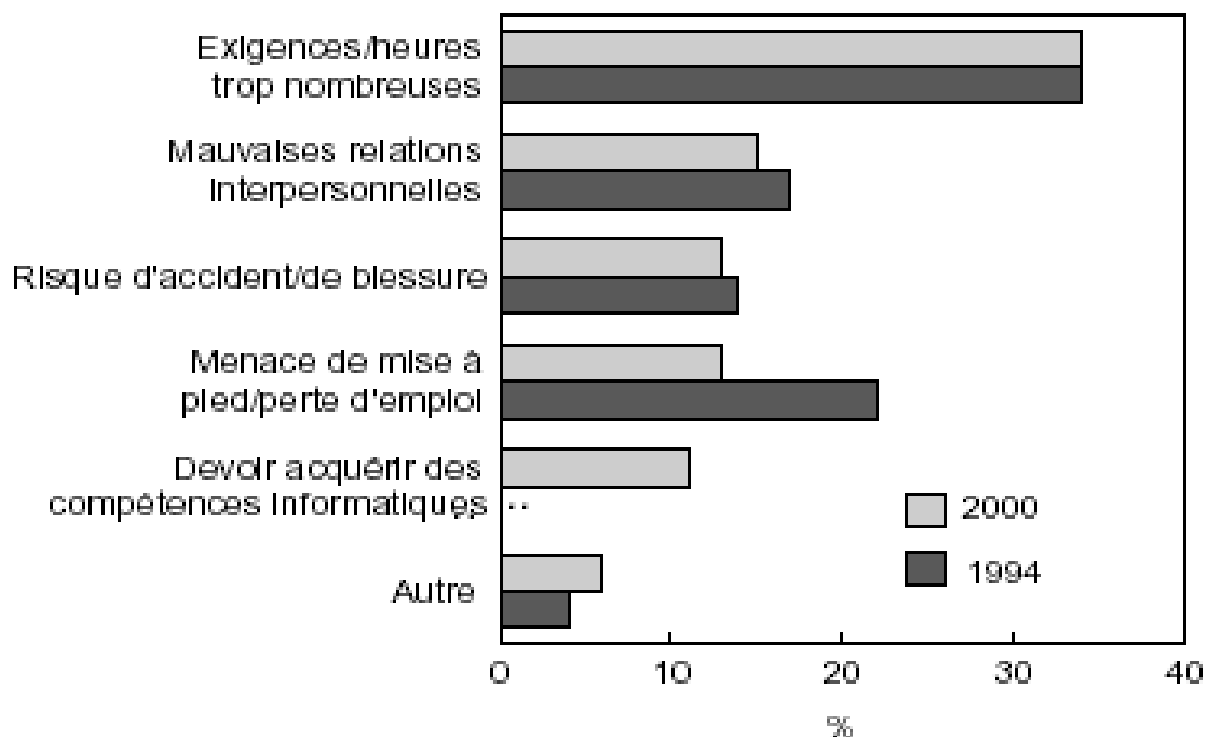


# Stresseurs physiques ou psychosociaux



- Physiques: chaleur, froid, humidité, douleur, glycémie, hydratation, pollution, etc..
- Psychosociaux: congénère agressif, changements fréquents d'environnement, contraintes diverses, faible support social, etc

## Graphique : Les déclencheurs de stress en milieu de travail étaient semblables en 1994 et 2000.



Source : Enquête sociale générale

# **HISTOIRE ET GENERALITÉS**

# Hans Selye (1907-1982)

- En 1936:
- Recherches d'une nouvelle hormone sexuelle: injection d'extraits d'ovaires à des rats
- Trois groupes de rats: rats non injectés, rats avec des injections placebo, rats avec des injections d'hormones
- Observation d'une réaction très forte:
  - a) glandes surrénales hypertrophiées
  - b) diminution du volume du thymus
  - c) modification volume ganglions
  - d) ulcères estomac



**FIGURE 2-1.** Typical triad of alarm reaction: (A) adrenals; (B) thymus; (C) group of three lymph nodes; and (D) inner surface of stomach. The organs on the left are those of a normal rat; those on the right, of a rat exposed to the frustrating psychological stress of being immobilized. Note the marked enlargement and dark discoloration of the adrenals caused by congestion and the discharge of fatty secretion

*« tous mes rêves de trouver une nouvelle hormone tombaient à l'eau. Tout le temps et le matériel utilisé pendant cette longue étude étaient gâchés. Je devins si déprimé que pendant plusieurs jours, je ne pus entreprendre aucun travail. J'étais simplement assis dans mon laboratoire et je broyais du noir. Alors que je repensais à cette expérience, il m'apparut soudain que l'on pouvait considérer ces résultats d'un point de vue totalement différent. S'il y avait une réaction non spécifique du corps à n'importe quelle agression, les implications pour la médecine seraient énormes ! »*

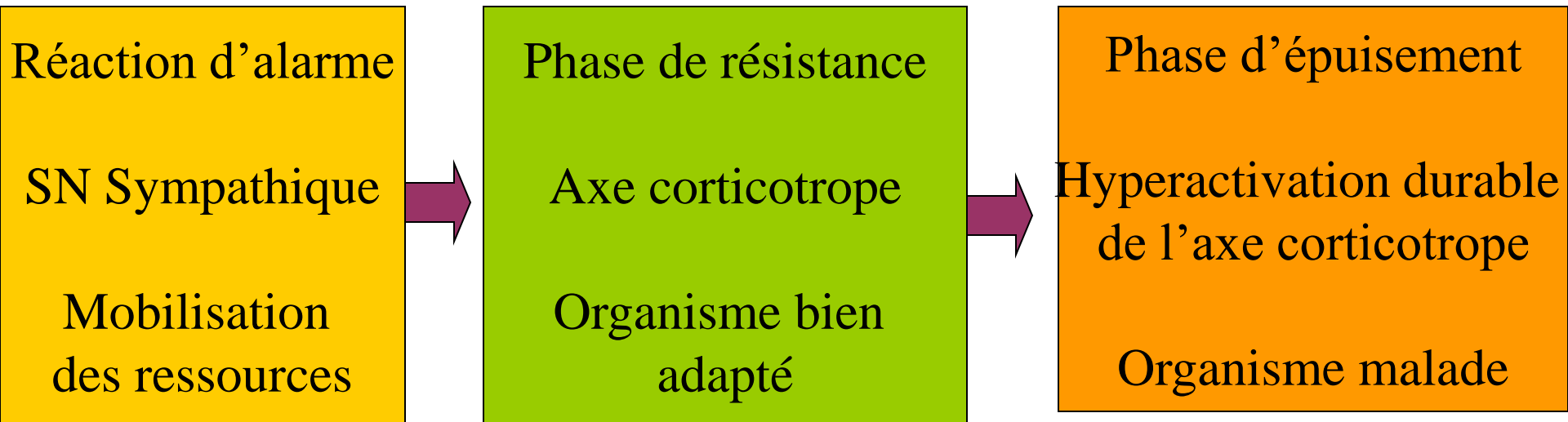
Publication: Selye, H. A Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138: 32 (1936). (1 page, 3 références): décrit le **syndrome général d'adaptation**

# Le syndrome général d'adaptation (1936)

- Ensemble de symptômes non spécifiques qui se manifestent quel que soit l'agent stressant, et viennent s'ajouter aux symptômes spécifiques de l'agression (signes infectieux, traumatiques, etc.).
- Concerne l'ensemble des organes, donc non spécifique (d'où le mot « général »)
- Dans cet article de 1936, Selye n'utilise pas le terme « stress », probablement parce que les éditeurs le trouvaient trop « non spécifique » et « non scientifique ». Cependant, Selye utilise le terme à la fin des années 40

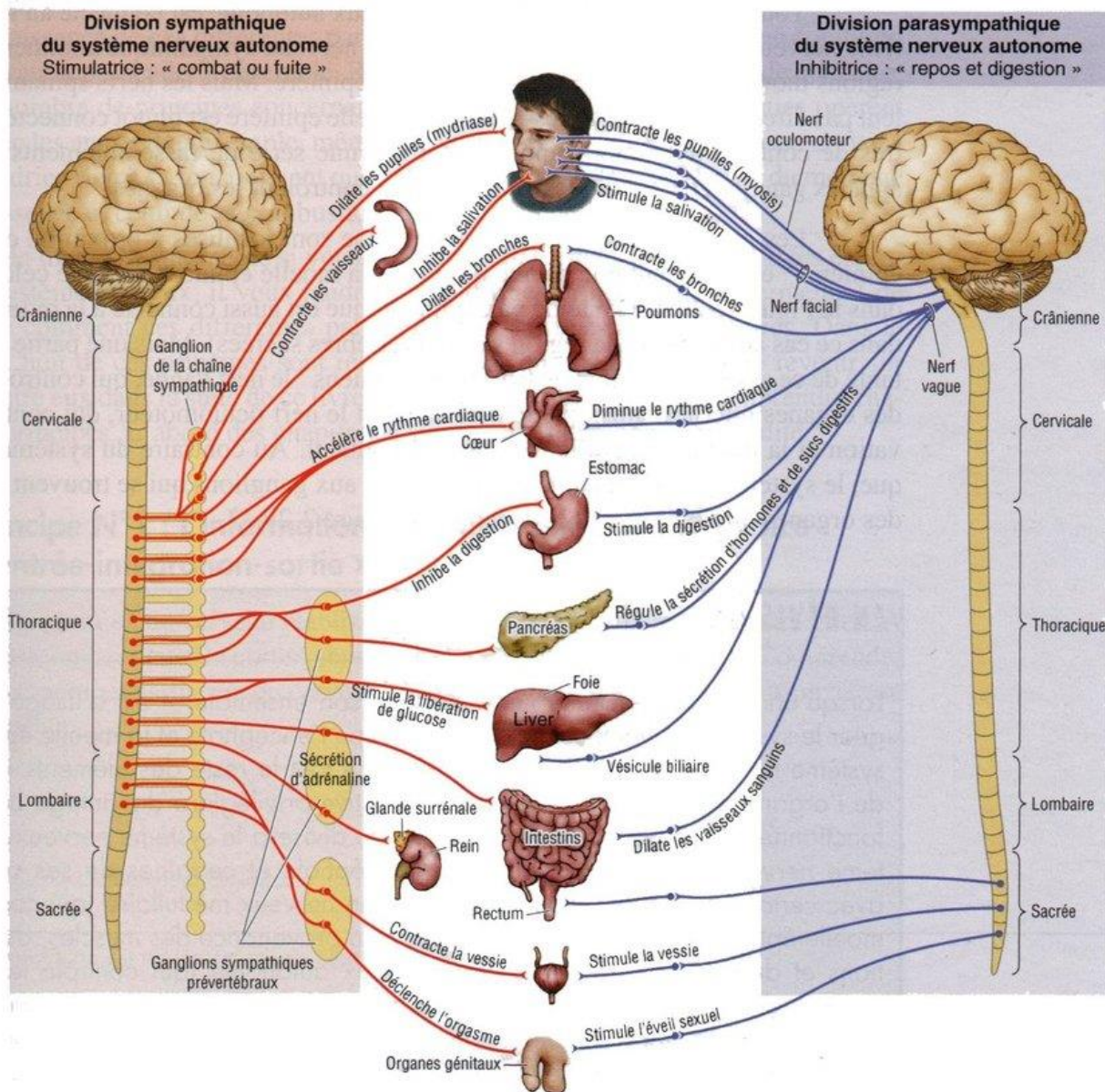


# Les 3 phases

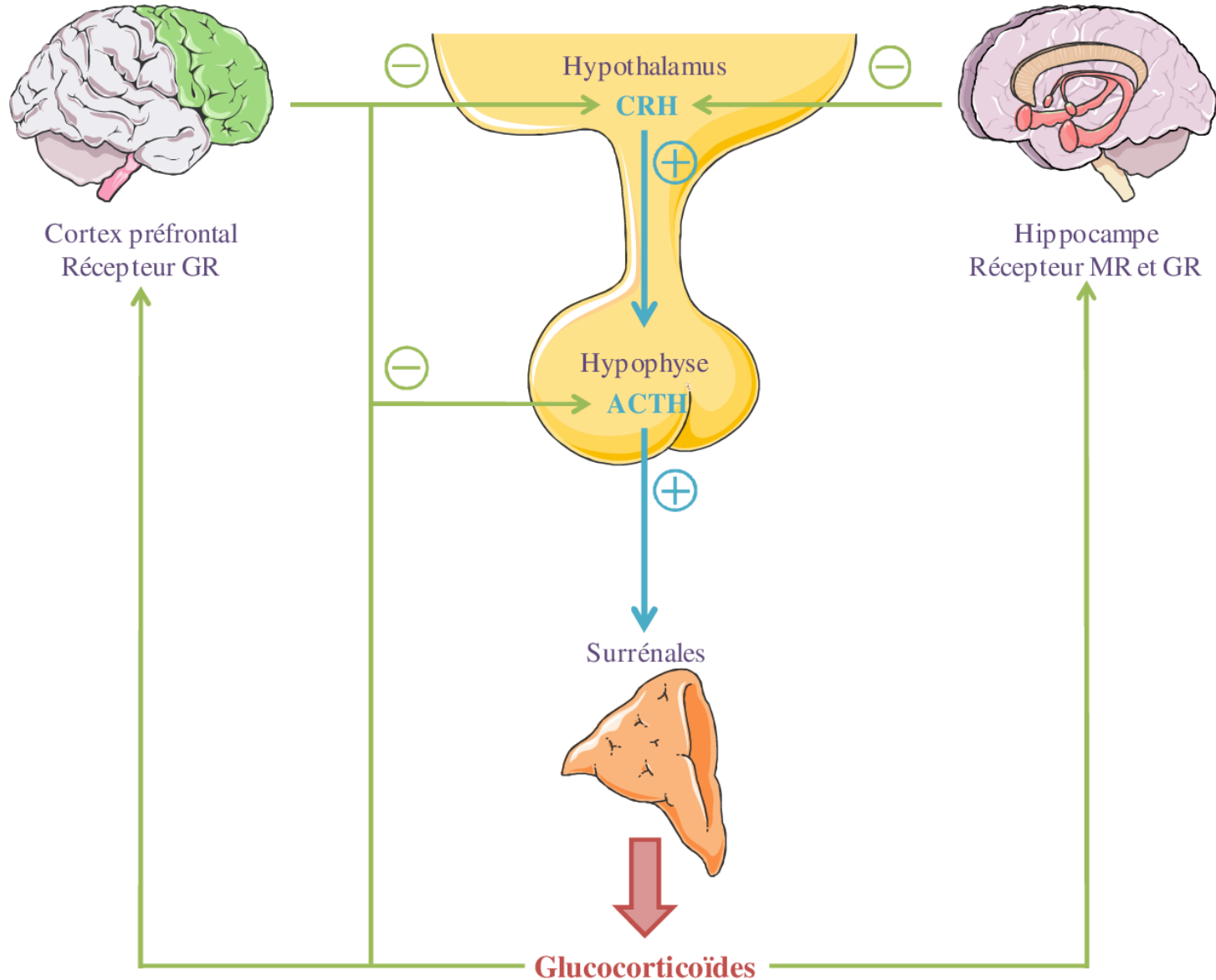


Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J Clin Endocrinol Metab 1946 ; 6 : 117-230

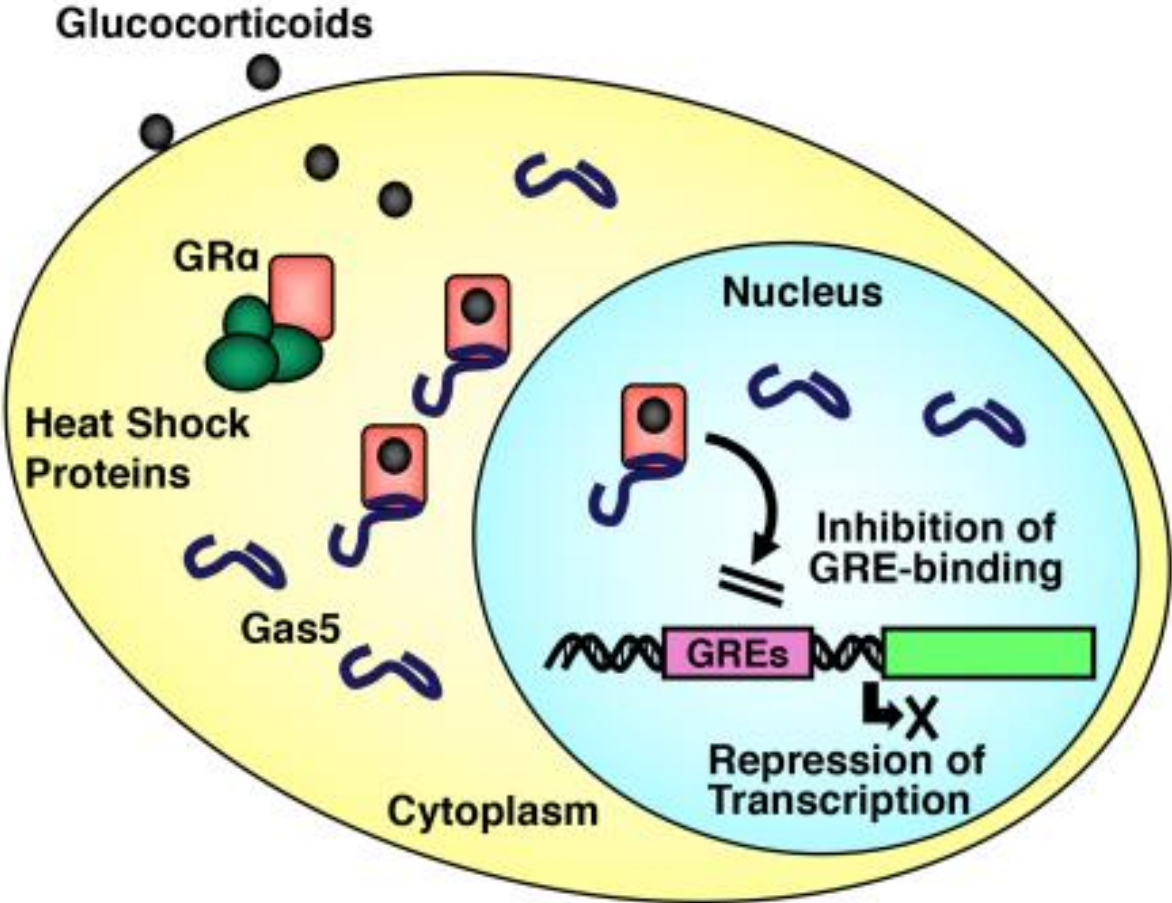
# Phase d'alarme: SN sympathique



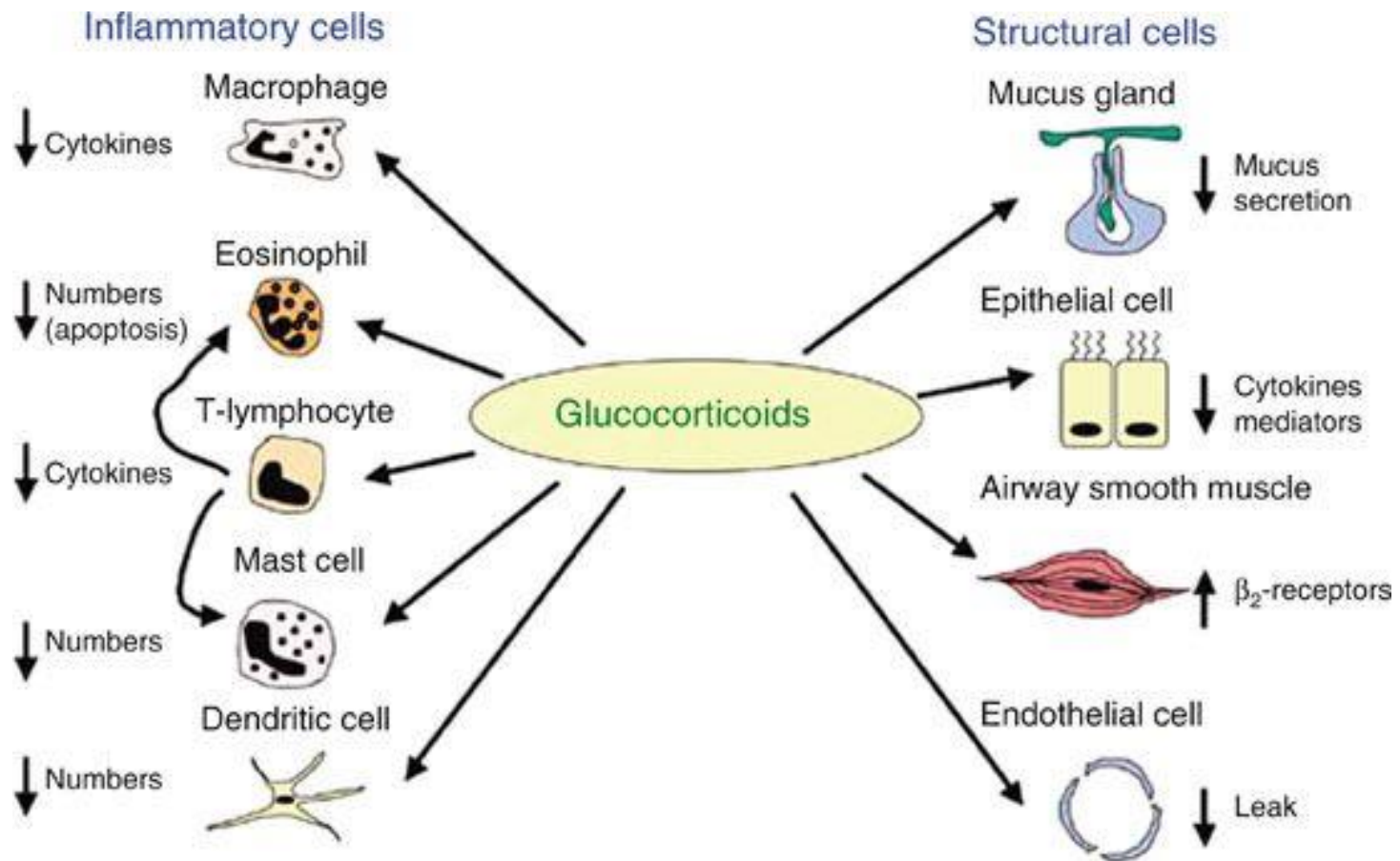
# Phase de résistance: axe corticotrope



# Récepteur aux glucocorticoïdes



# Expression cellulaire GR





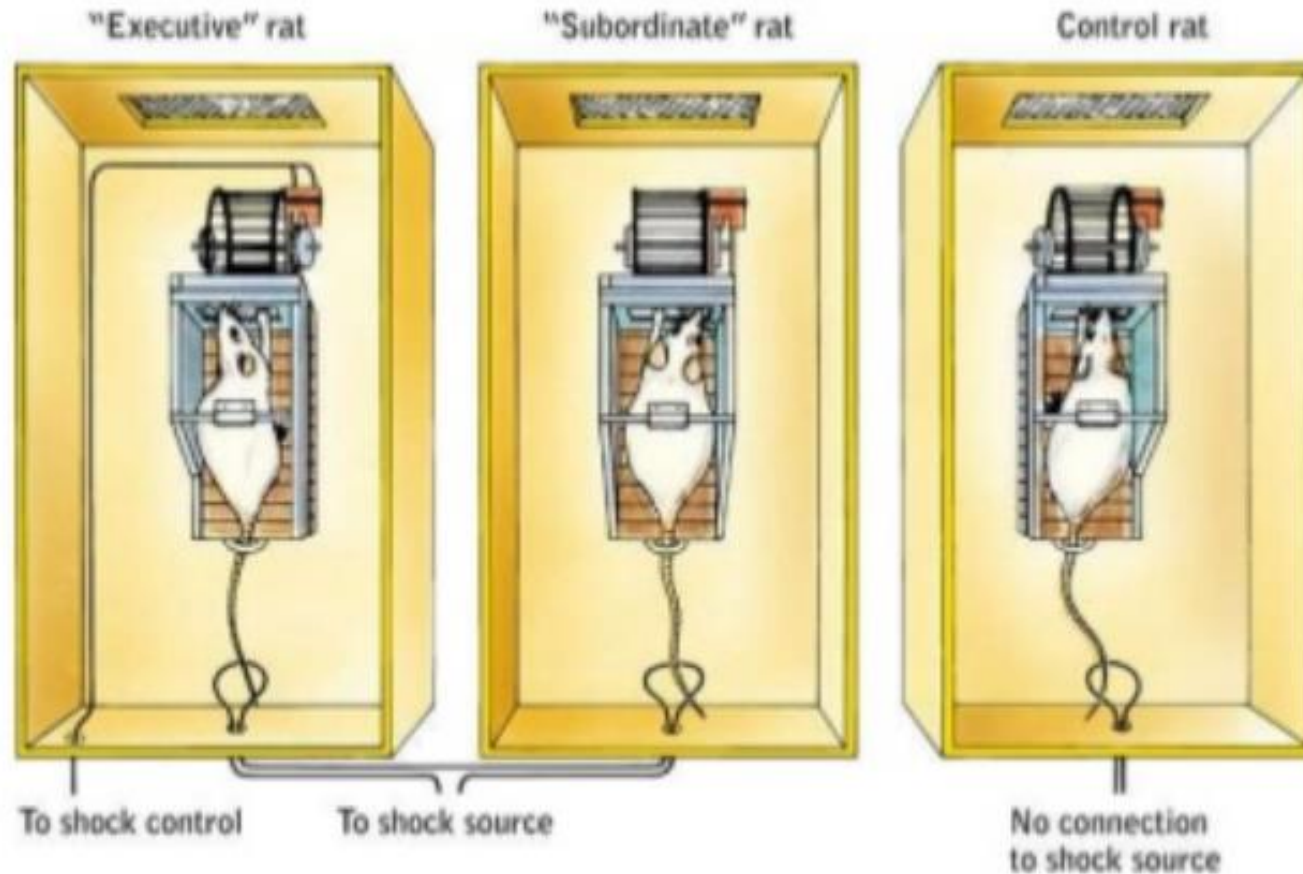
# Travaux de Masson

- **Selye associe le terme stress surtout à des stressseurs physiques et à des réponses physiologiques**
- Mason J.M., 1971. A re-evaluation of the concept of 'non specificity' in stress theory. J. Psychiatr. Res., 8, 323-333.
- **Critique les travaux de Selye car n'intègrent pas la dimension émotionnelle de l'état de stress et en particulier les notions de nouveauté, d'incertitude et de non predictabilité.**
- **Il y a une forte variabilité inter-individuelle dans la réponse aux stressseurs qui est liée à la manière dont le sujet interprète la situation. Ce n'est pas le stressseur qui cause les réponses de stress, mais la perception du stressseur, la conscience de la présence du stressseur.**
- **Exemples: chez le singe, lorsque l'on applique un stressseur thermique (augmentation de la température) lent et progressif, il n'y a pas d'activation de l'axe corticotrope alors que si on applique une augmentation de la même amplitude mais de façon rapide, l'axe corticotrope est sollicité. Ce n'est donc pas l'intensité du stressseur qui est déterminante mais la façon dont il est perçu par le sujet.**

# Travaux de Weiss

- **Chocs électriques sur la queue de rats,**
- **Si l'arrivée des chocs est signalée: diminution des ulcères (prédictibilité).**
- **Si on donne aux rats un feedback sur leur succès à contrôler l'arrivée des chocs, on n'observe aucune mobilisation de l'axe corticotrope et aucun ulcère : importance de percevoir la conséquence de ses actions (rétrocontrôle).**
- **Donc contrôlabilité, prédictibilité et rétrocontrôle**
- Weiss, J.M. (1972) Psychological factors in stress and disease. Sci. Am., 226: 104-113.

# Travaux de Weiss

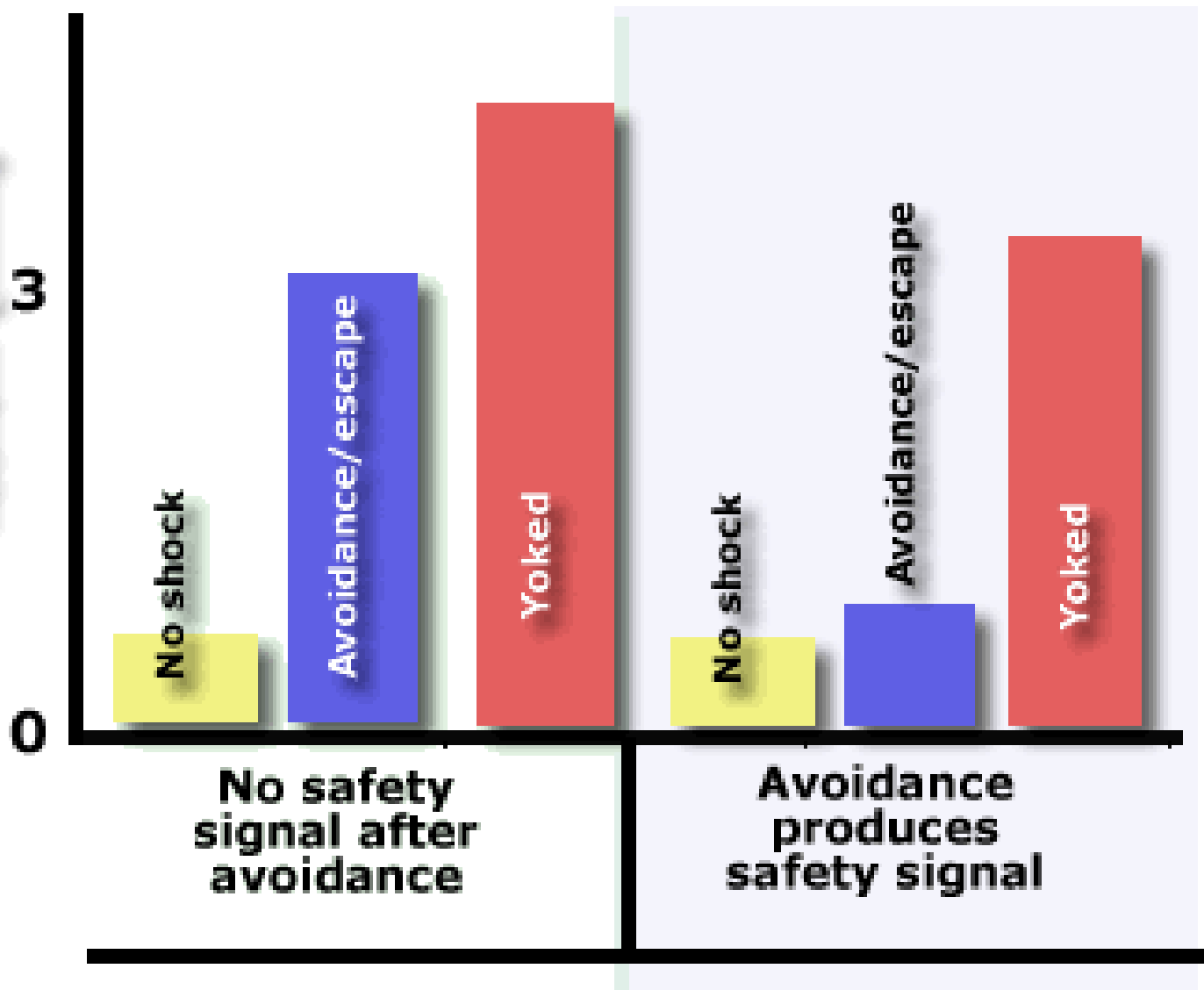


- **Donc contrôlabilité**
- Weiss, J.M. (1972) Psychological factors in stress and disease. *Sci. Am.*, 226: 104-113.



# *Relevant feedback reduces stress*

Median length of gastric lesion (mm)



# Notre vision

STRESS TRIGGERS



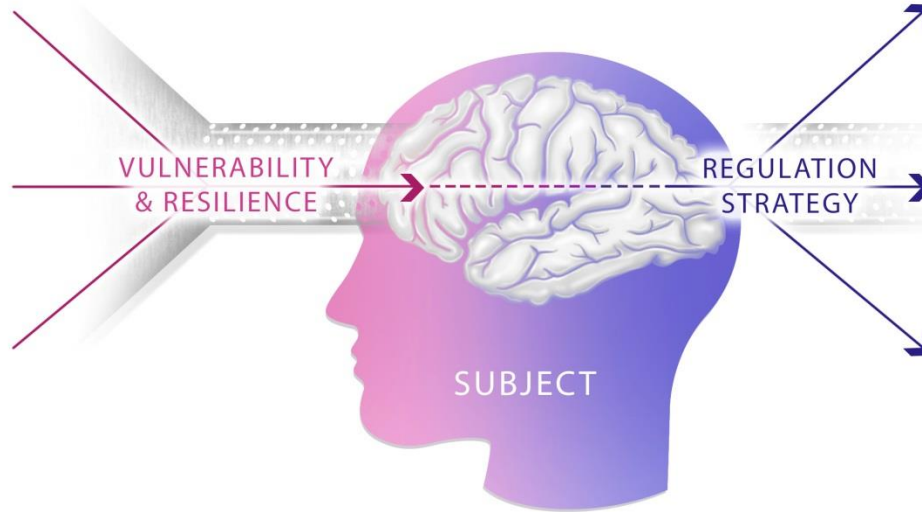
Stressful events from external world



Stressful events from internal world



Stressful events retrieved from autobiographic or prospective memory



Behavioural aspects  
active/passive coping strategies,  
avoidance, confrontation, aggressivity...



Affective and cognitive aspects:  
Irritability, anxiety, affective biases, contextual and emotional learning, selective attention, cue assessment, planification, decision-making, flexibility, generalization, reversal learning, extinction, rumination



Physiological aspect:  
sympathetic arousal, immunological,  
metabolic and homeostatic ajustement

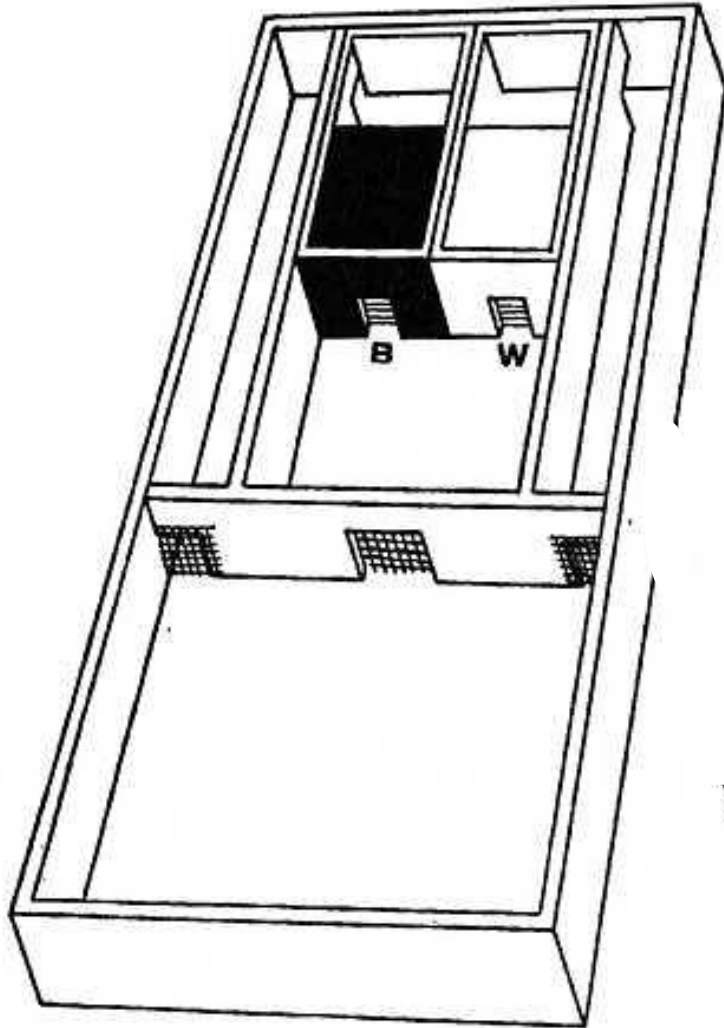
STRESS RESPONSE

PAUSE

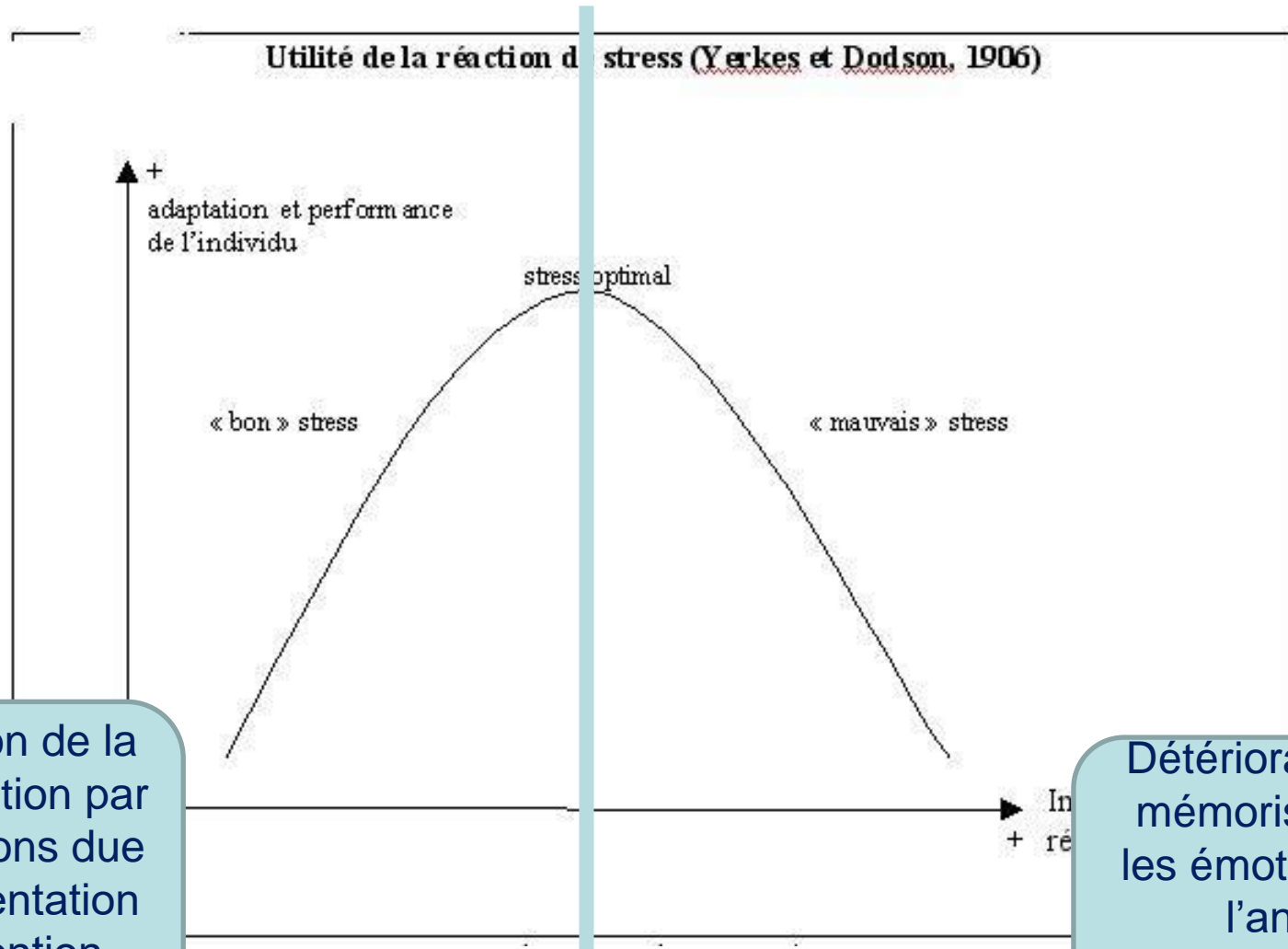


**POSITIF OU NEGATIF?**

# Une expérience de Yerkes et Dodson (1906) sur ... des rats



# Loi de Yerkes-Dodson



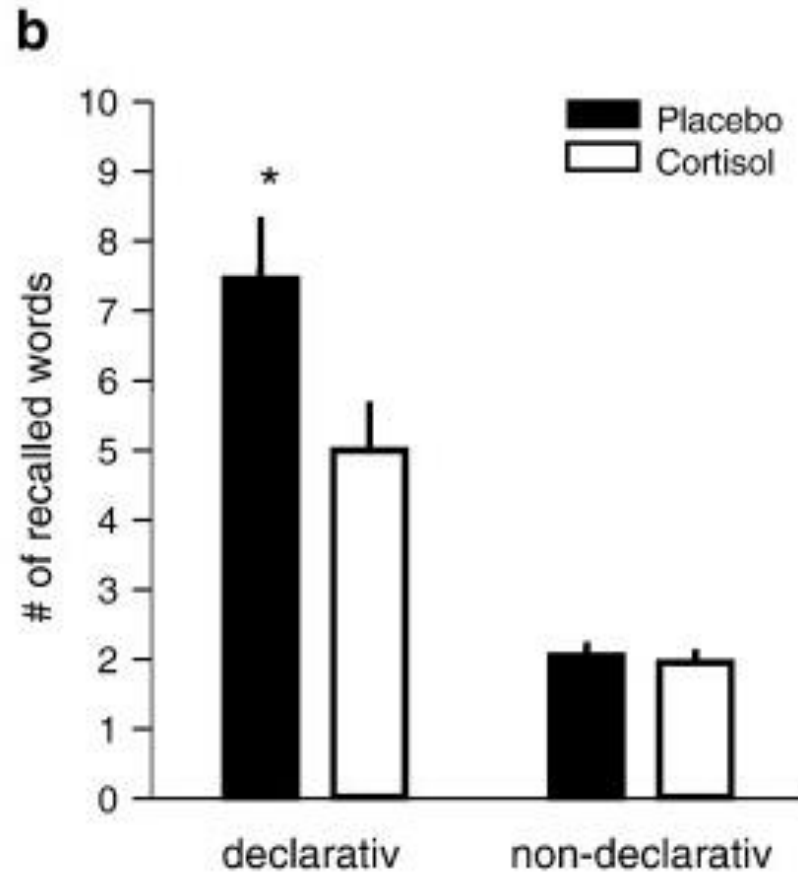
Facilitation de la mémorisation par les émotions due à l'augmentation de l'attention  
Ex: 11/9

Détérioration de la mémorisation par les émotions due à l'anxiété  
Ex: perdre ses moyens

# C'est un peu plus compliqué

- Ca dépend du type de mémoire
- Ca dépend de l'état du sujet

# Les hormones du stress détériorent seulement la mémoire déclarative

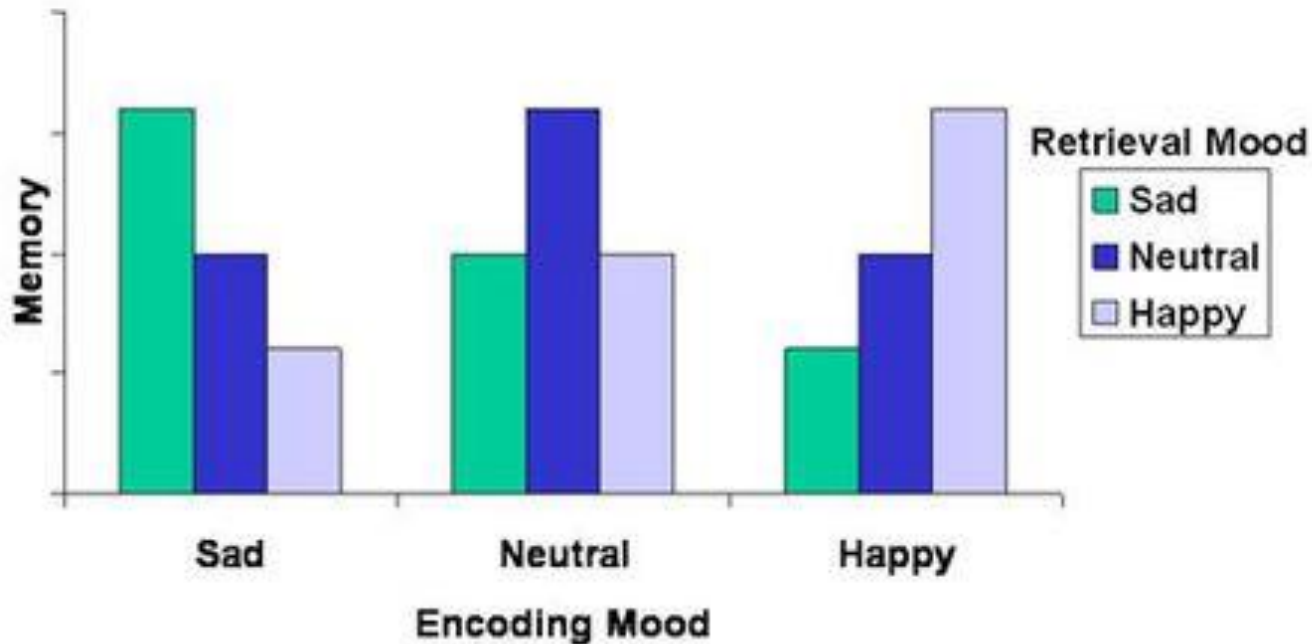




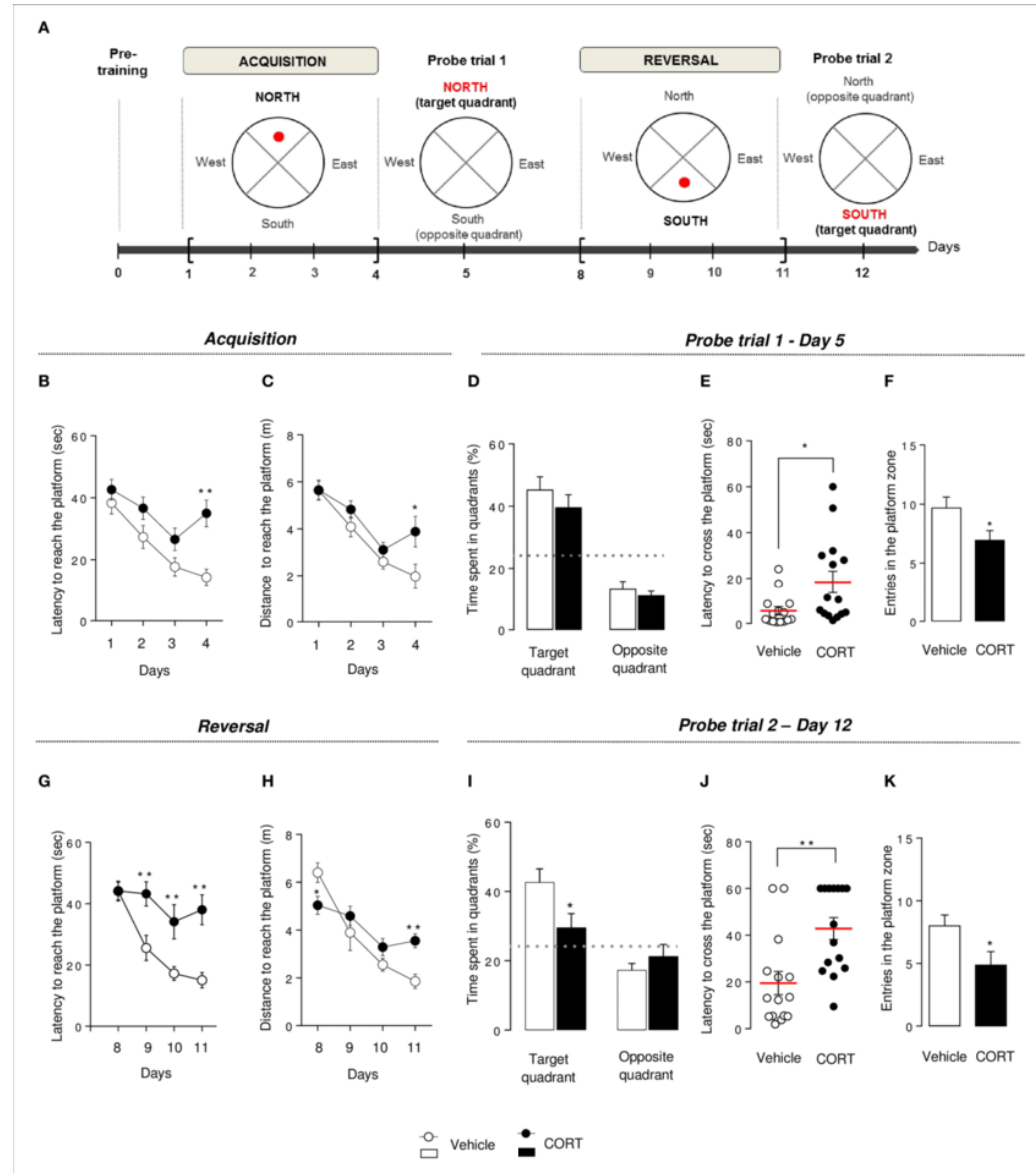
# Ca dépend de l'état du sujet..

## Mood-Dependent Memory

Bower (1981); Eich & Metcalfe (1989)



# Stress ou corticosterone chronique

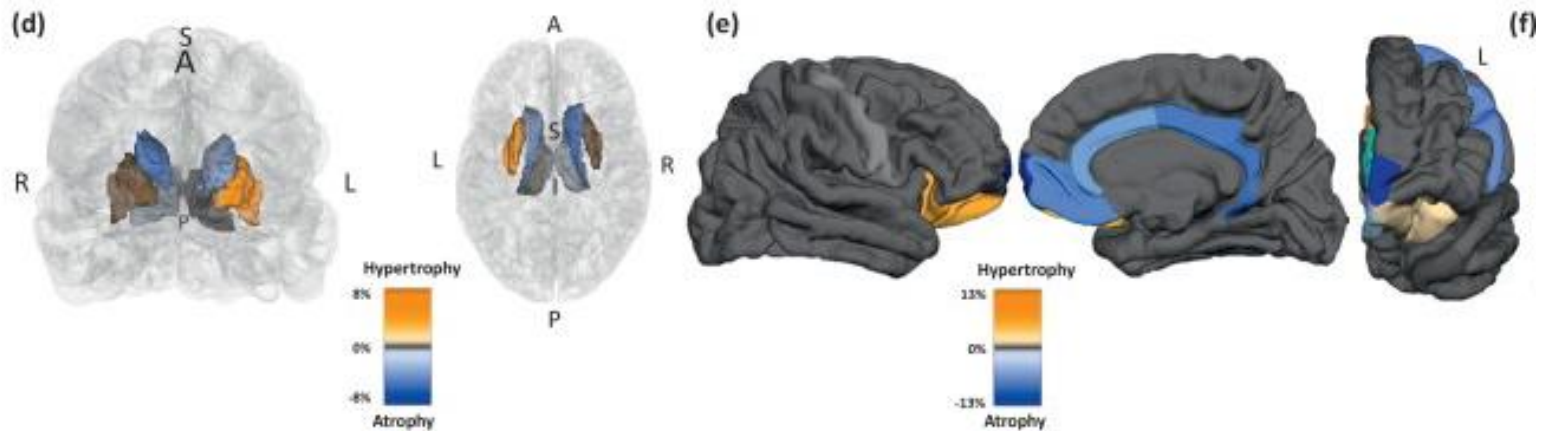


# Stress chronique

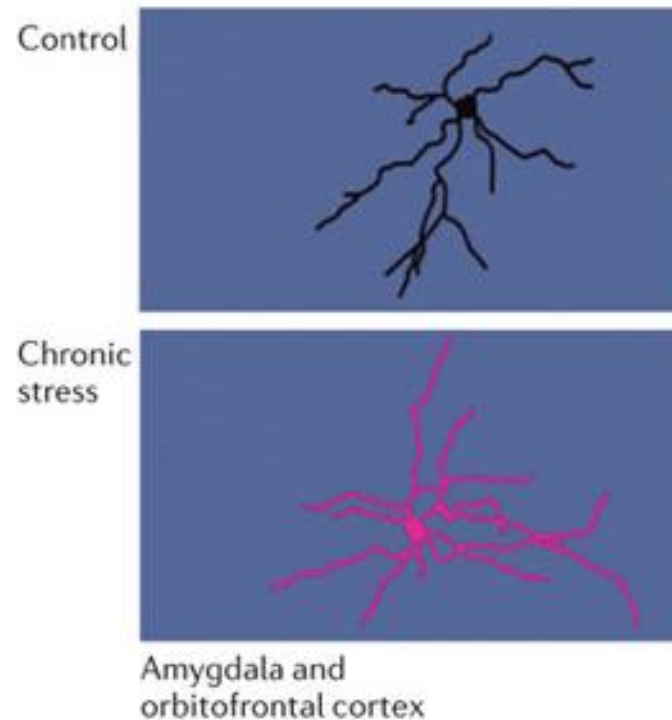
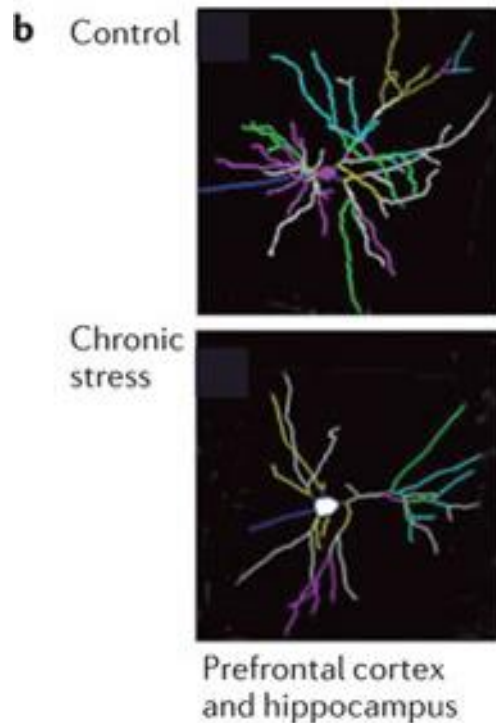
Réorganisation morphologique du cerveau

Hypertrophie striatum, amygdale et certaines régions frontales

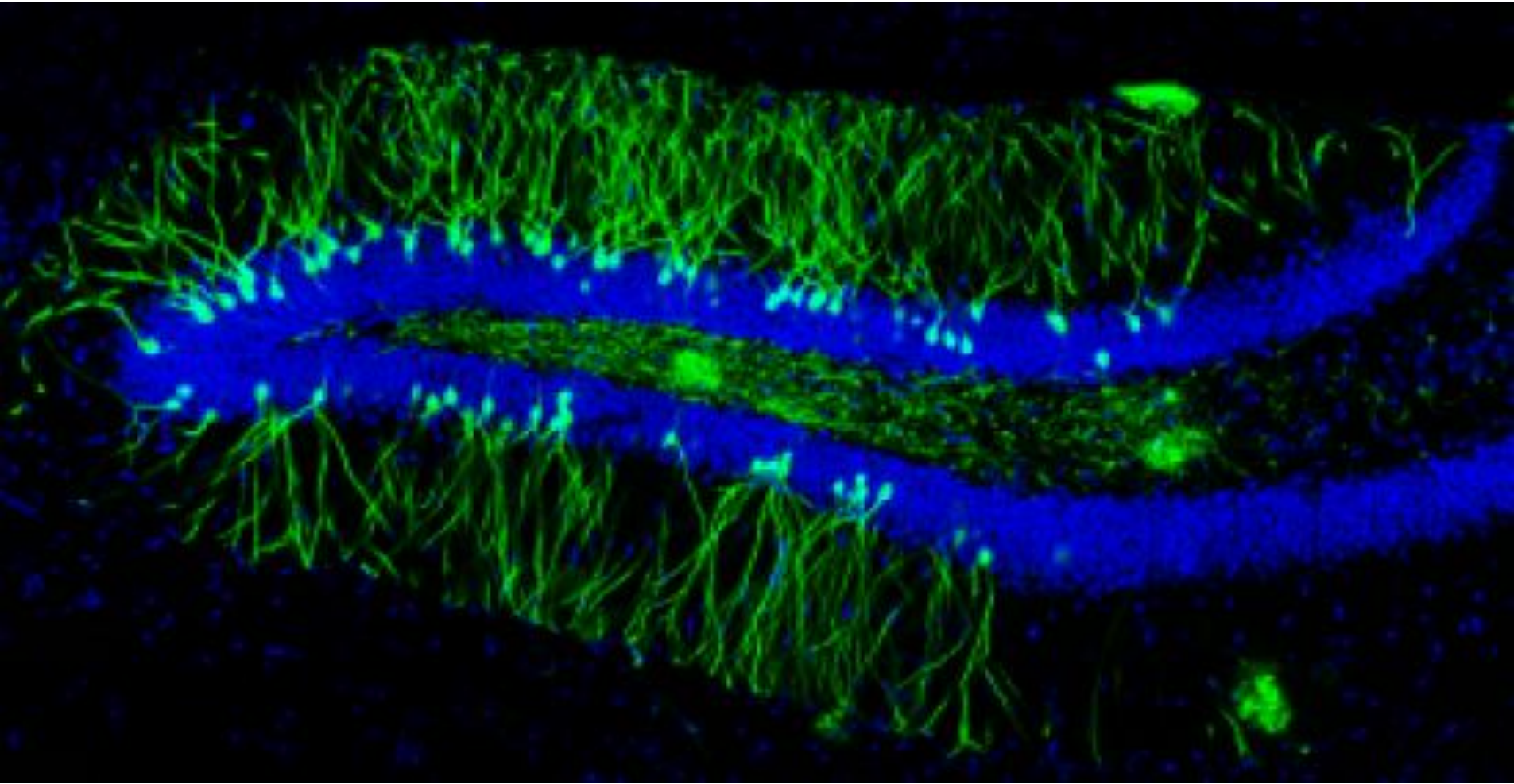
Atrophie hippocampe et autres région préfrontales



# Stress chronique et connexions synaptiques



# Neurogenèse hippocampique



# Les néo-neurones hippocampiques

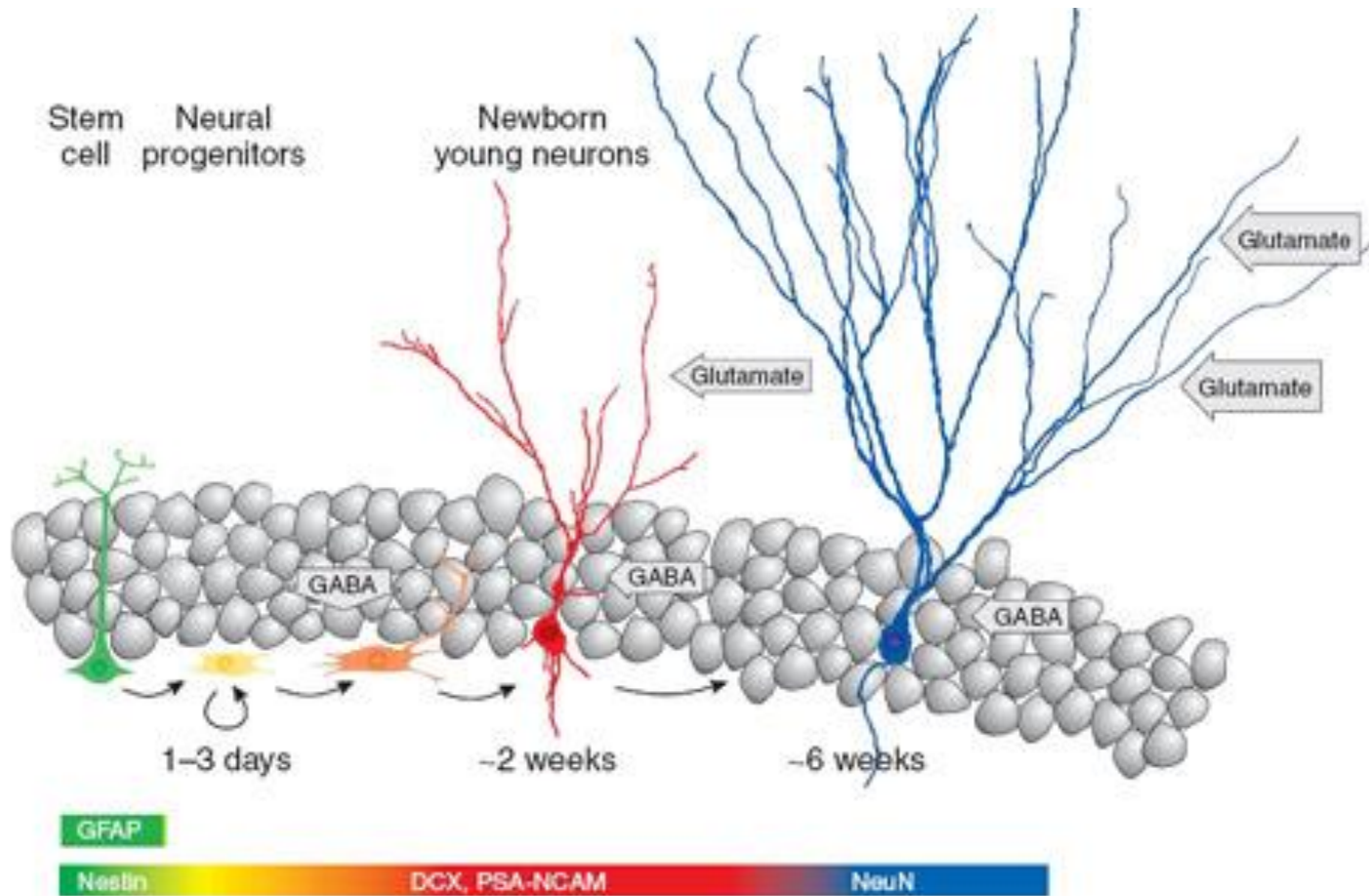
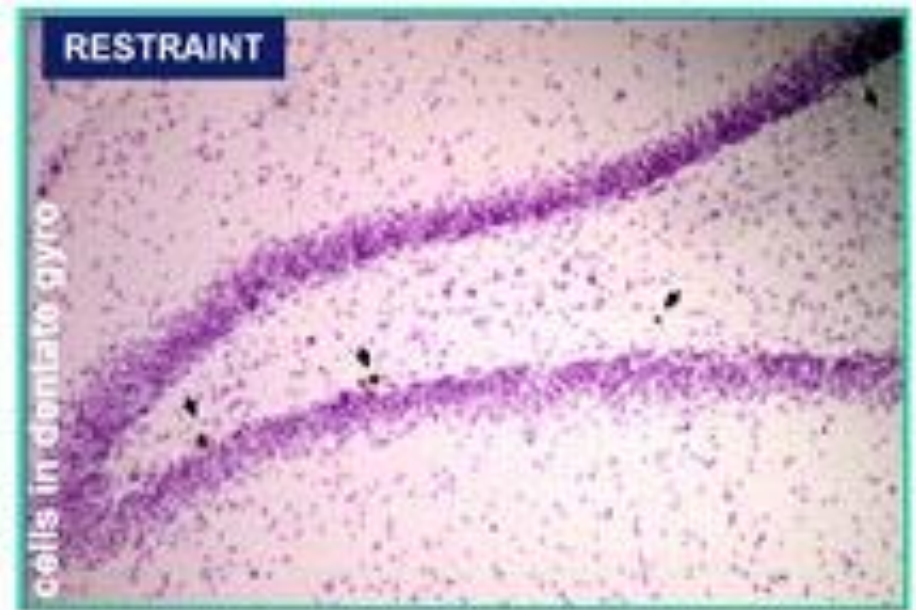
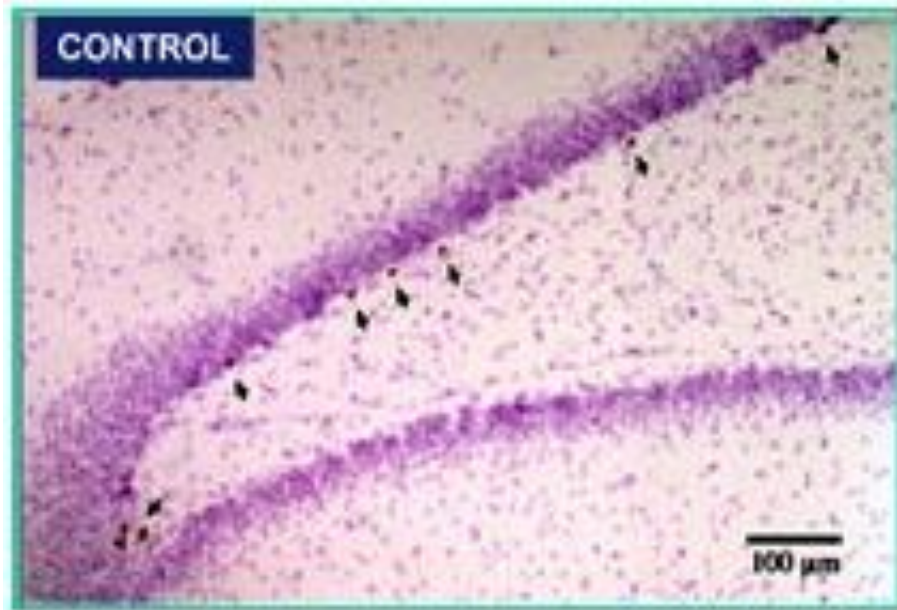


Figure 1 Development of newly generated granule cells in the adult hippocampus. Neural progenitors



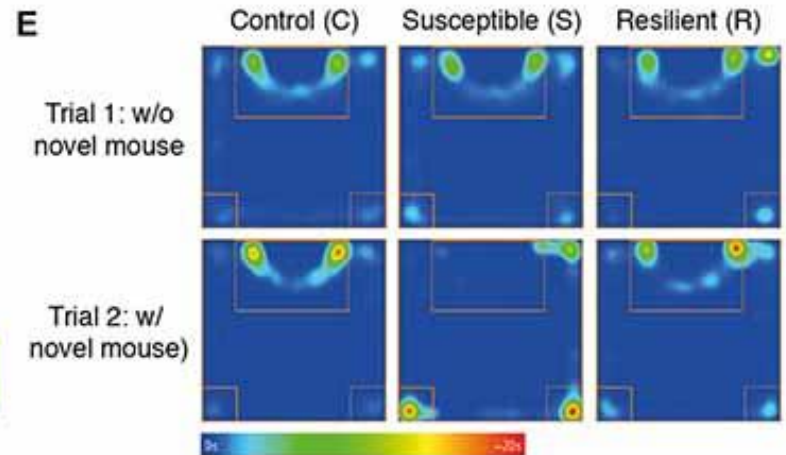
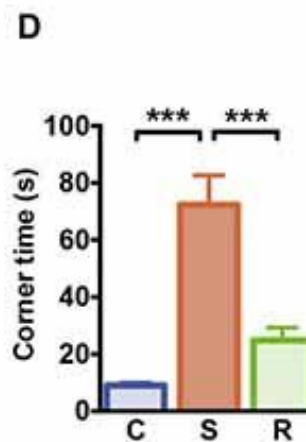
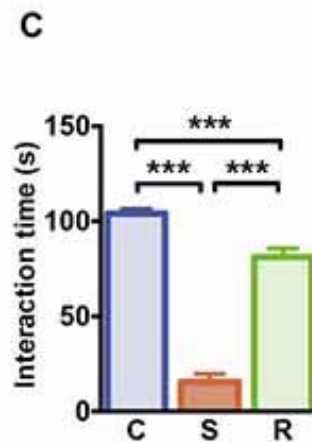
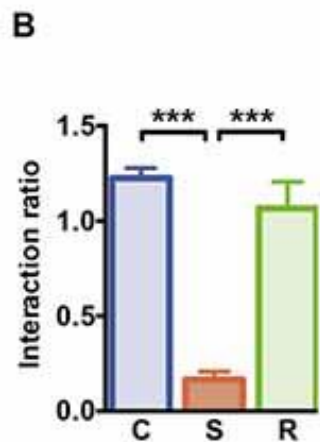
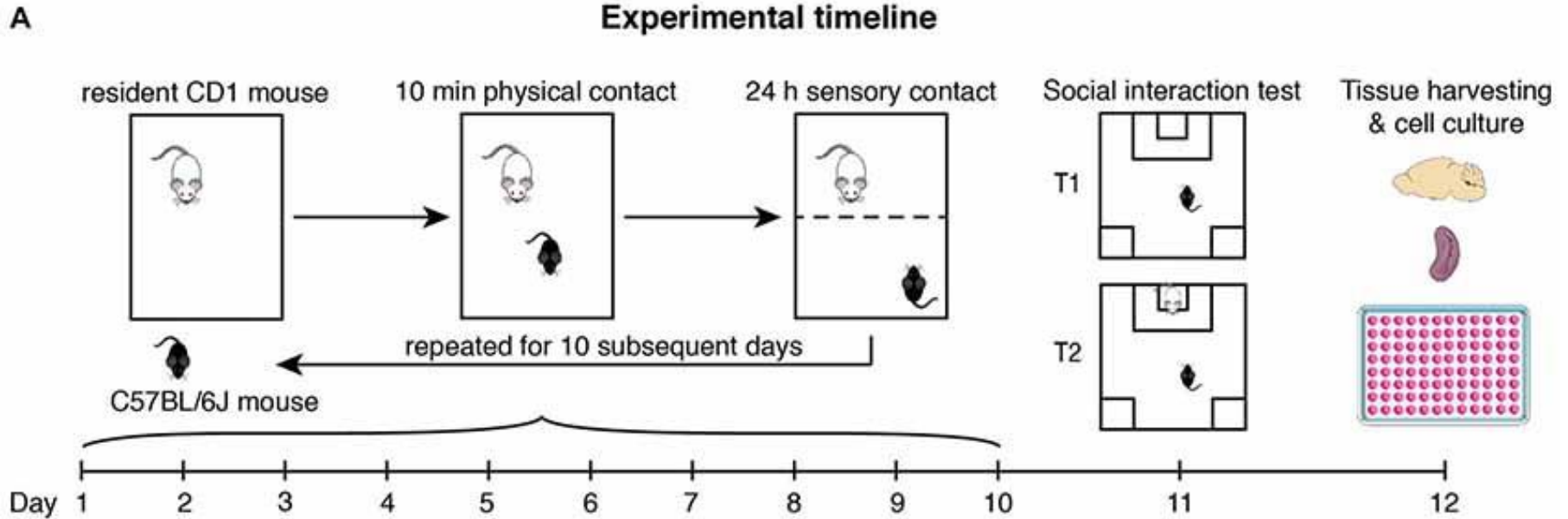
# Le stress chronique détruit les neo-neurones de l'hippocampe



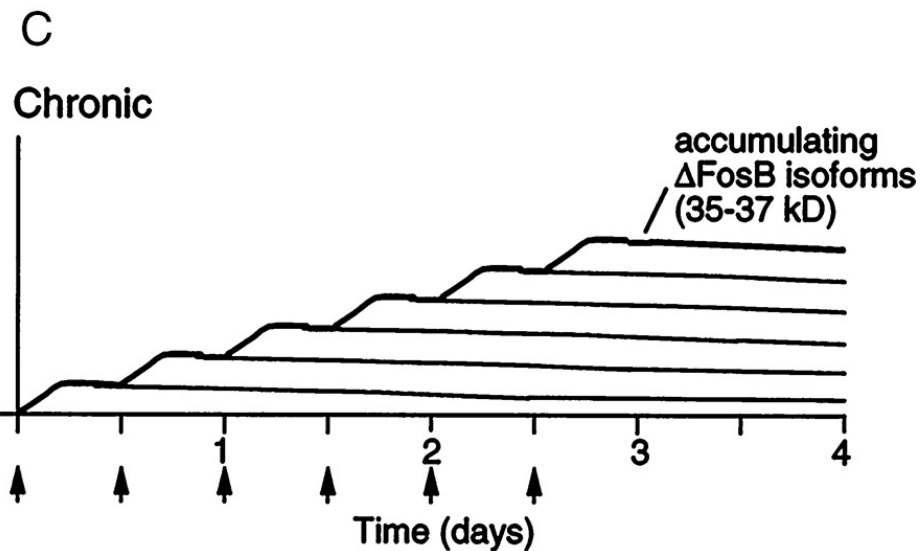
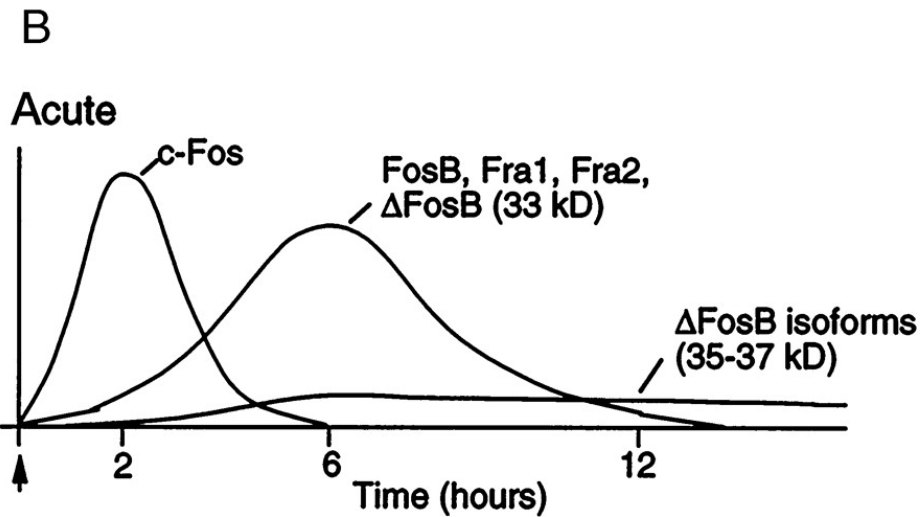
# **VULNERABILITÉ ET RÉSILIENCE**



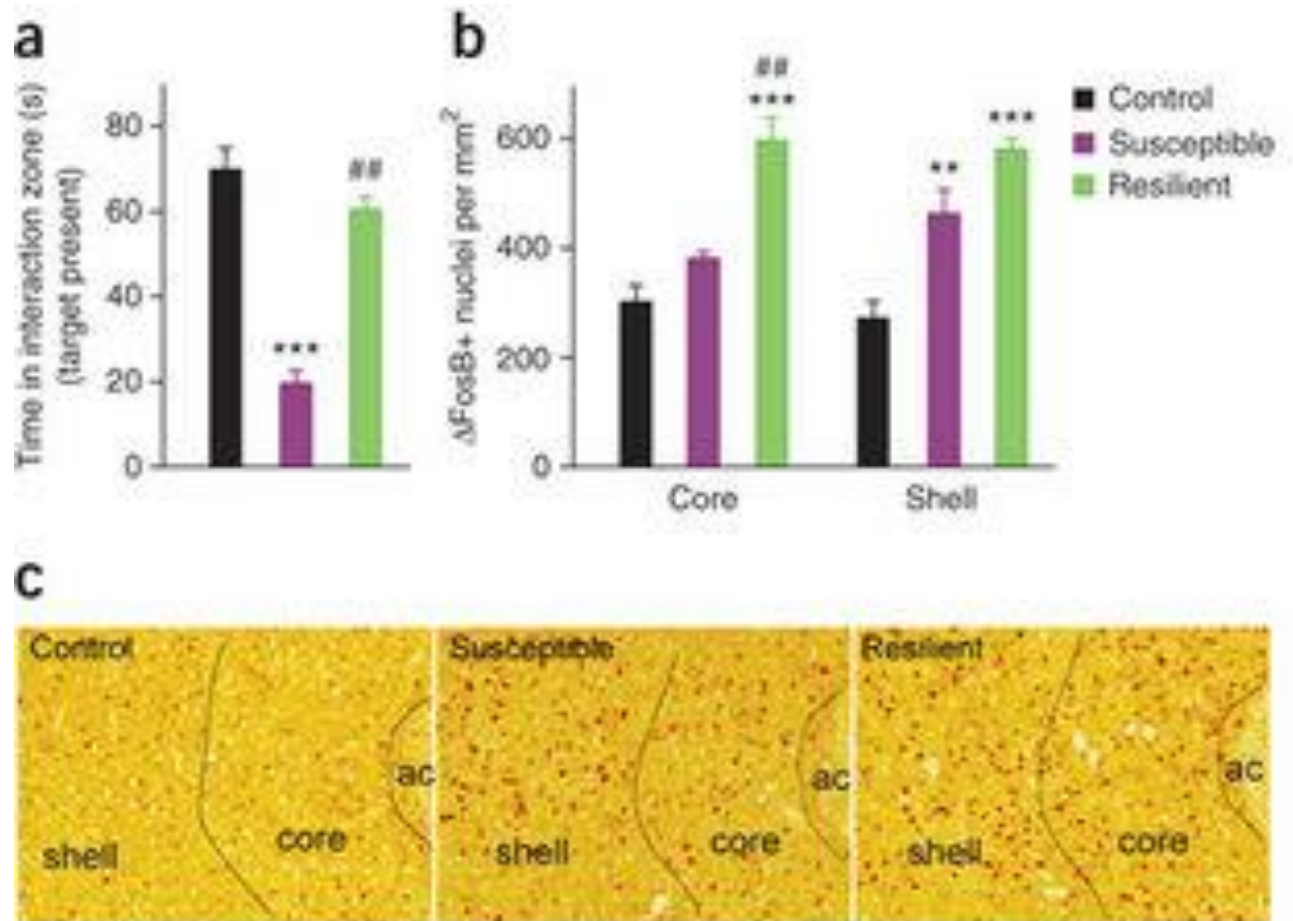
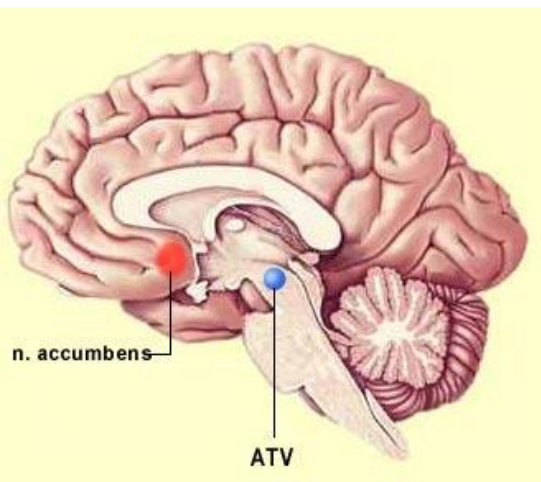
# Vulnérabilité et résilience: protocole



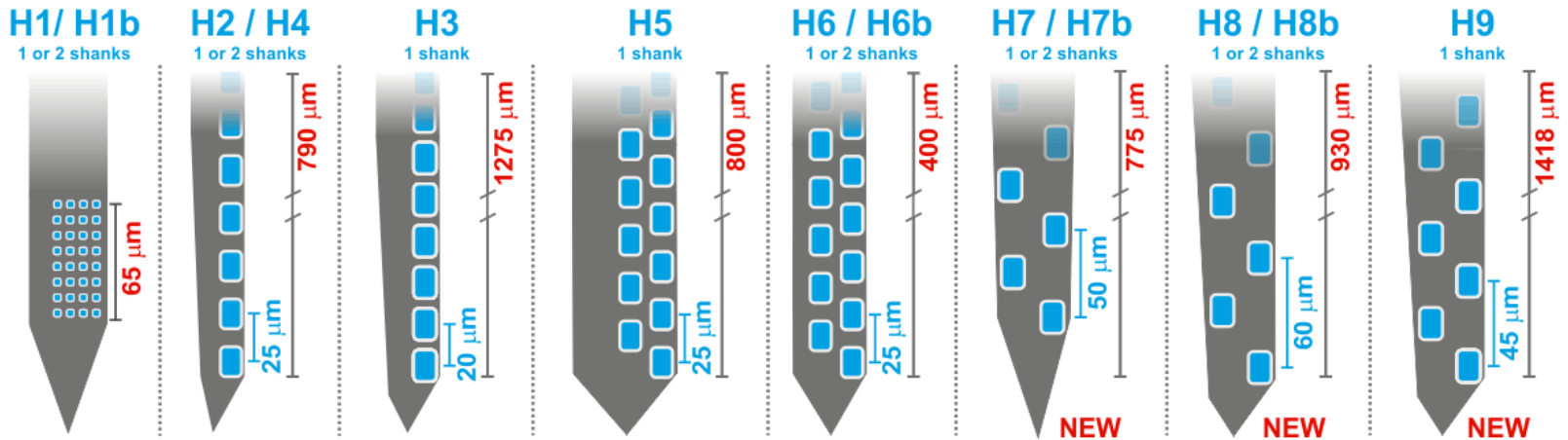
# Immunohistochemie Delta-Fos B



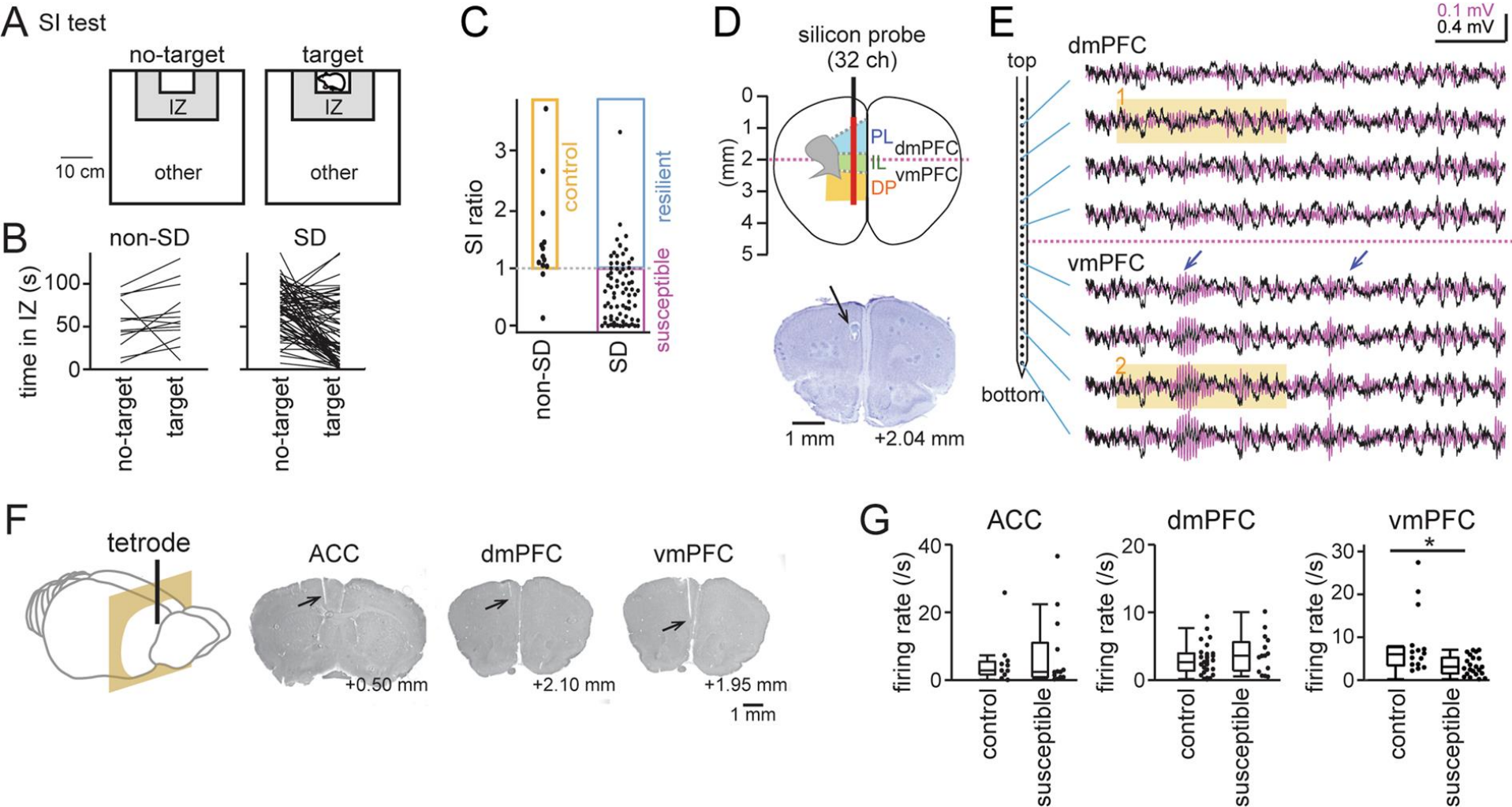
# Noyau accumbens: immunohistologie



# Silicon probe



# Activité cérébrale: vmPFC





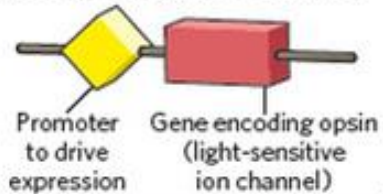
# Optogénétique

## SIX STEPS TO OPTOGENETICS

With optogenetic techniques, researchers can modulate the activity of targeted neurons using light.

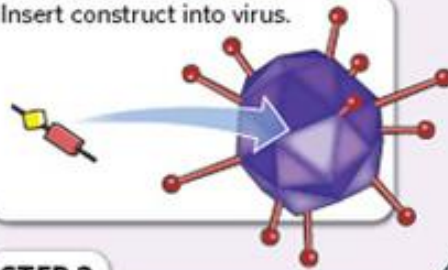
### STEP 1

Piece together genetic construct.



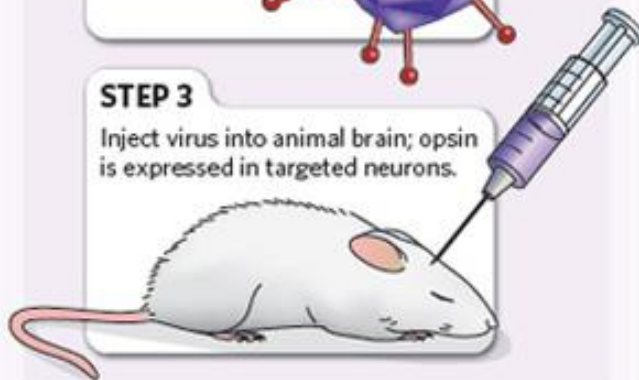
### STEP 2

Insert construct into virus.



### STEP 3

Inject virus into animal brain; opsin is expressed in targeted neurons.



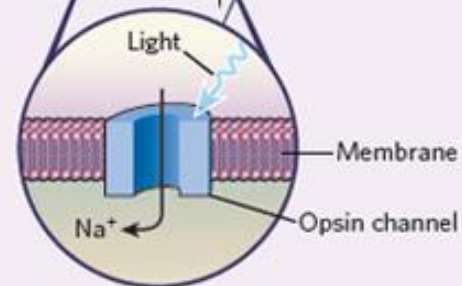
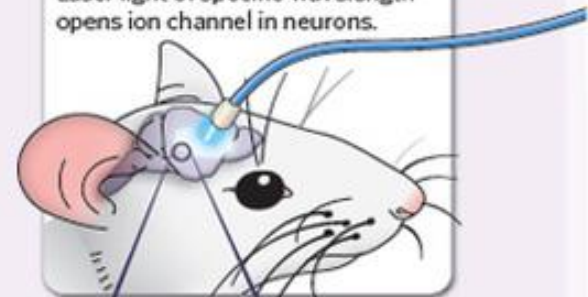
### STEP 4

Insert 'optrode', fibre-optic cable plus electrode.



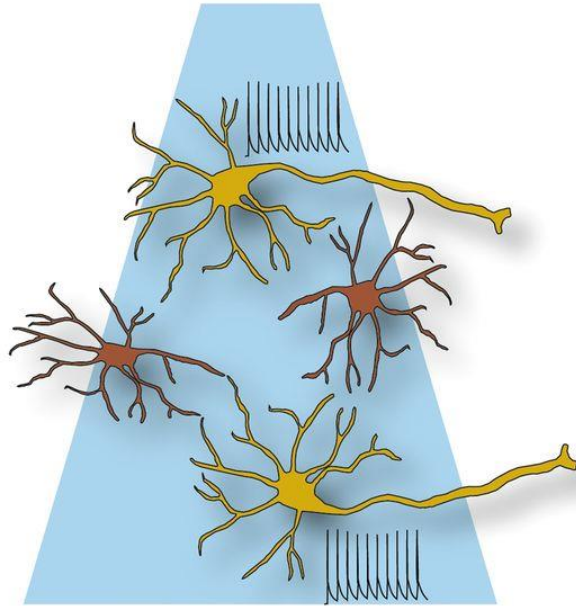
### STEP 5

Laser light of specific wavelength opens ion channel in neurons.

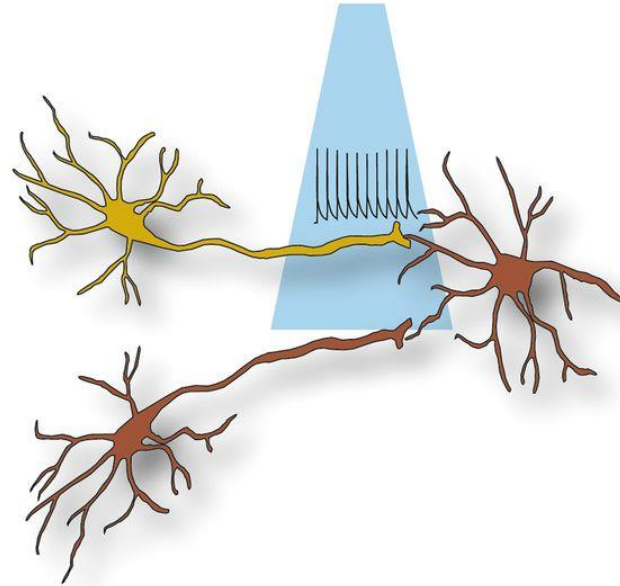


**A**

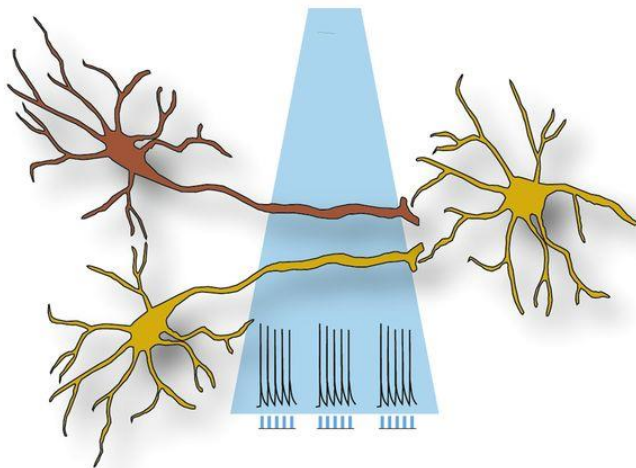
**Optogenetic modulation of genetically-defined neurons**

**B**

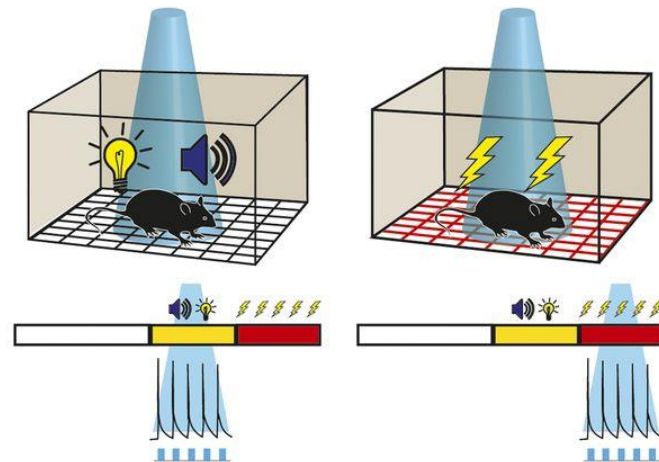
**Optogenetic modulation of distal axonal fibers**

**C**

**Temporally precise modulation of patterned neural circuit activity**

**D**

**Temporally precise modulation of neural circuit function during behavior**







PAUSE



# **PATHOLOGIES DU STRESS**

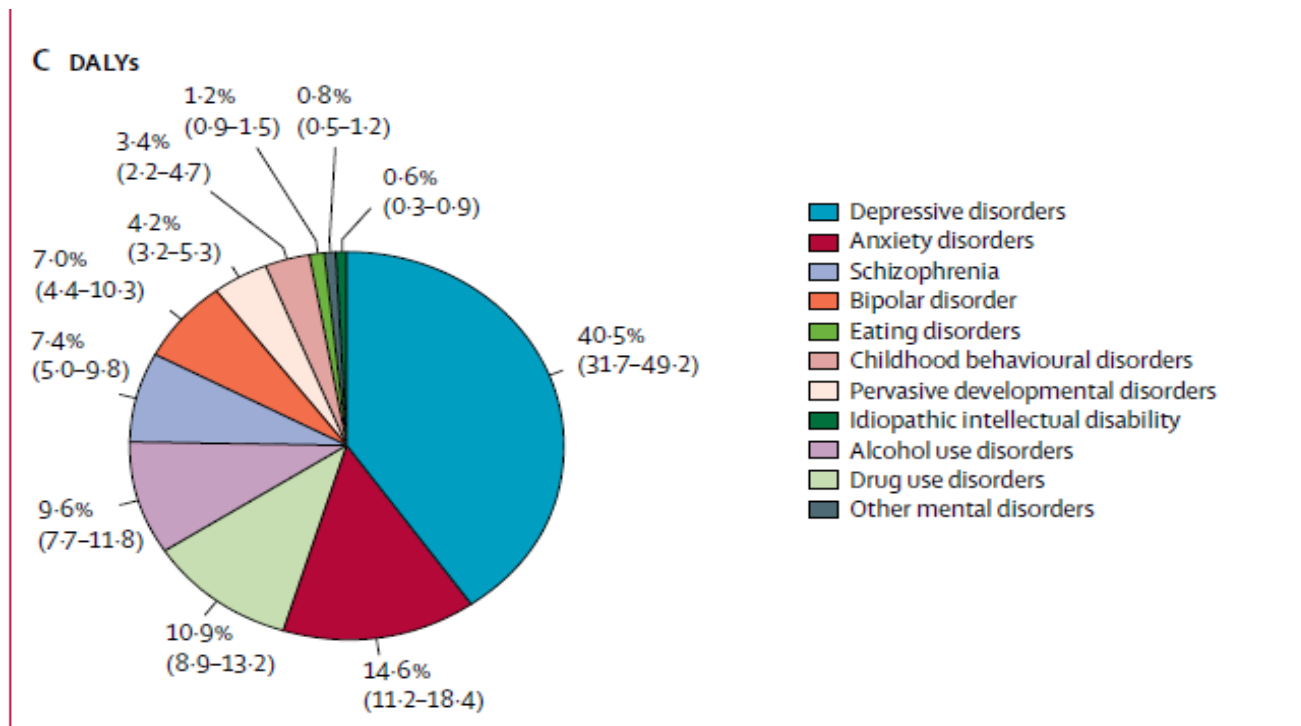
# Dépression majeure

- Maladie sévère, qui affecte 350 millions de personnes dans le monde
- Prévalence de 15%
- Maladie au top du palmarès pour les jours de vie en bonne santé perdus du fait de la maladie (8.4%)



# Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010

Harvey A Whiteford, Louisa Degenhardt, Jürgen Rehm, Amanda J Baxter, Alize J Ferrari, Holly E Erskine, Fiona J Charlson, Rosana E Norman, Abraham D Flaxman, Nicole Johns, Roy Burstein, Christopher J L Murray, Theo Vos



**Figure 1: Proportion of YLDs (A), YLLs (B), and DALYs (C) explained by each mental and substance use disorder group in 2010**

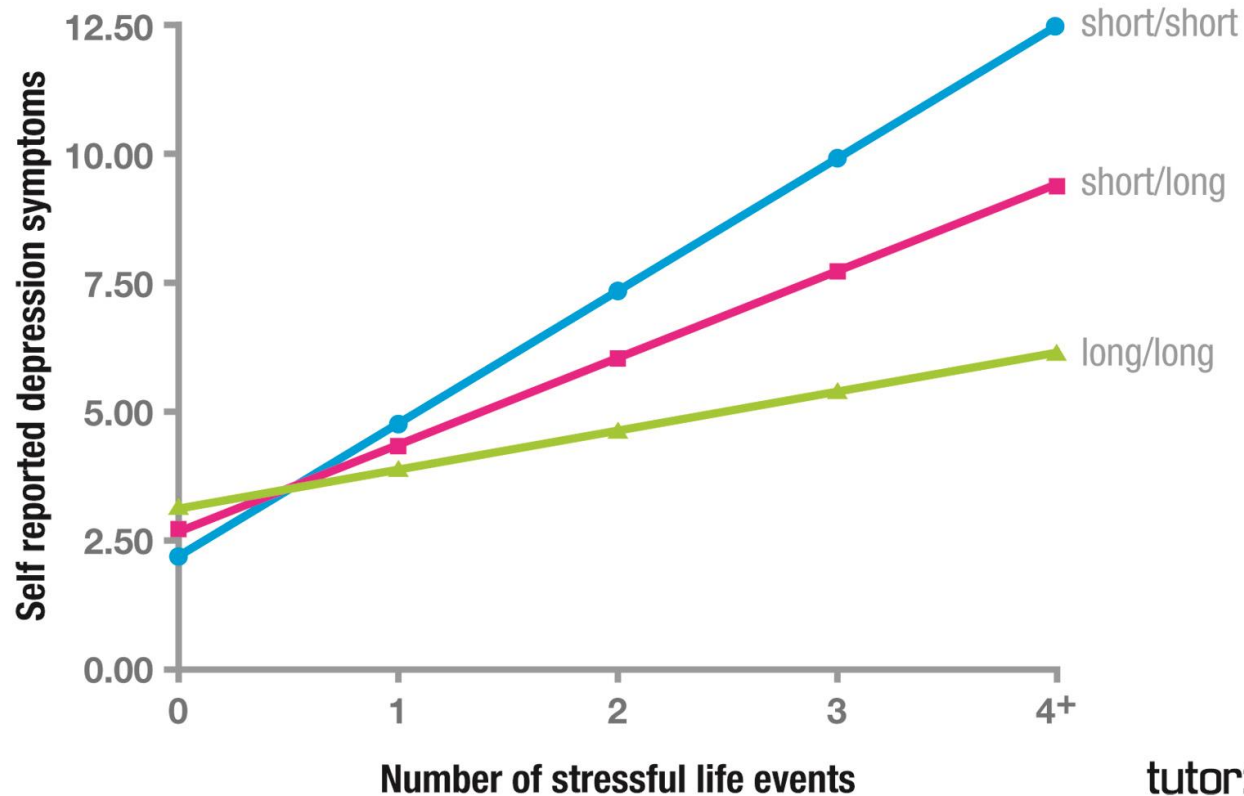
Data are % (95% UI). DALYs=disability-adjusted life years. YLDs=years lived with disability. YLLs=years of life lost.

# Stress et Dépression

- Stress augmente le risque de dépression
- Dépression altère les systèmes de régulation du stress

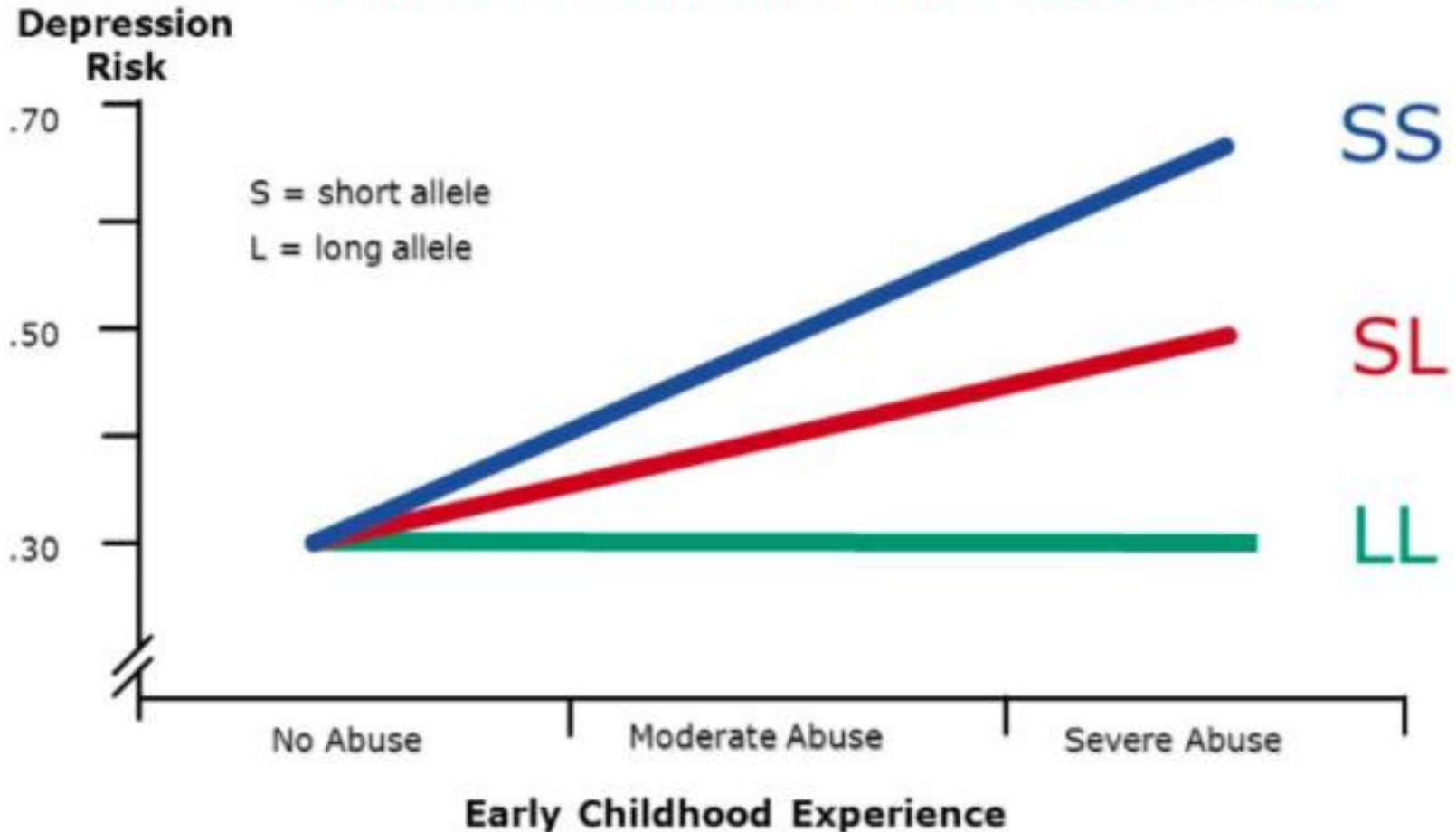
# Stress augmente risque de dépression

Correlation between stressful life events, length of alleles and depression



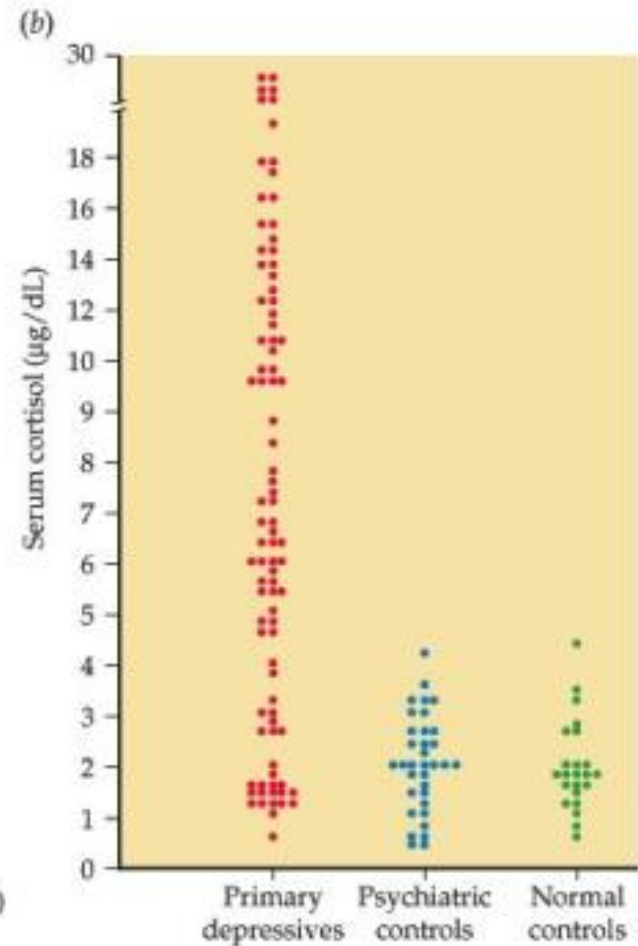
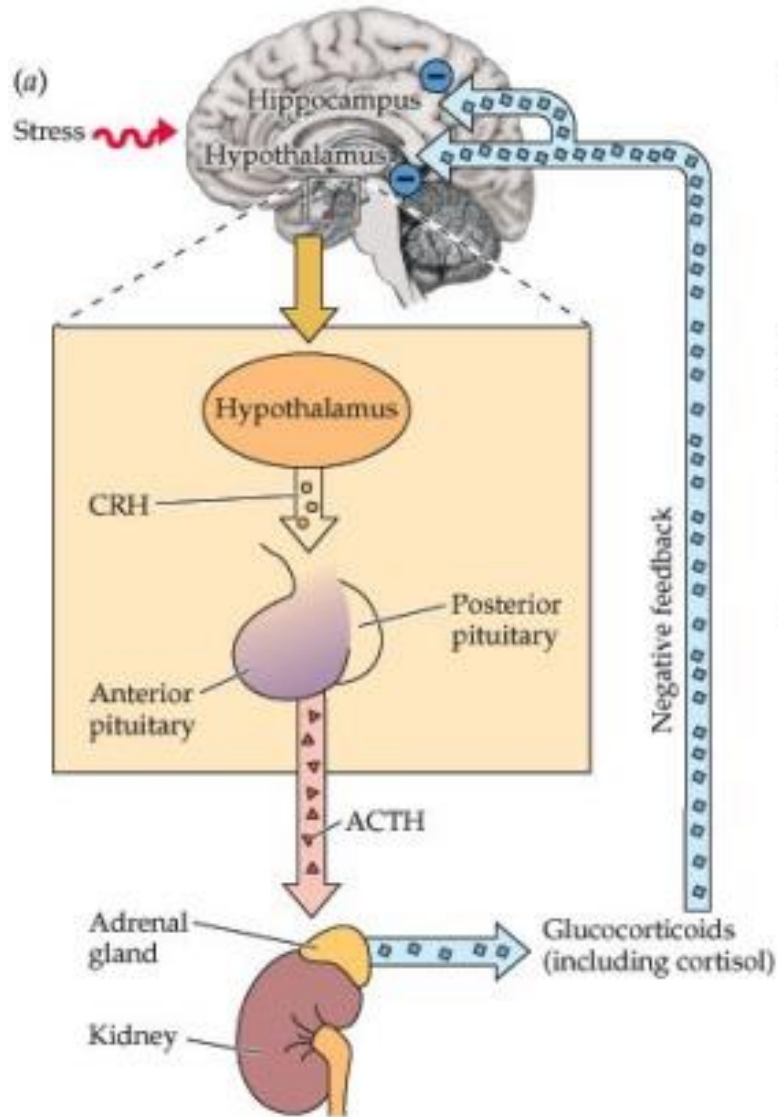


## Resilience is Related to the Interaction Between Genetics and Experience





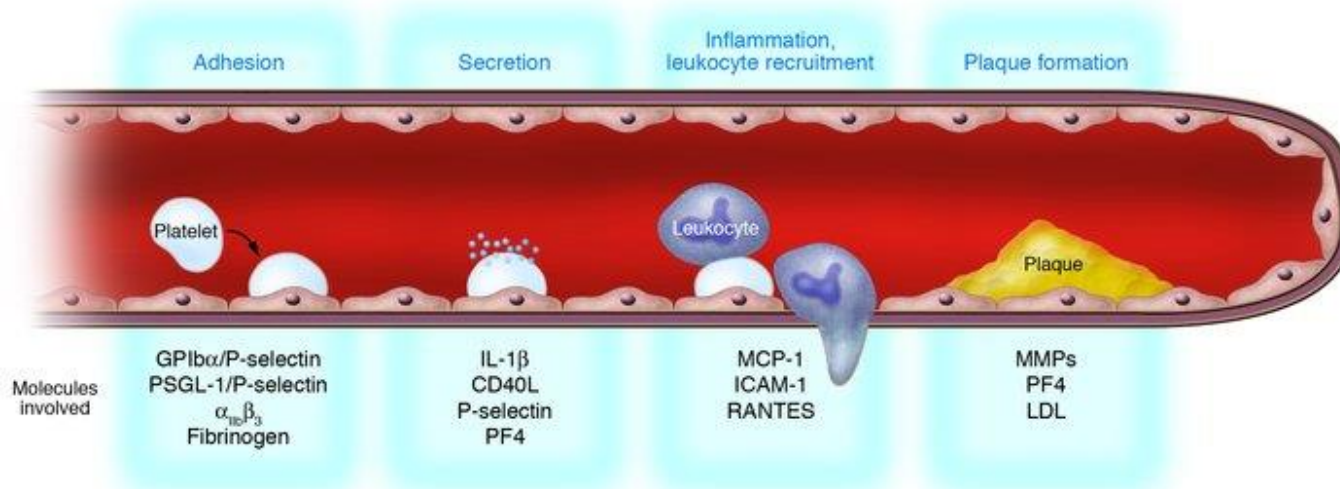
# La Dépression altère l'axe du stress



# PART 1 : Cardiovascular consequences

## EARLY AND LATE-ONSET EXPRESSION OF VASCULAR MARKERS

*Isingrini et al., AJGP, in press*



Gawaz et al, 2005

**PAI-1**

Platelet aggregation (thrombosis)

**ICAM-1**

Leucocyte recruitment (inflammation)

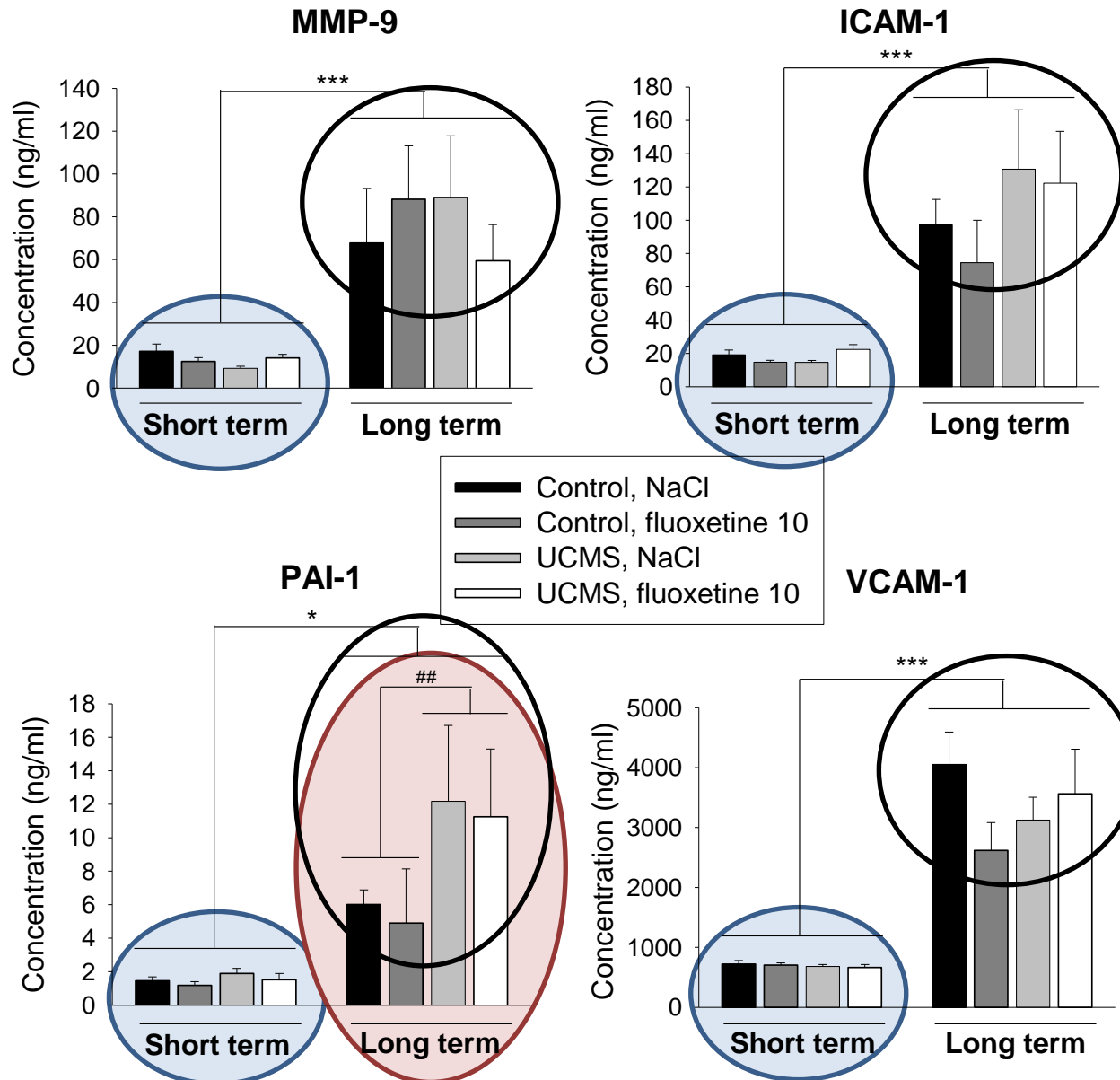
**VCAM-1**

**MMP-9**

Matrix degradation and remodeling

# Cardiovascular consequences

## EARLY AND LATE-ONSET EXPRESSION OF VASCULAR MARKERS



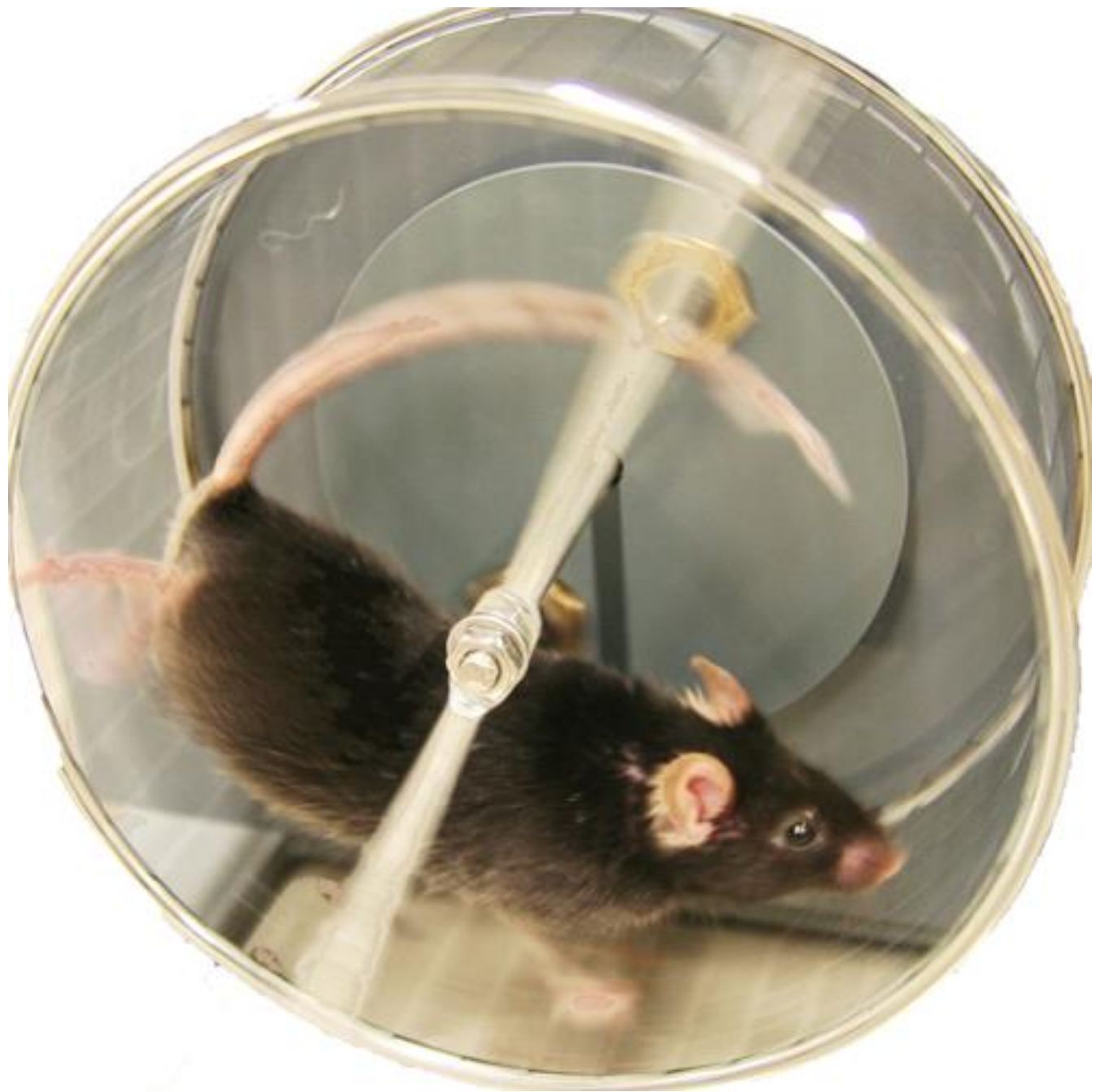
Ageing increases the expression of all markers

UCMS increases the late-onset expression of PAI-1  
 ↓  
 Anti-fibrinolysis effect

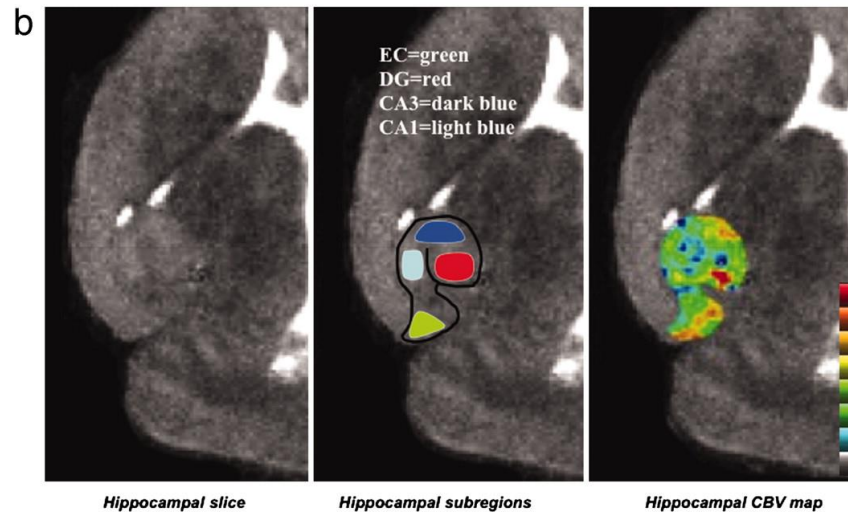
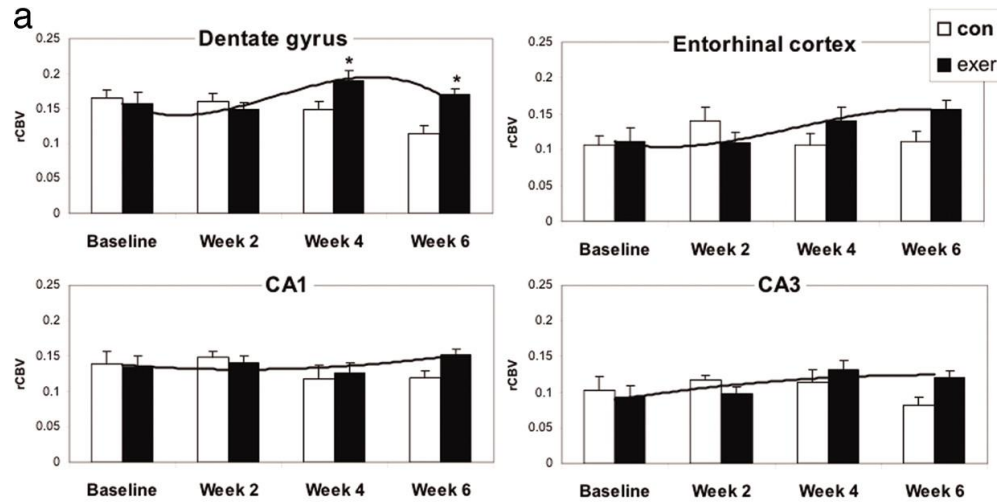
**TRAITEMENTS**

# Traitements

- Activité physique
- Traitements médicamenteux
- Hygiène de vie
- Psychotherapies de régulation émotionnelle

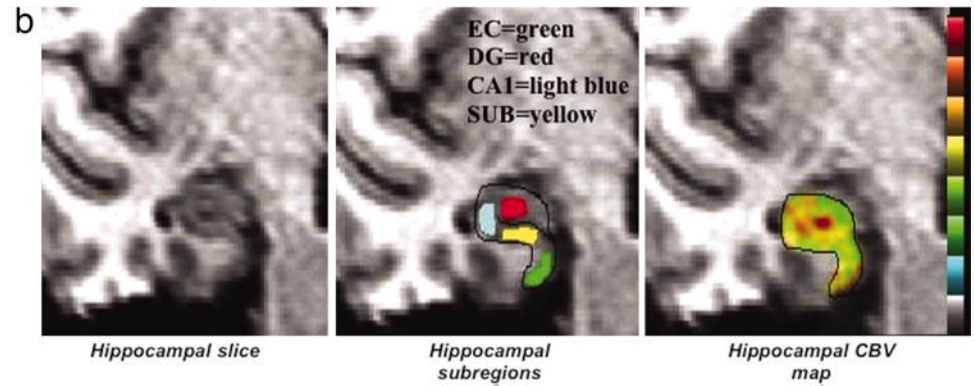
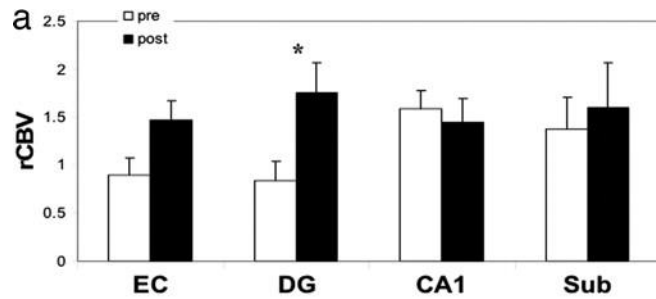


# Chez souris: exercice a effets spécifiques dans la gyrus denté



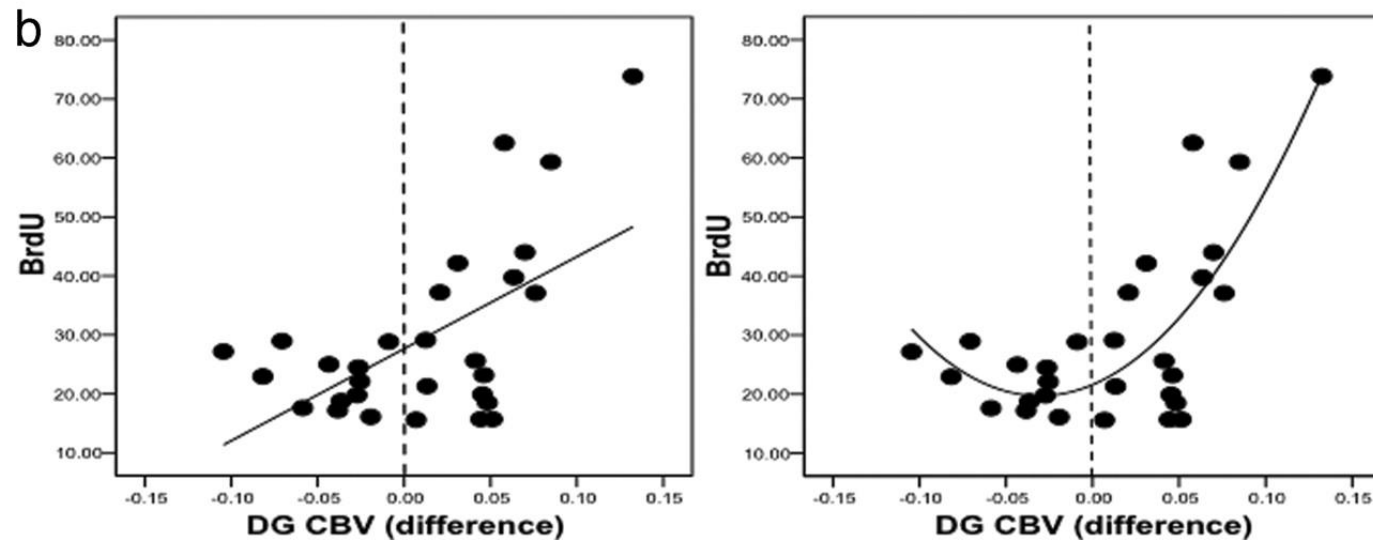
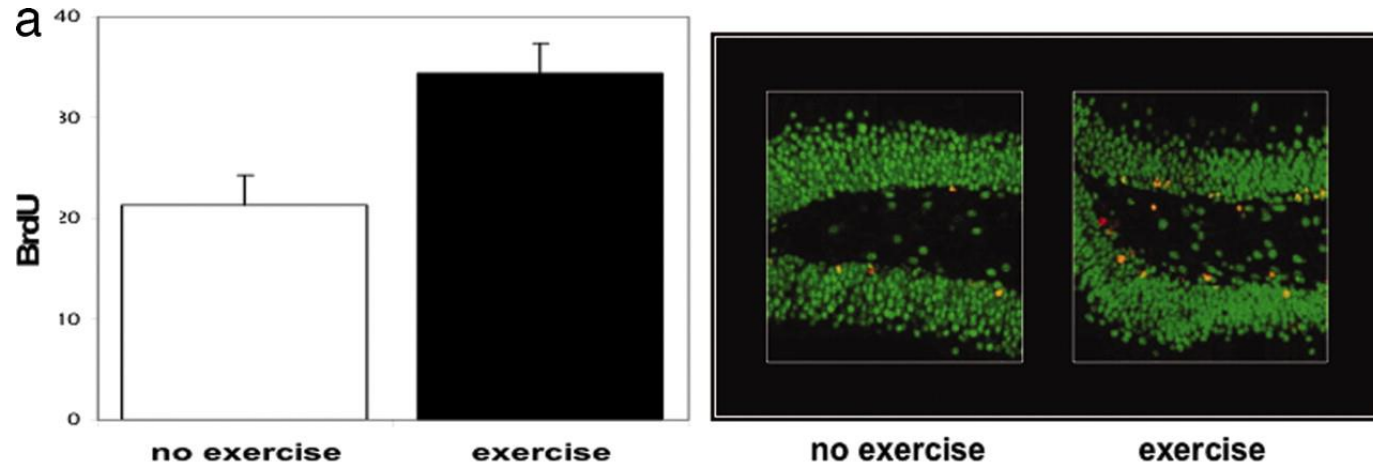


# Chez homme: idem

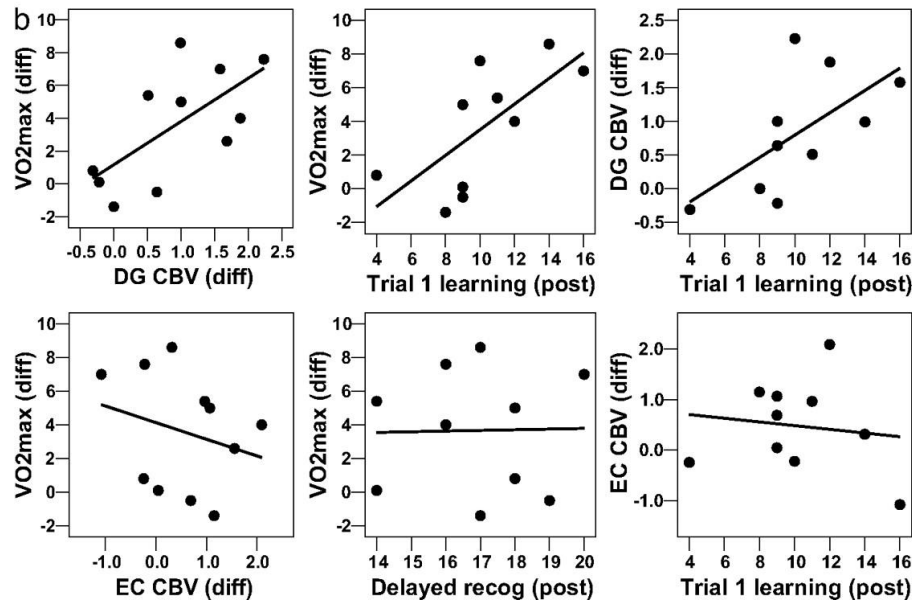
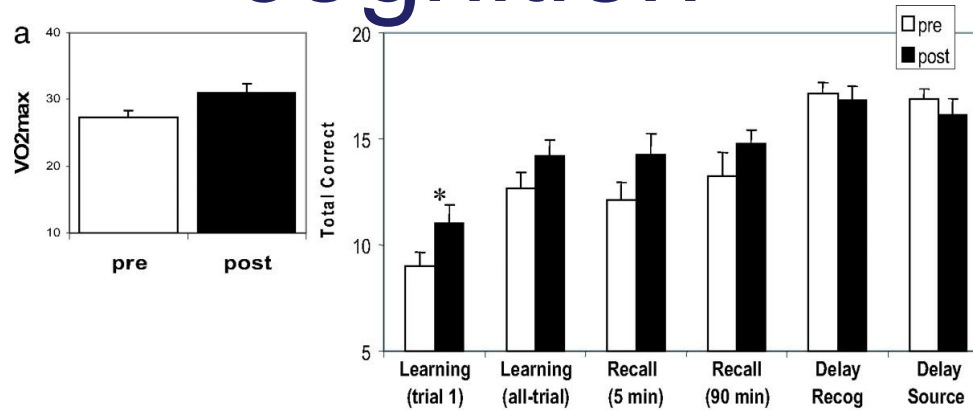


Pereira A C et al. PNAS 2007;104:5638-5643

# Chez souris: effets corrélés avec neurogenèse



# Chez Homme: corrélation avec cognition



# Conclusion

- Effets du stress peuvent être bénéfiques ou négatifs
- Il est possible de contrecarrer les effets du stress par une meilleure hygiène de vie
- Bien d'autres effets
  - Système immunitaire
  - Système cardiovasculaire

**MERCI POUR VOTRE  
ATTENTION**



**DES QUESTIONS?**