


**15<sup>ème</sup> CONGRÈS INTERNATIONAL DE L'ASSOCIATION DE  
RECHERCHE ET DE SOUTIEN DE SOINS EN PSYCHIATRIE GÉNÉRALE  
29 – 31 Mars 2017, Paris**

Vincent Vialou  
INSERM



Susceptibilité et résilience au stress  
social : adaptations moléculaires  
dans le système limbique

Vincent Vialou

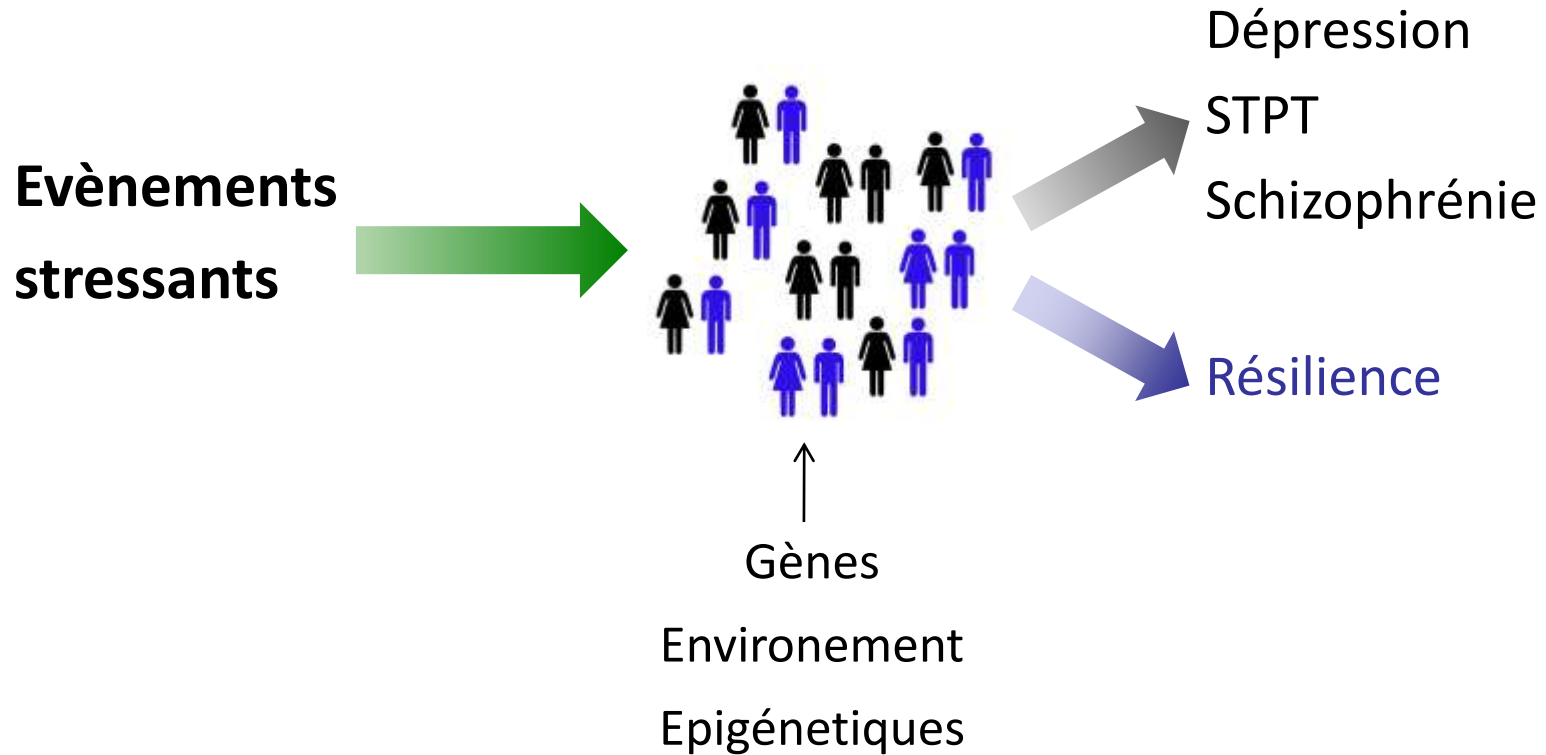
Neuroscience Paris Seine

INSERM U1130

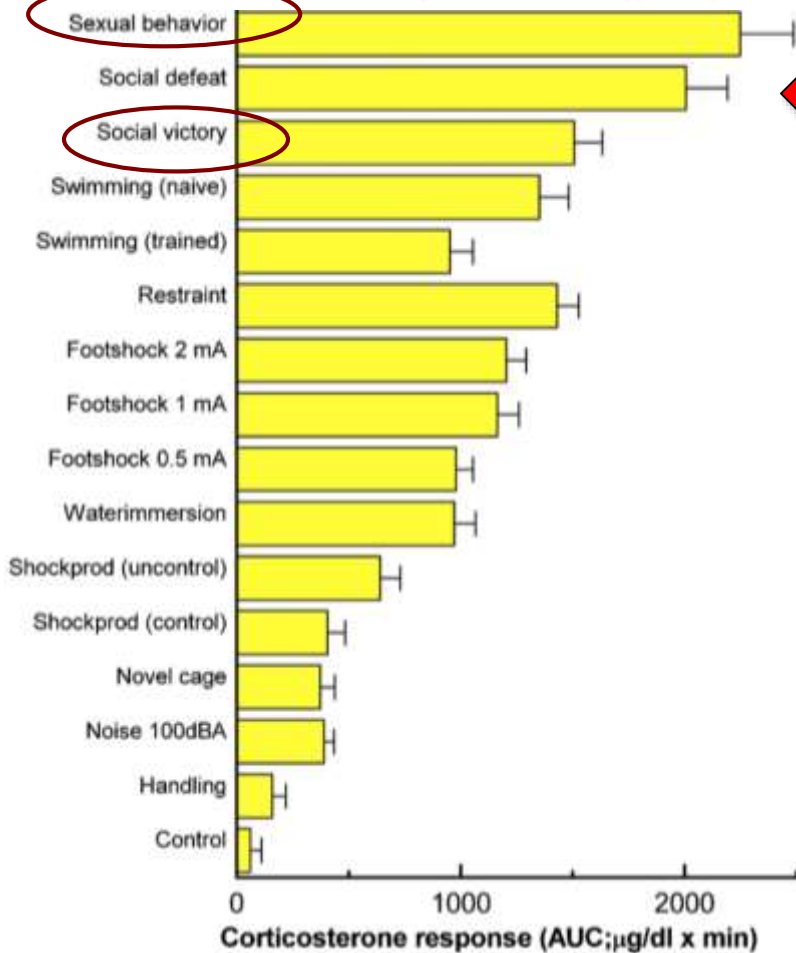
CNRS UMR 8246

Université Pierre et Marie Curie

# Mécanismes moléculaires liés aux effets du stress



# Conséquences physiologiques du stress chez l'animal



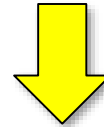
**défaite sociale**

**réponse physiologique**

libération d'adrénaline

augmentation rythme cardiaque et pulsation

augmentation de la température corporelle



**1. besoins métaboliques**

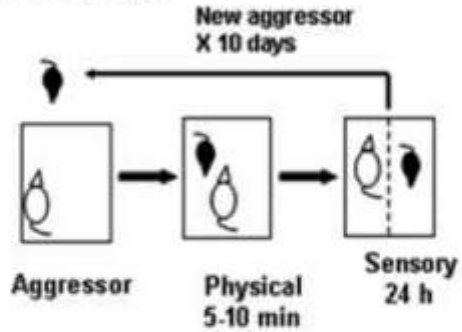
**2. perception subjective**

Adapted from Koolhaas *et al.*, 2011

# le paradigme de défaite sociale chronique



Experimental Mouse

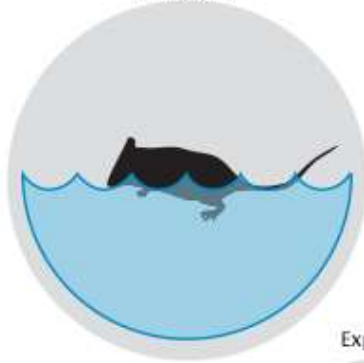


## Après 10 jours stress social

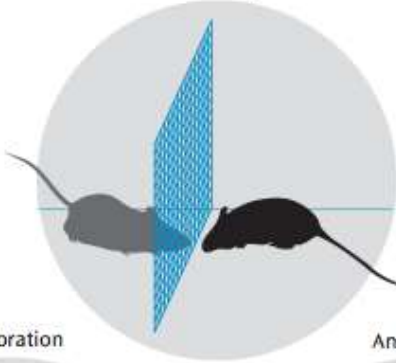
- Anhédonie
- Anxiété
- Aversion sociale
- Altération des taux de glucocorticoïde
- Syndrome métabolique

# Mesures comportementales

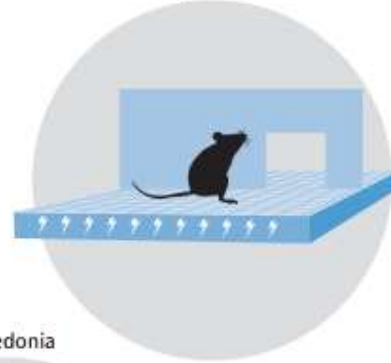
Immobility



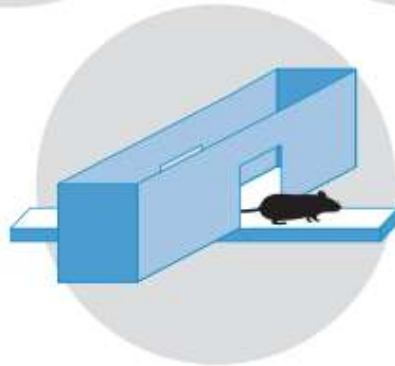
Sociability



Helplessness



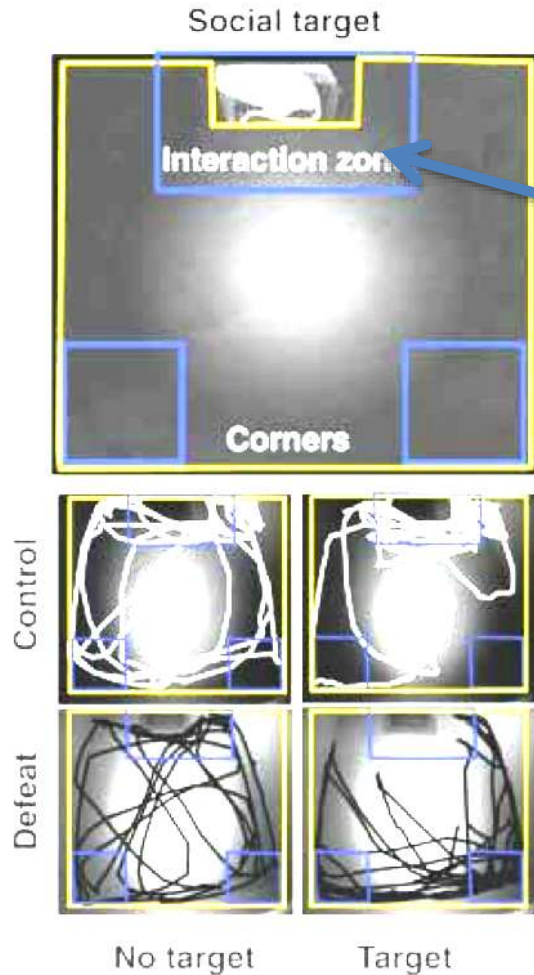
Exploration



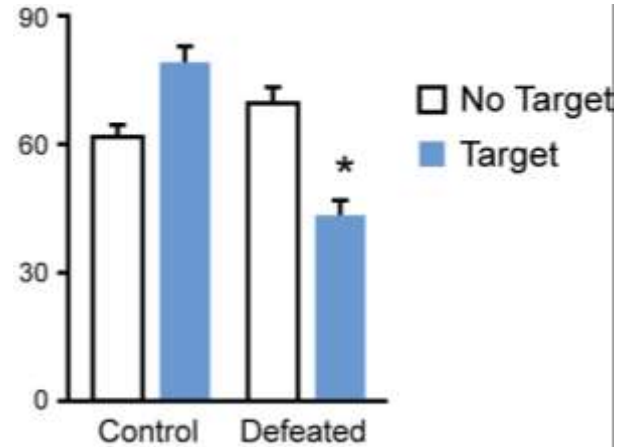
Anhedonia



# Aversion sociale



Temps passé dans la zone d'interaction (secondes)



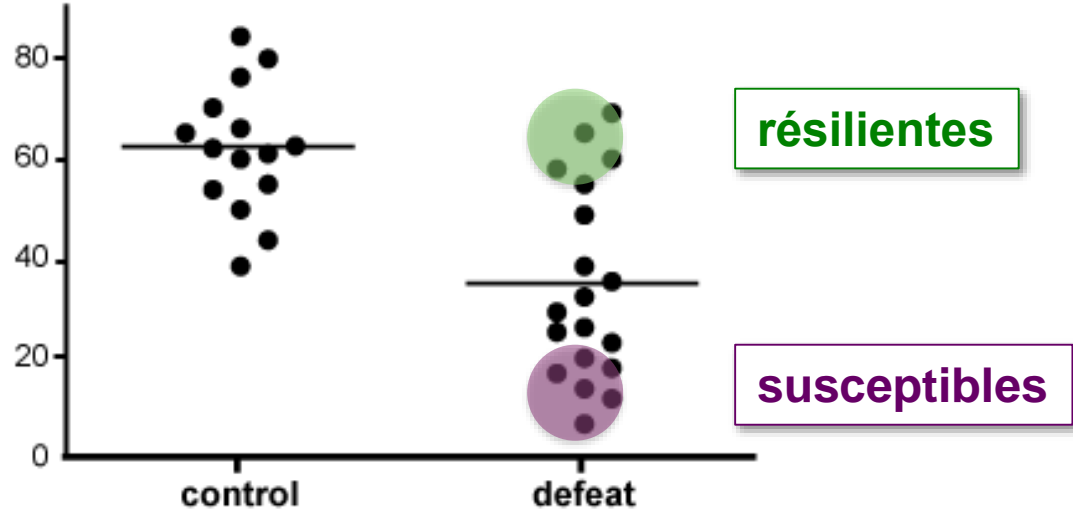
- persiste jusqu'à 3 mois
- généralisable à toutes les souris
- réversé par les antidépresseurs

# Résilience

Temps passé dans la zone d'interaction (secondes)

Krishnan *et al.*, *Cell* 2007

Vialou *et al.*, *Nat Neurosci* 2010



Certaines souris ne montrent pas d'aversion sociale,

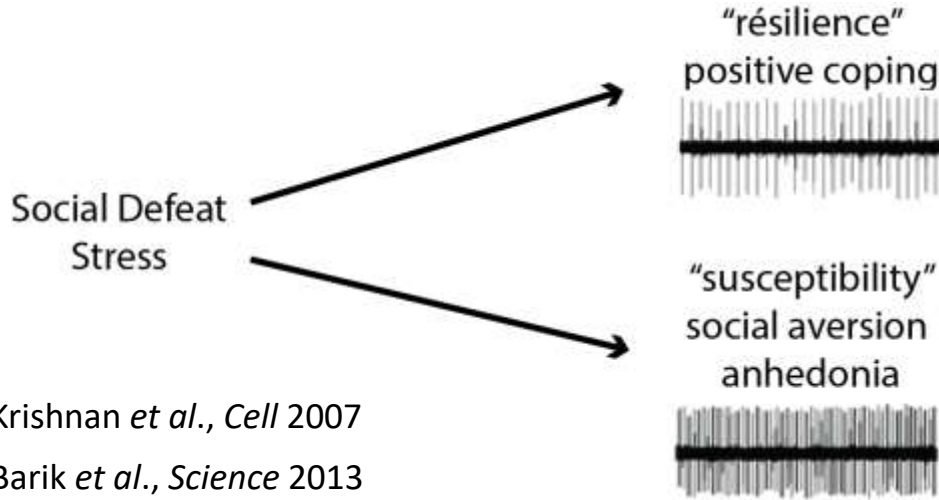
ni d'anhédonie



**Etudier les mécanismes de la résilience**



# Neurones dopaminergiques et vulnérabilité au stress

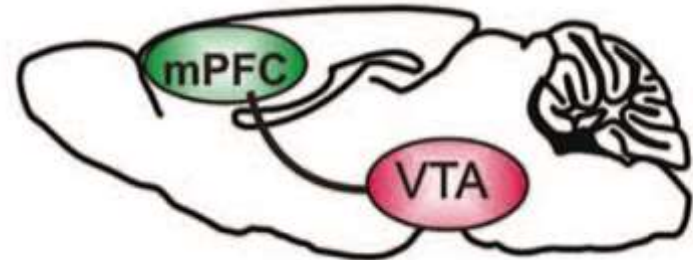
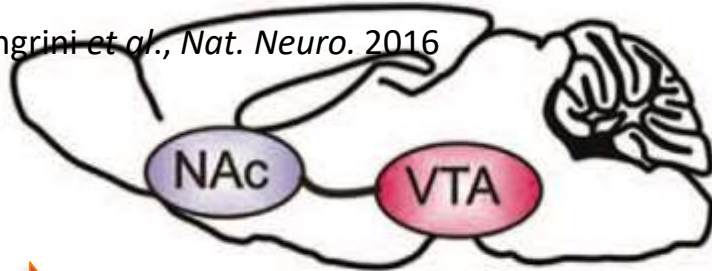


Krishnan *et al.*, *Cell* 2007

Barik *et al.*, *Science* 2013

Friedman *et al.*, *Science* 2014

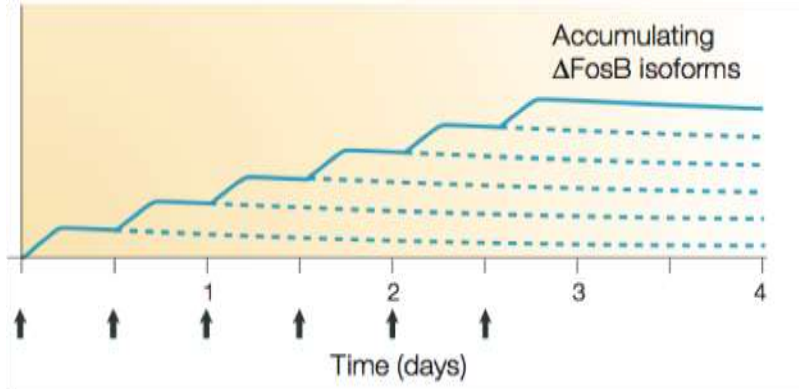
Isingrini *et al.*, *Nat. Neuro.* 2016



➔ Identifier des adaptations moléculaires de la résilience et de la susceptibilité

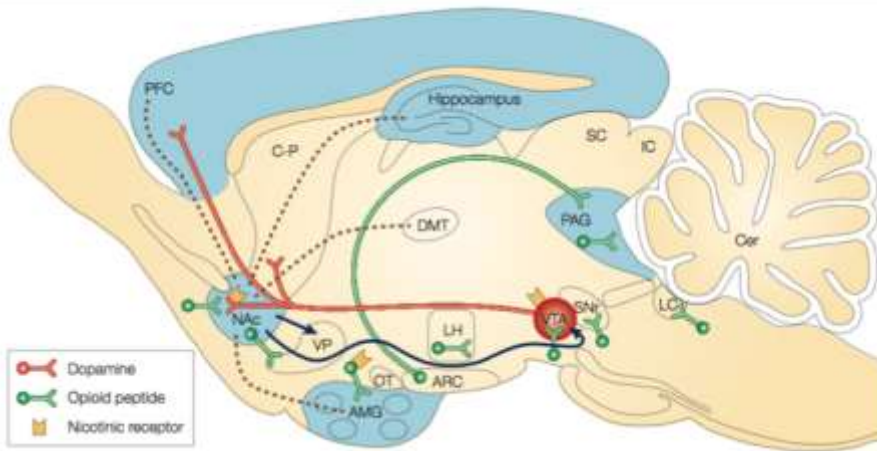
# $\Delta$ FosB et le système limbique

cocaïne,  
stress



Induction de  $\Delta$ FosB = marqueur  
de l'activité neuronale

Nestler *et al.*, 2001



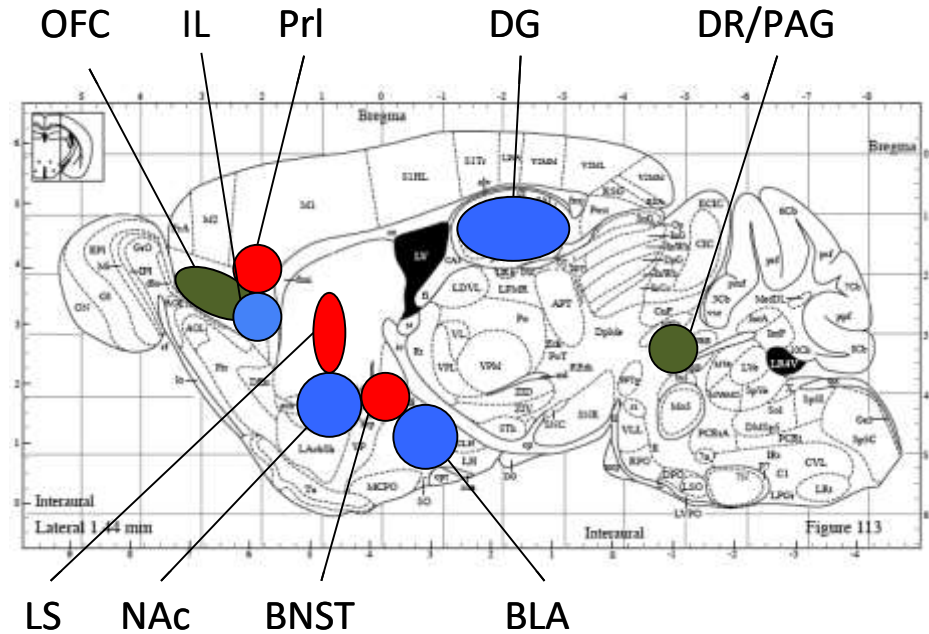
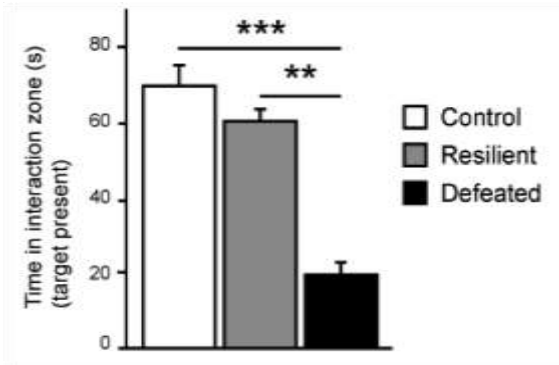
$\Delta$ FosB dans le noyau accumbens:  
augmente la **motivation** pour les  
drogues et autres stimuli naturels

(Kelz *et al.*, 1999; Zachariou *et al.*, 2006;  
Werme *et al.*, 2002; Olausson *et al.*, 2006)

# Hypothèses

- 1- La défaite sociale induit  $\Delta$ FosB dans des régions limbiques qui sont activées par le stress chronique
- 2- Les adaptations comportementales de résilience ou de susceptibilité reposent sur cette induction de  $\Delta$ FosB

# Cartographie de $\Delta$ FosB après défaite sociale

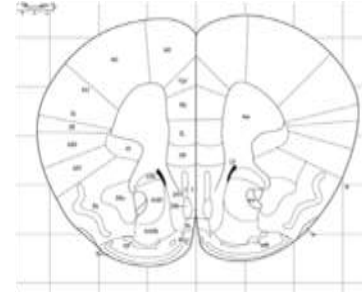


●  $\Delta$ FosB est induit chez les susceptibles

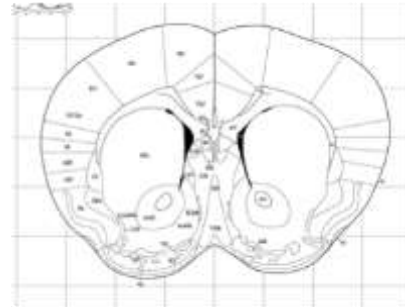
●  $\Delta$ FosB est induit chez les résilientes

# Plan

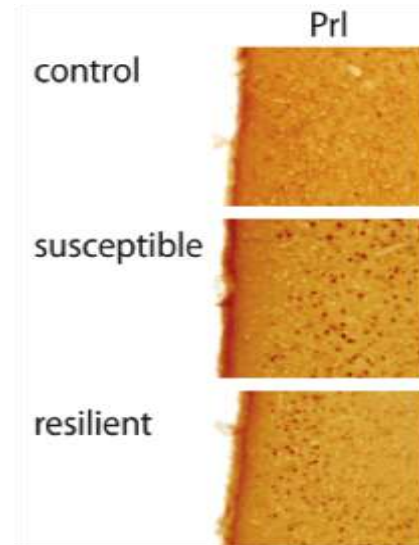
1-  $\Delta$ FosB dans le cortex préfrontal médian



2-  $\Delta$ FosB dans le noyau accumbens

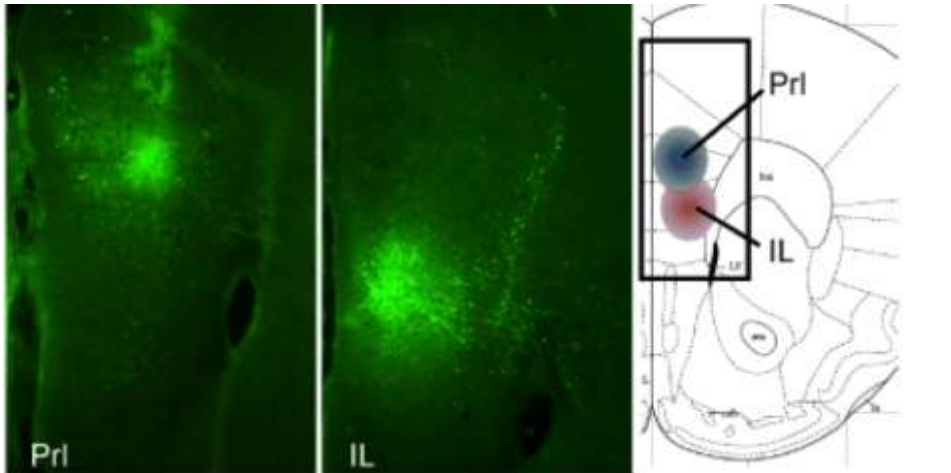
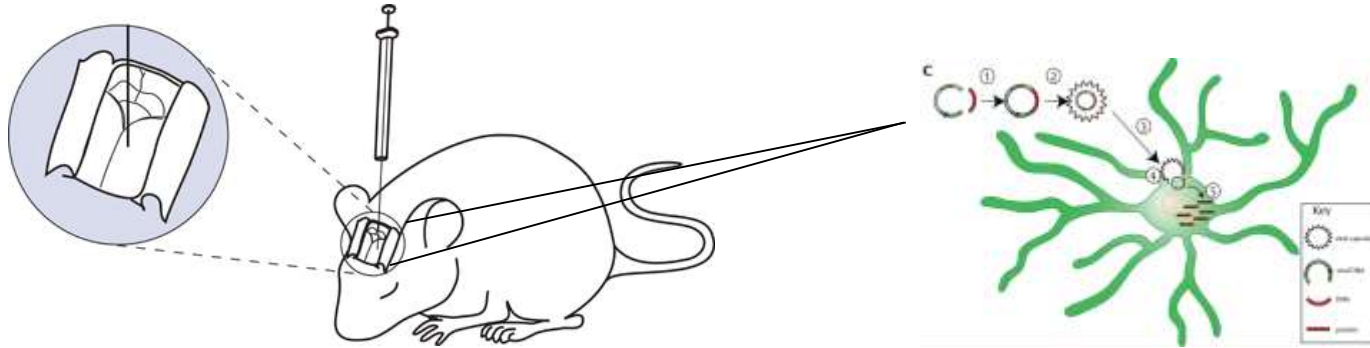


# 1- $\Delta$ FosB dans le cortex préfrontal médian



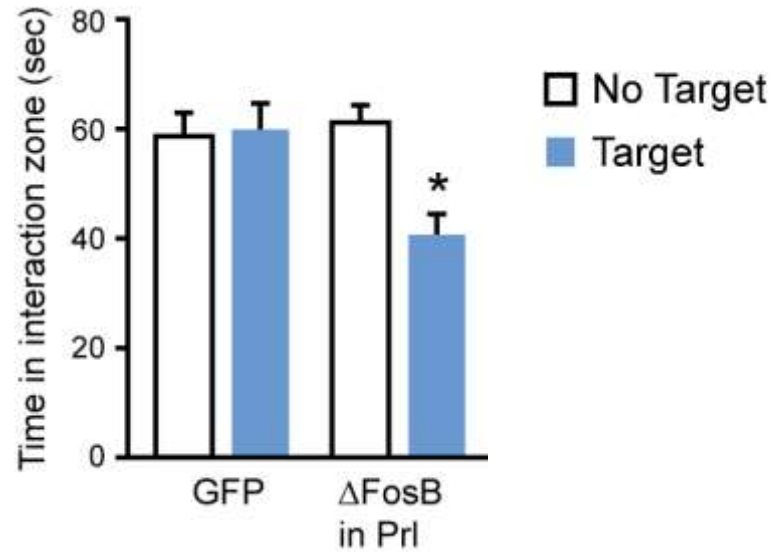
# Manipulation de l'expression de $\Delta$ FosB

Methodology: Viral-mediated gene therapy

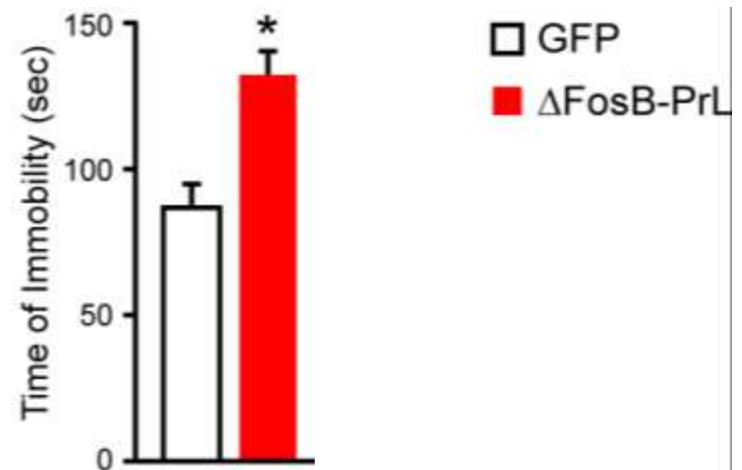


# $\Delta$ FosB exacerbe les effets du stress

Susceptibility to short-term defeat



Forced Swim Test

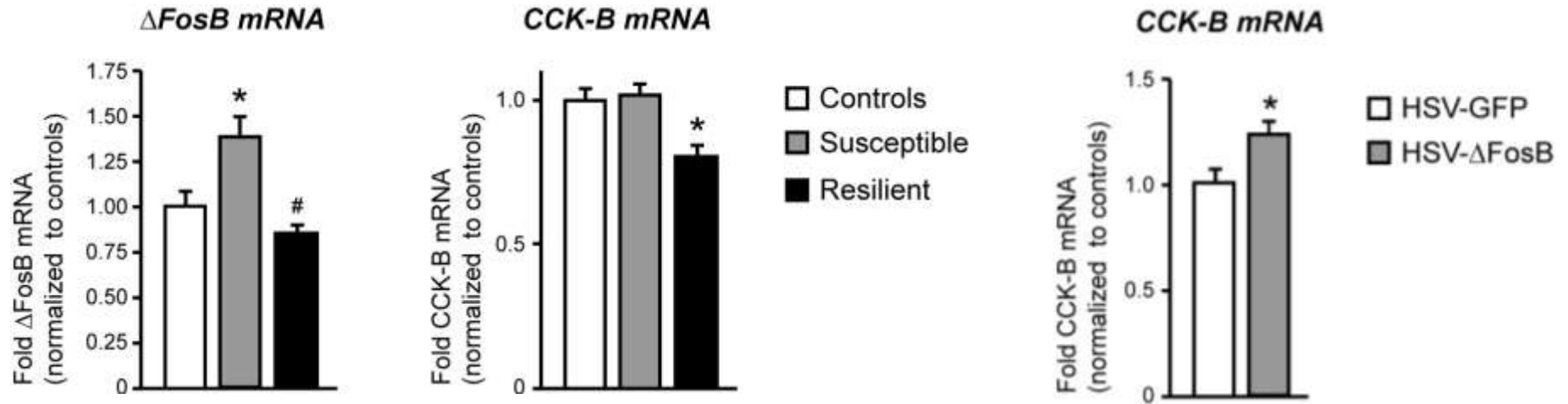




# Quelles cibles de $\Delta$ FosB entraînent la susceptibilité?

Les souris qui surexpriment  $\Delta$ FosB montrent une augmentation des taux de **cholecystokinin-B**

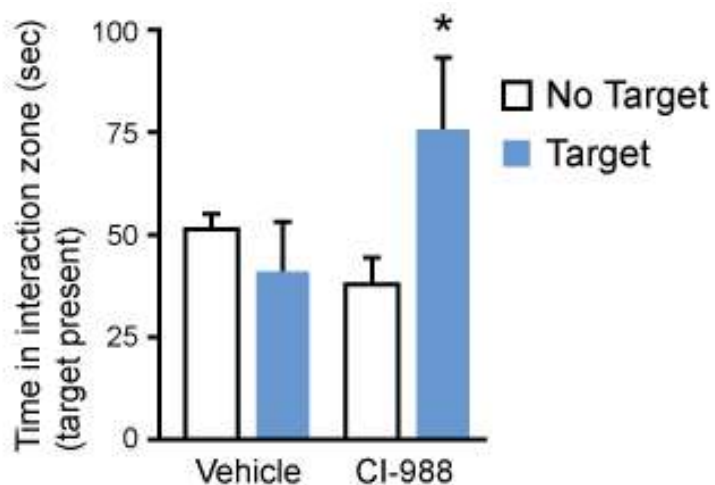
# Régulation du récepteur CCK-B par la défaite sociale et $\Delta$ FosB



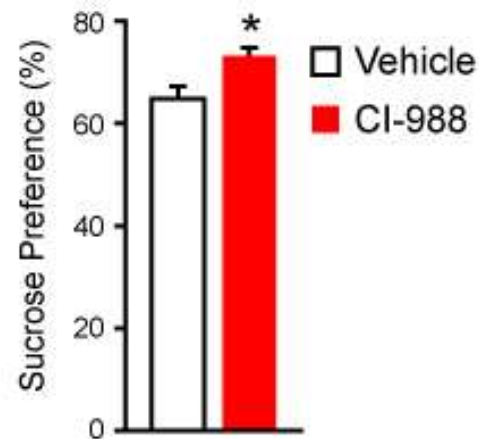
La diminution des taux de CCK-B serait un mécanisme de résilience

# L'inhibition de CCK-B dans le cortex préfrontal

microinfusion de CI-988 (1ng), un antagoniste CCK-B directement dans le cortex préfrontal de mice susceptible

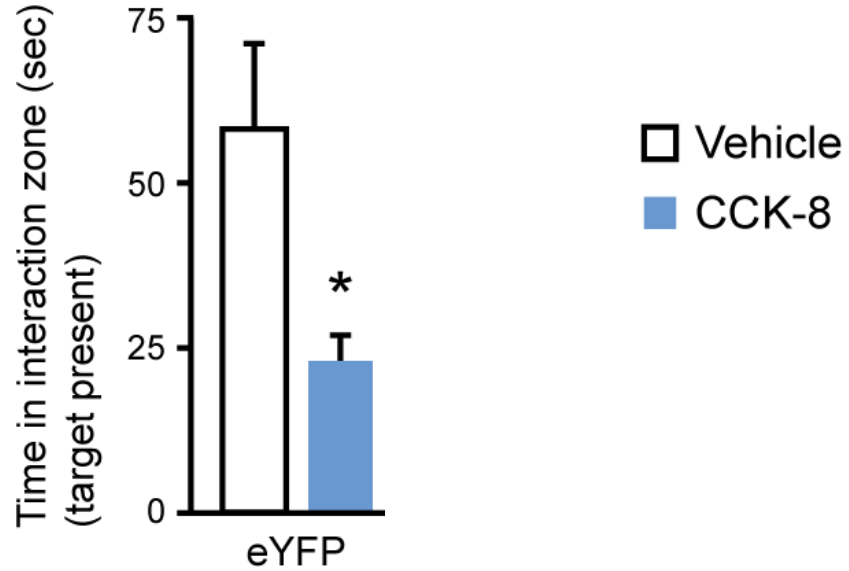
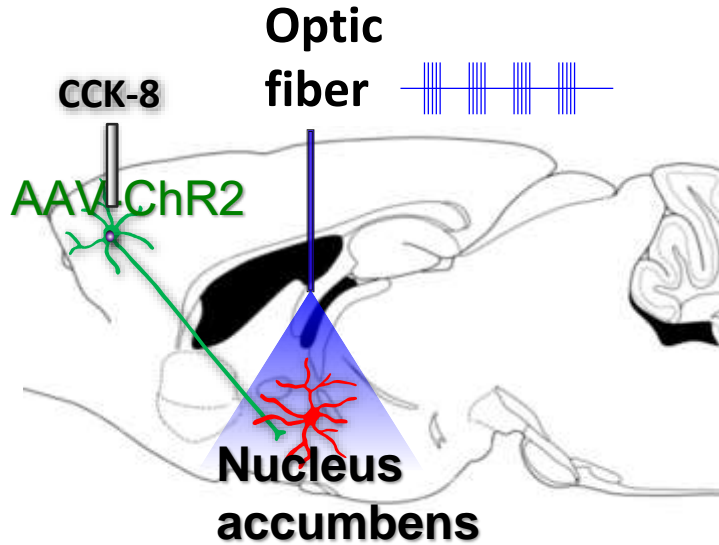


Le blocage de CCK augmente  
l'**interaction** sociale



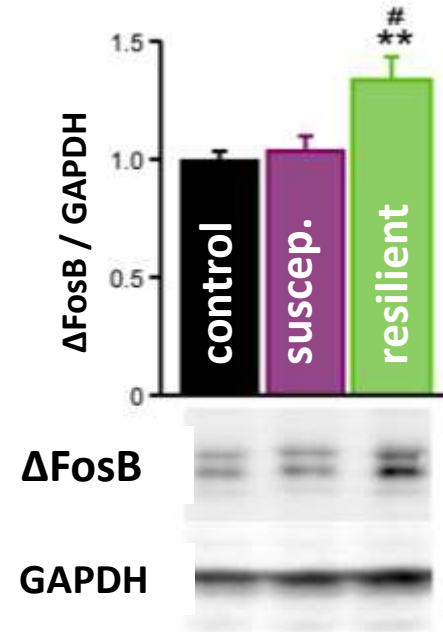
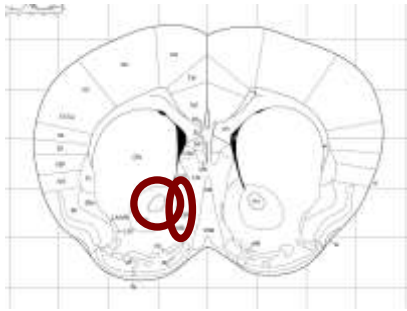
Le blocage de CCK augmente la  
**préférence** au **sucrose**

# Identification des circuits activés par CCK-B



# Plan

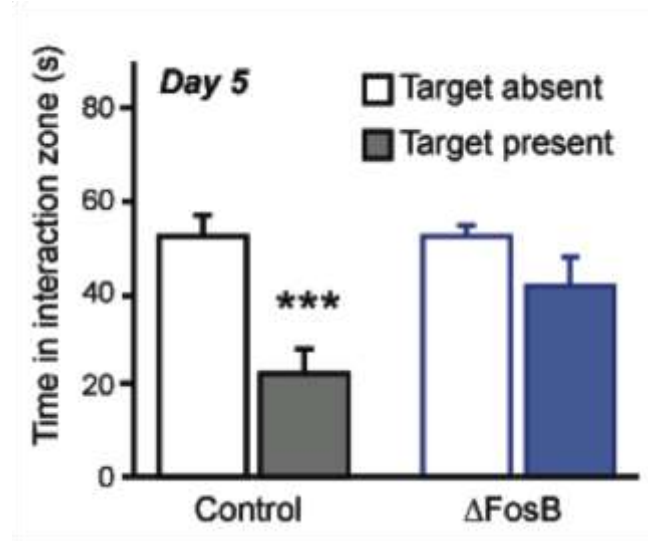
## 2- $\Delta$ FosB dans le noyau accumbens



# Role of $\Delta$ FosB induction in NAc after social defeat

Souris bitransgéniques:  
*NSE tTA x tetOp  $\Delta$ FosB*  
surexpriment  $\Delta$ FosB  
spécifiquement dans le tout  
le striatum

+ $\Delta$ FosB/+tTA



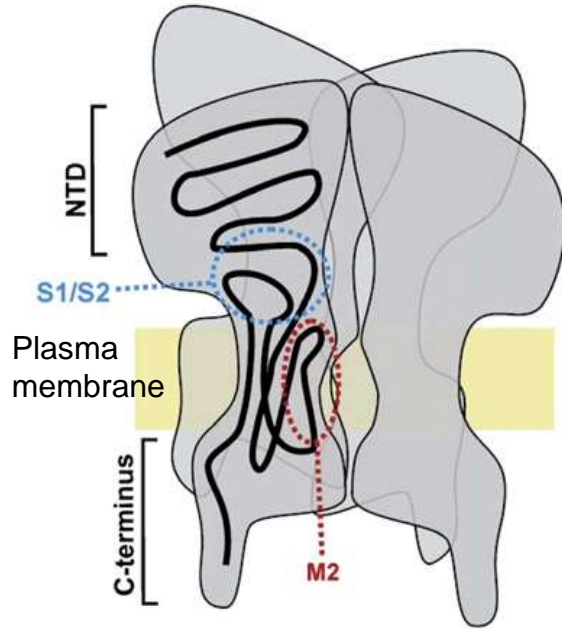
Les souris transgéniques surexprimant  $\Delta$ FosB  
sont résilientes

# Quelles cibles de $\Delta$ FosB entraînent ses effets pro-résilient?

Souris bi-transgéniques montrent une augmentation de GluR2

=> augmente la motivation pour les drogues

(Kelz et al., 1999; Todtenkopf et al., 2006)

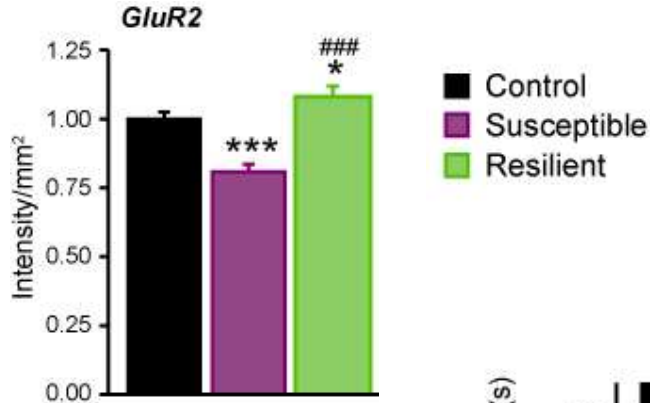


Presence of GluR2:

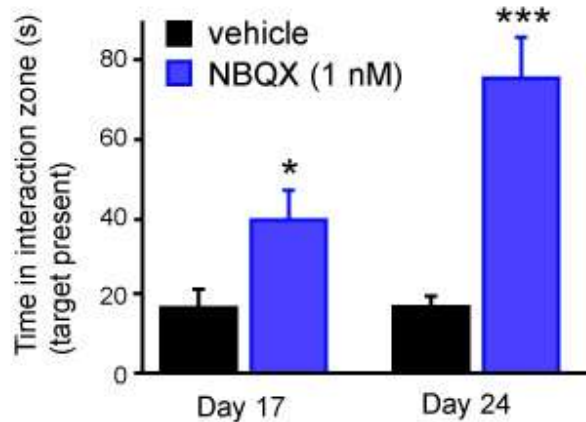
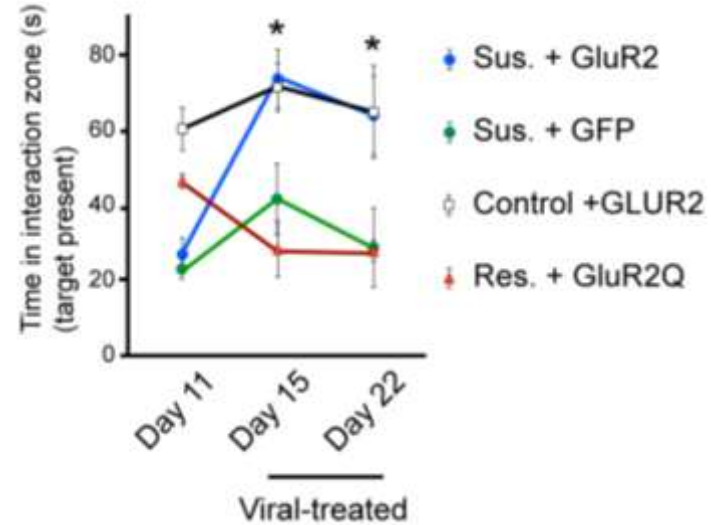
- Ca<sup>2+</sup>-impermeability
- Reduced conductance
- Reduced inward rectification

# $\Delta$ FosB altère la transmission glutamatergique

## Immunohistochemistry



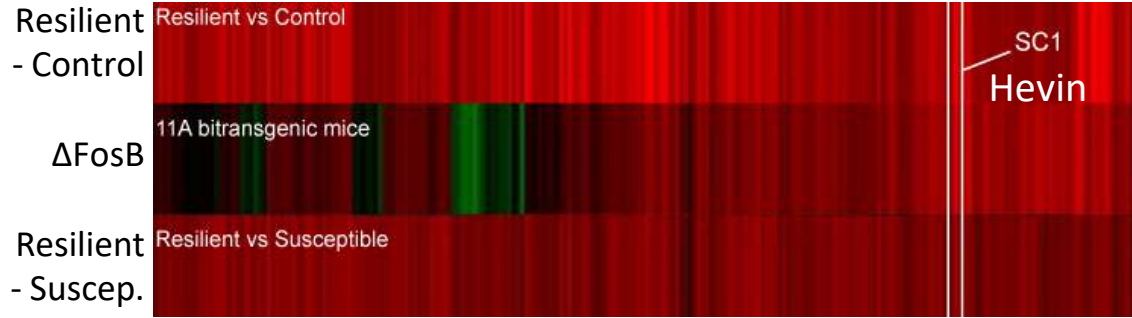
## Manipulation des récepteurs AMPAR



Le blocage de la transmission glutamatergique a des effets antidépresseurs

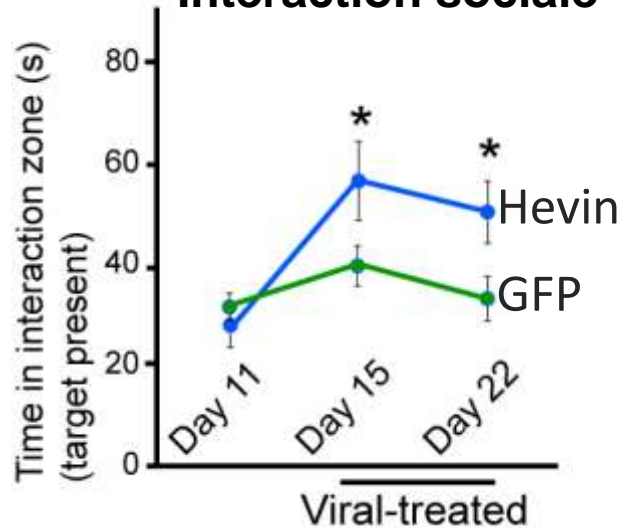


# $\Delta$ FosB altère la matrice extracellulaire

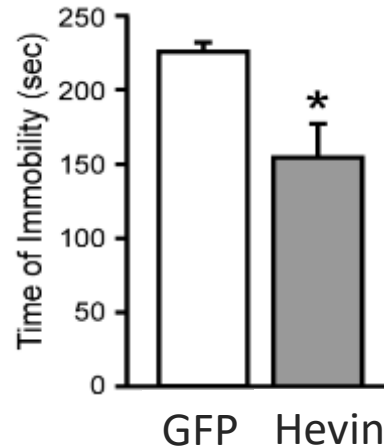


Hevin ou SPARC-LIKE 1 (secreted protein, acidic and rich in cysteine)

## Interaction sociale



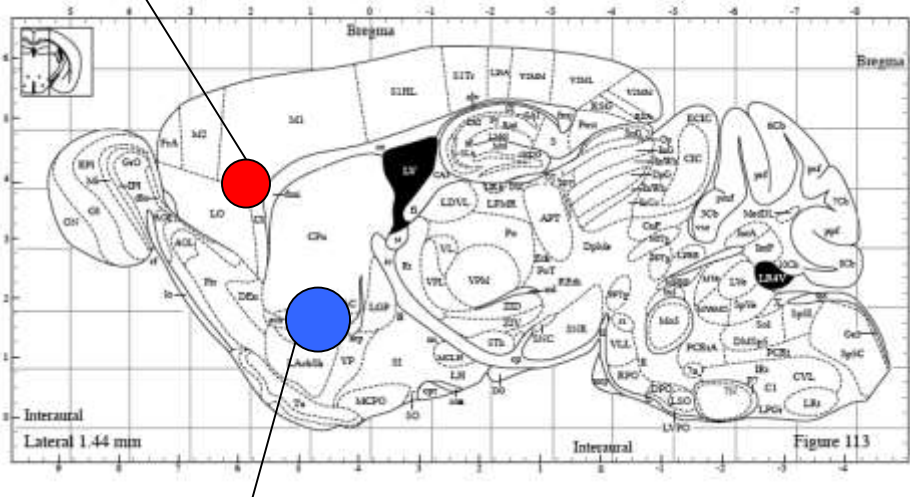
## Test de nage forcée



Hevin promeut la résilience et s'oppose à la résignation

# $\Delta$ FosB après défaite sociale

cortex préfrontal  $\Delta$ FosB et la sensibilité à la CCK promeut la **susceptibilité** au stress



Noyau accumbens

Accumulation de  $\Delta$ FosB, GluR2 and Hevin promeut la **résilience**

Vialou et al., 2010 *Nature Neuroscience*

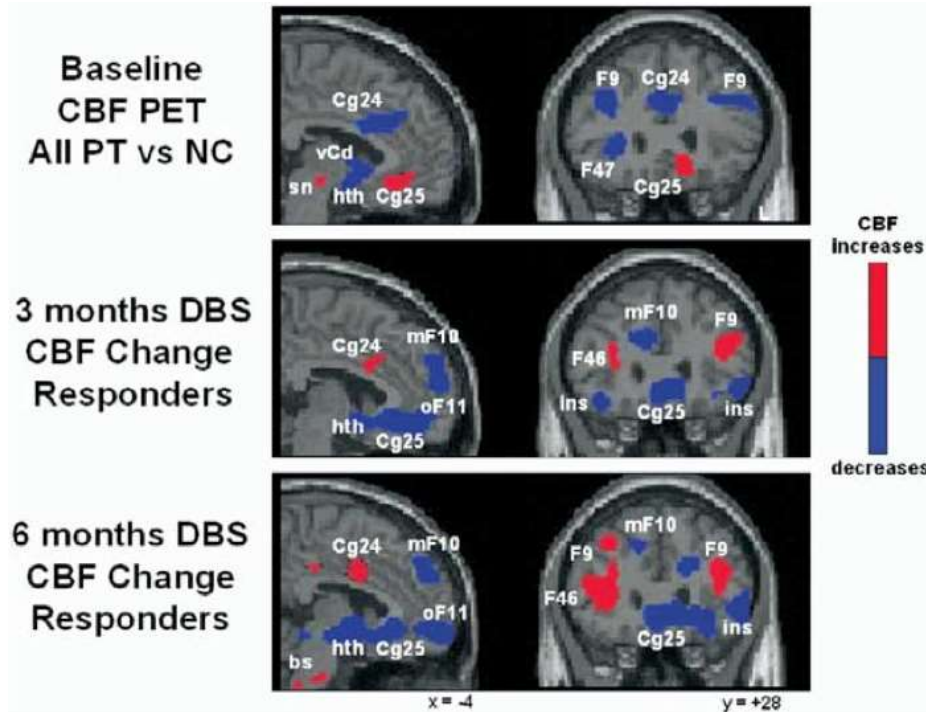
Vialou et al., 2014 *Journal of Neuroscience*

# Activité cérébrale chez des patients déprimés:

traitement par **stimulation intracérébrale profonde** ou **DBS**

**Deep Brain Stimulation** dans le cortex cingulaire subgénéral 25 altère

l'activité de plusieurs régions du cerveau



DBS:

activation du dmPFC

inhibition du cg25

Mayberg *et al.*, 2006 *Neuron*.

# Remerciements

Eric Nestler

AJ Robison

Rosemary Bagot

Jian Feng

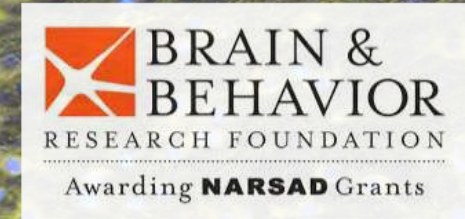
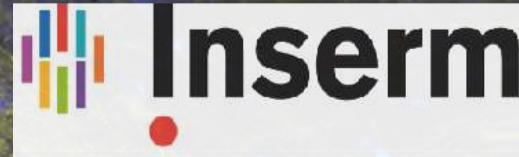
David Dietz

Raphaële Mongrédien

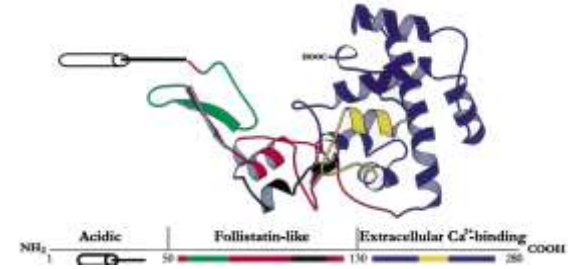
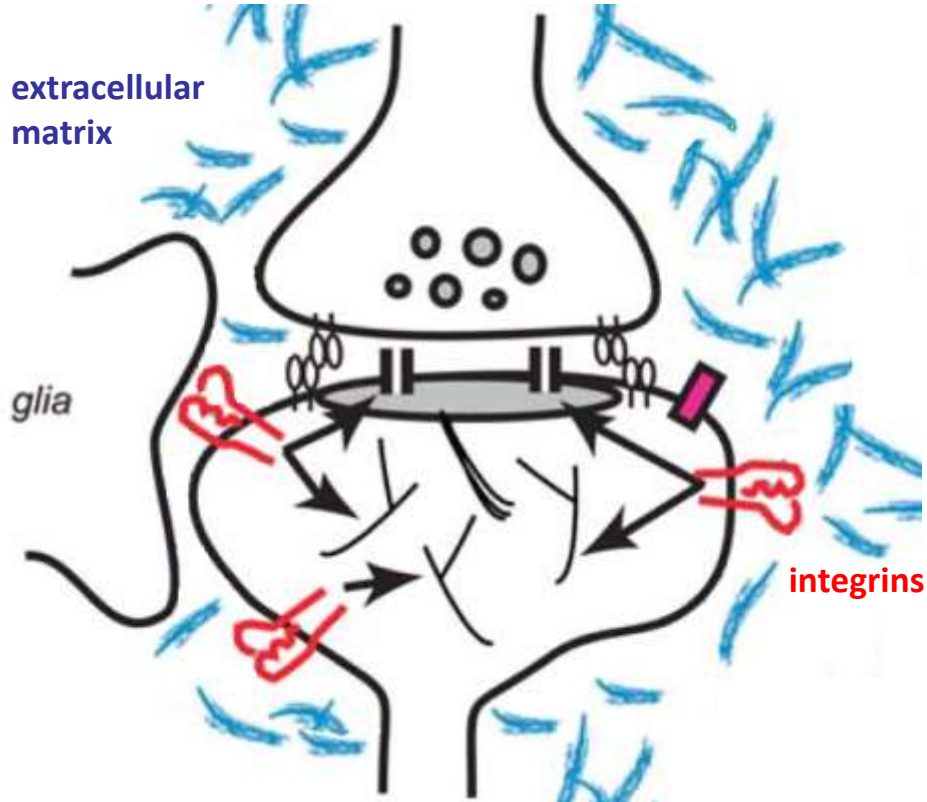
Amaia Erdozain

Sophie Gautron

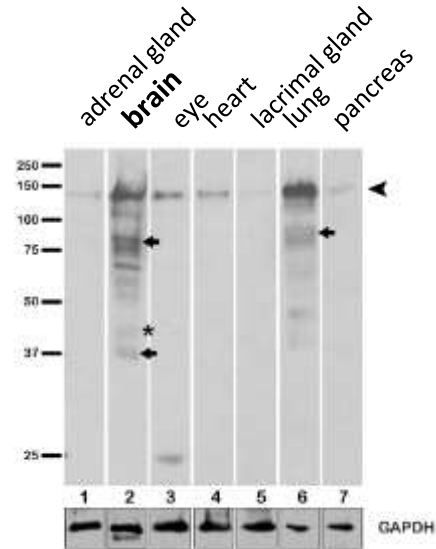
Bruno Giros



# Hevin, a matricellular protein expressed in the brain



(Brekken & Sage, 2000)



Weaver et al., 2010