

**15^{ème} 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

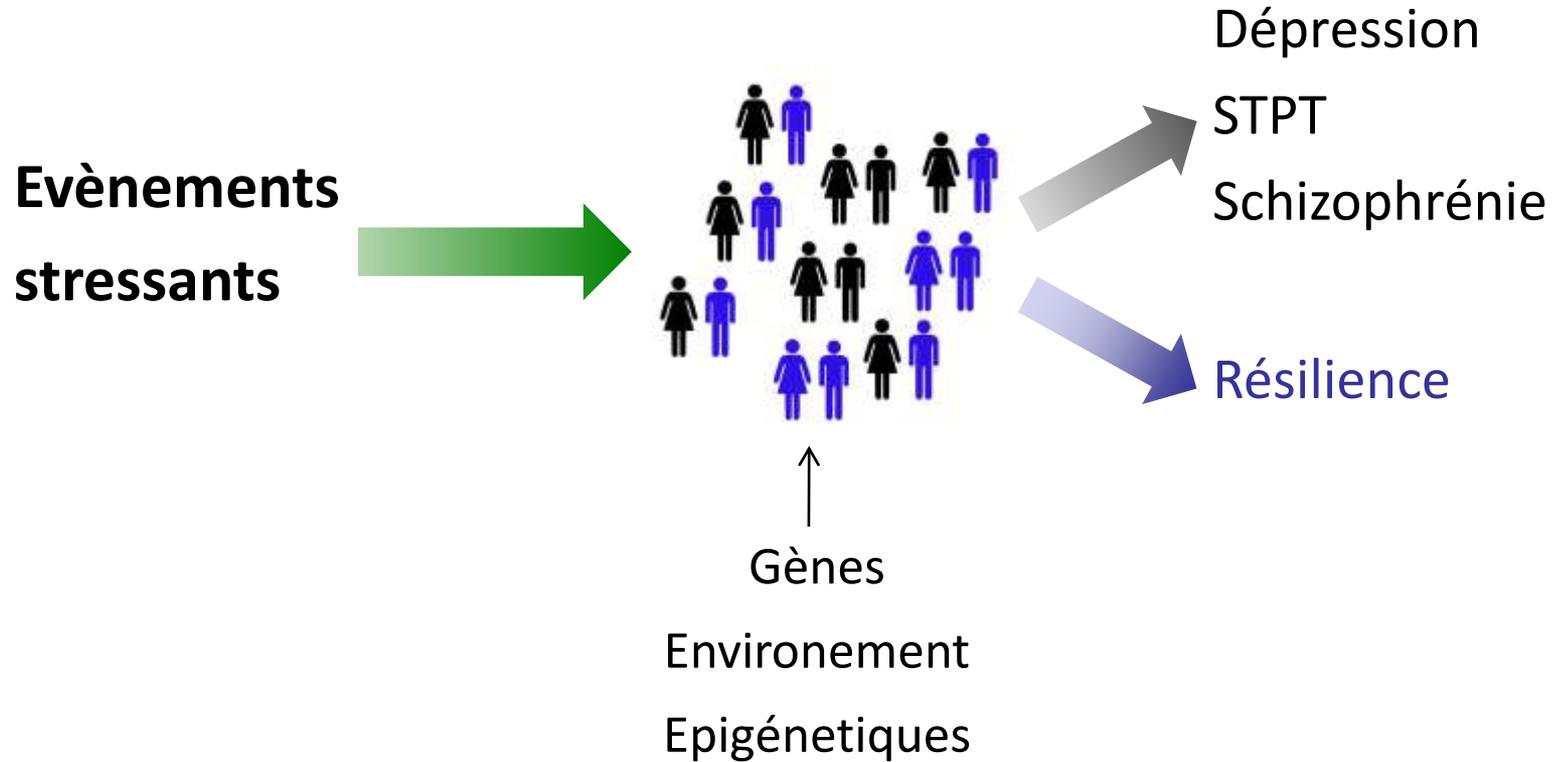
Neuroscience Paris Seine

INSERM U1130

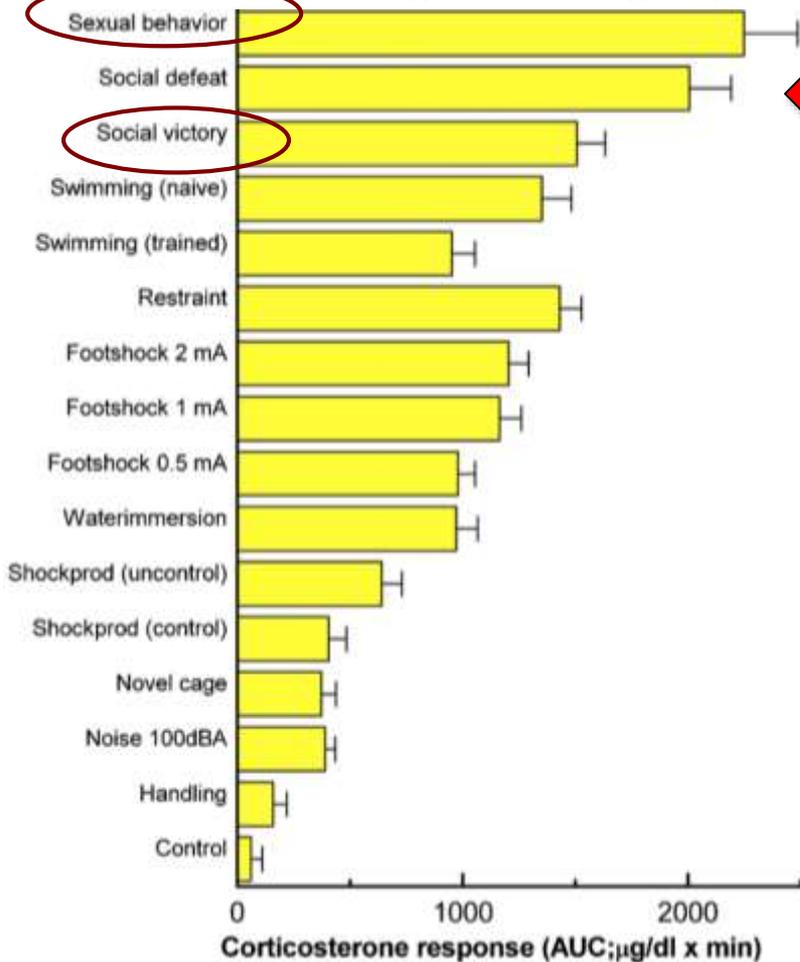
CNRS UMR 8246

Université Pierre et Marie Curie

Mécanismes moléculaires liés aux effets du stress



Conséquences physiologiques du stress chez l'animal



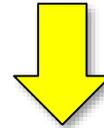
défaite sociale

réponse physiologique

libération d'adrénaline

augmentation rythme cardiaque et pulsation

augmentation de la température corporelle



1. besoins métaboliques

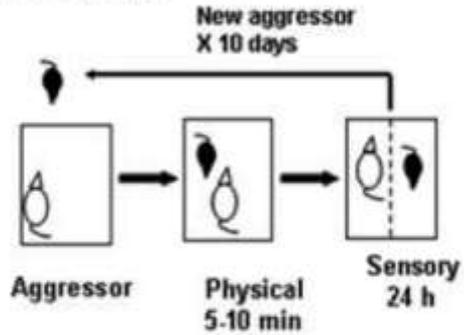
2. perception subjective

Adapted from Koolhaas *et al.*, 2011

le paradigme de défaite sociale chronique



Experimental Mouse

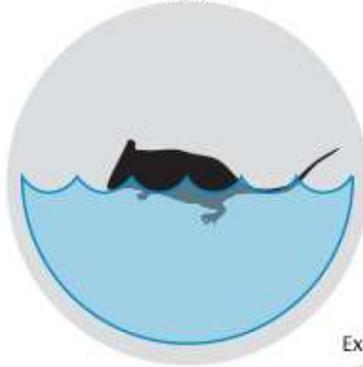


Après 10 jours stress social

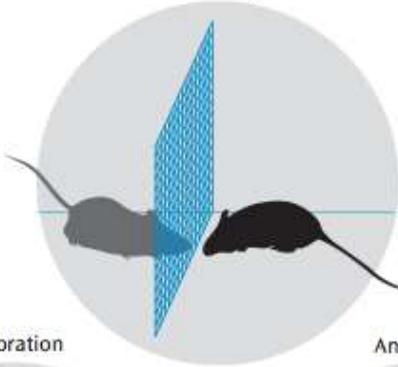
- Anhédonie
- Anxiété
- Aversion sociale
- Altération des taux de glucocorticoïde
- Syndrome métabolique

Mesures comportementales

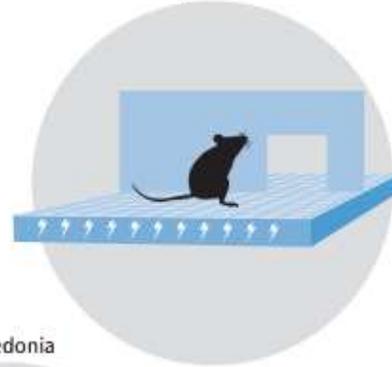
Immobility



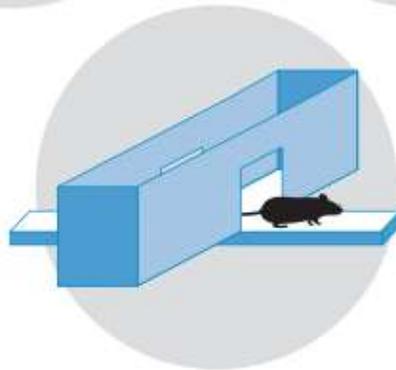
Sociability



Helplessness



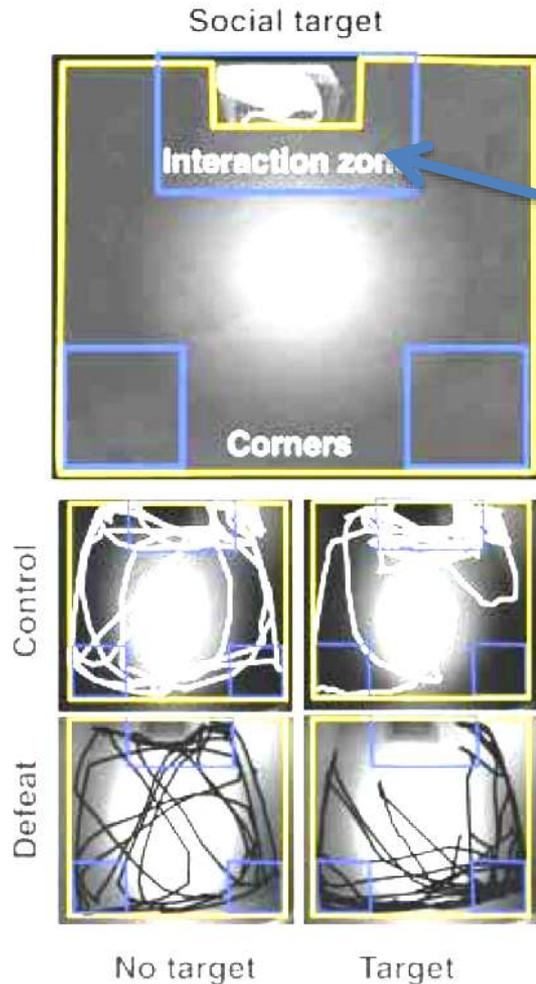
Exploration



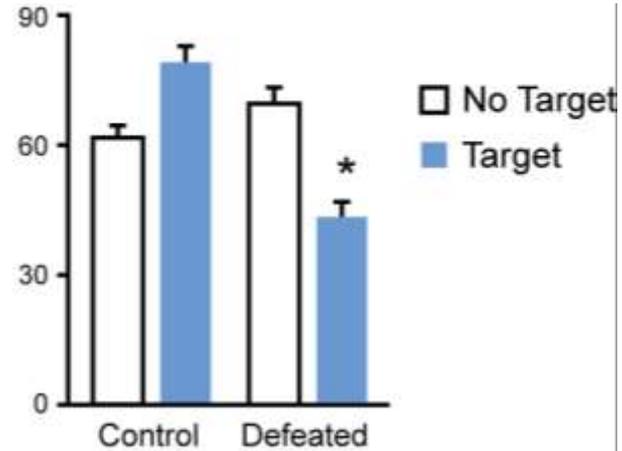
Anhedonia



Aversion sociale



Temps passé dans la zone d'interaction (secondes)



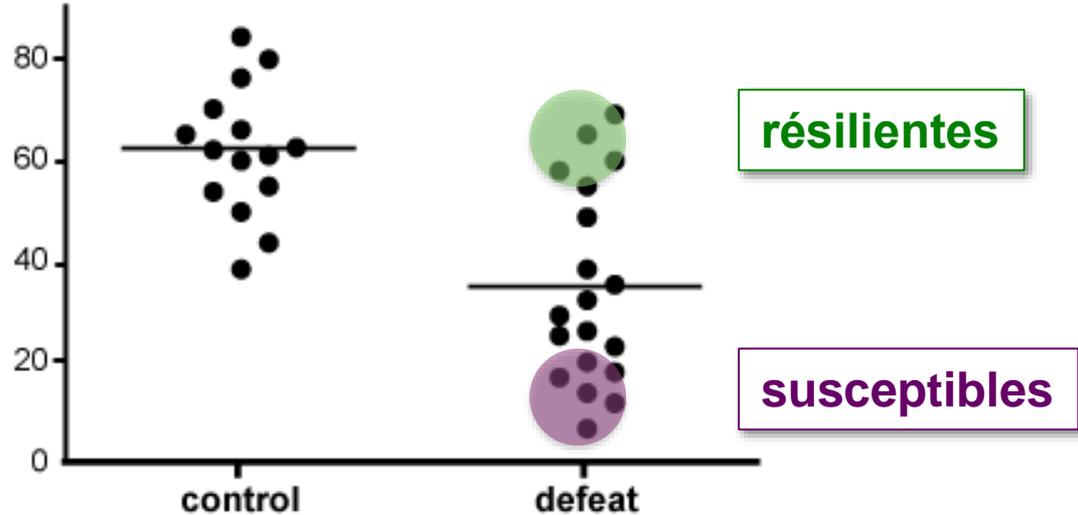
- persiste jusqu'à 3 mois
- généralisable à toutes les souris
- réversé par les antidépresseurs

Résilience

Temps passé dans la zone d'interaction (secondes)

Krishnan *et al.*, *Cell* 2007

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



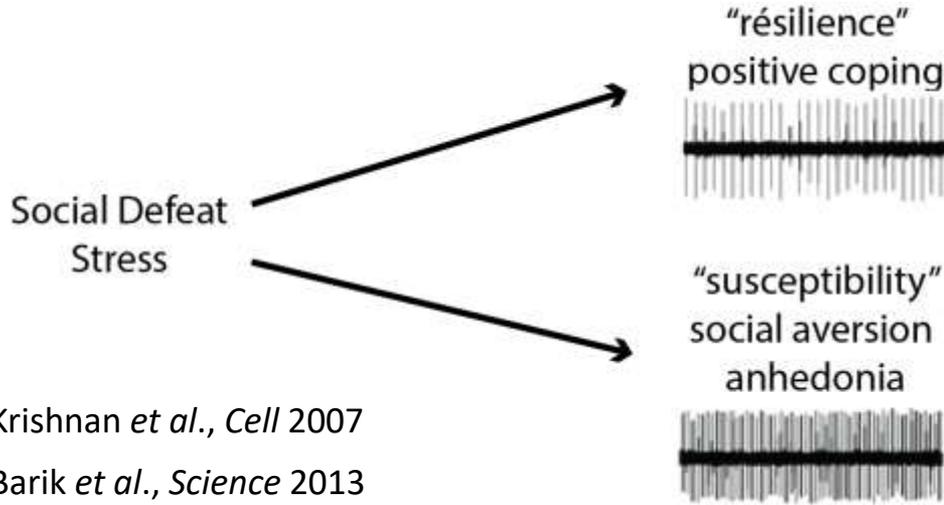
Certaines souris ne montrent pas d'aversion sociale,

ni d'anhédonie



Etudier les mécanismes de la résilience

Neurones dopaminergiques et vulnérabilité au stress

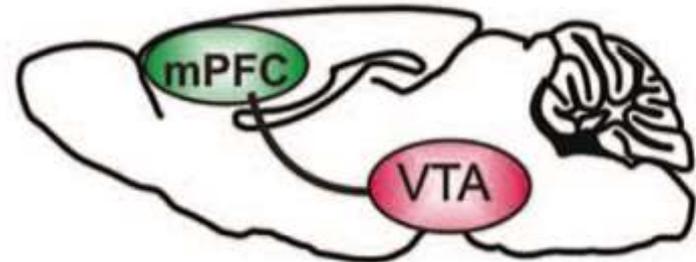
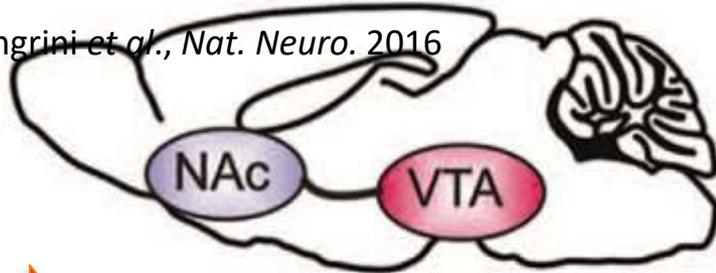


Krishnan *et al.*, *Cell* 2007

Barik *et al.*, *Science* 2013

Friedman *et al.*, *Science* 2014

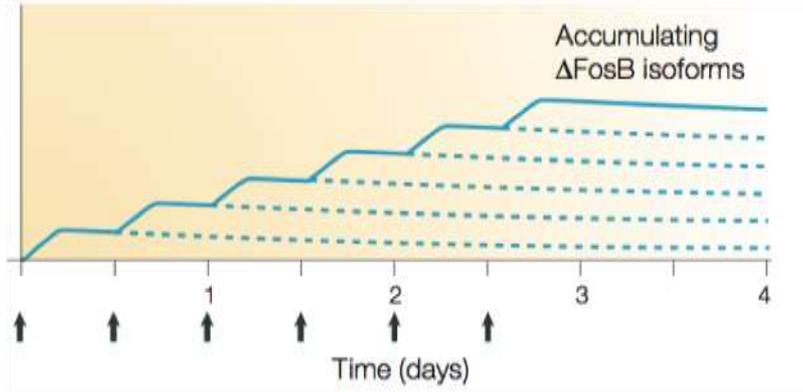
Isingrini *et al.*, *Nat. Neuro.* 2016



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

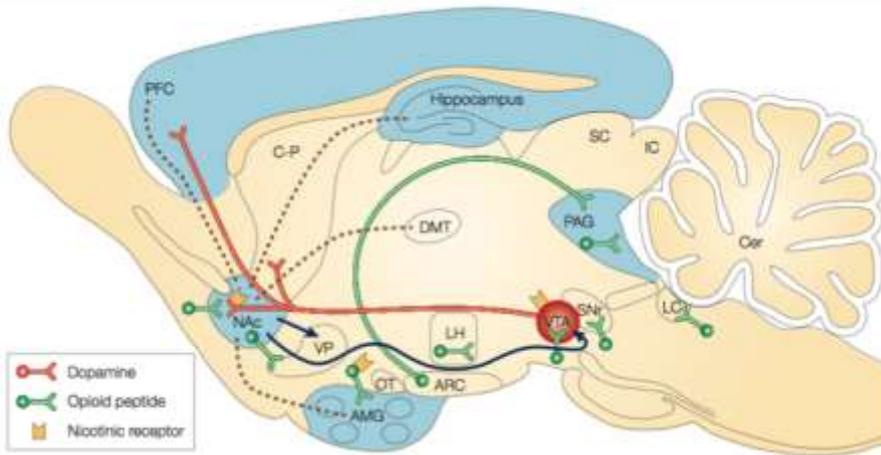
Δ FosB et le système limbique

cocaïne,
stress



Induction de Δ FosB = marqueur
de l'activité neuronale

Nestler *et al.*, 2001



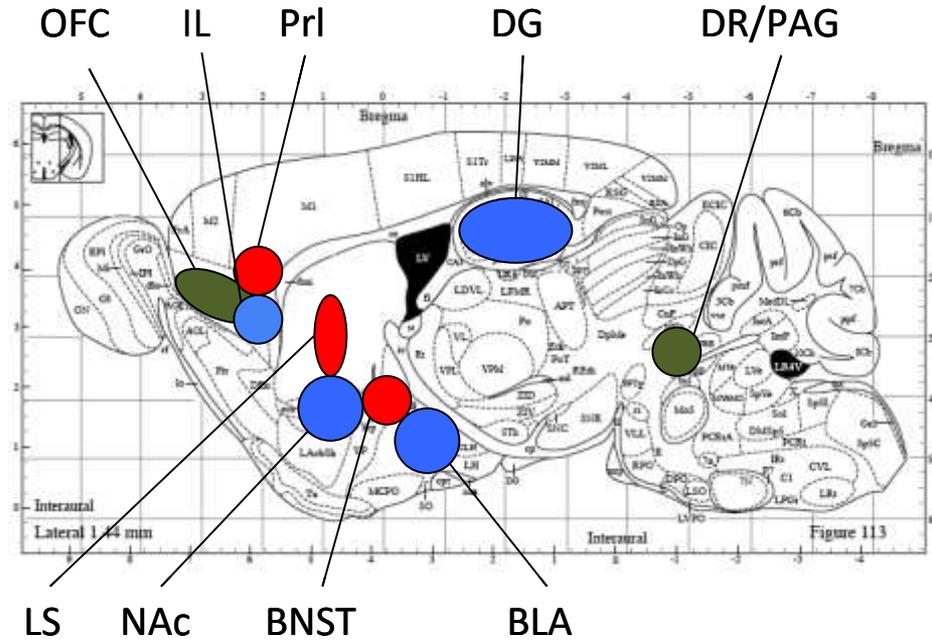
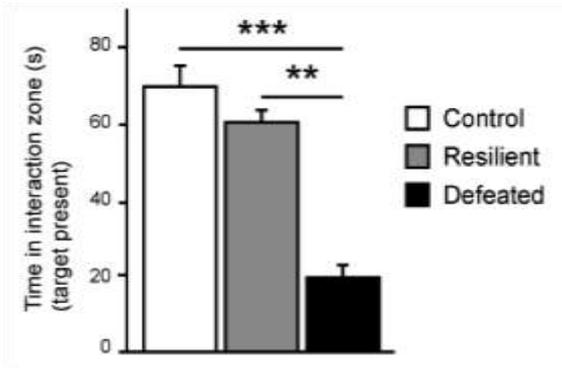
Δ FosB dans le noyau accumbens:
augmente la **motivation** pour les
drogues et autres stimuli naturels

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

Hypothèses

- 1- La défaite sociale induit Δ 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 Δ FosB

Cartographie de Δ FosB après défaite sociale

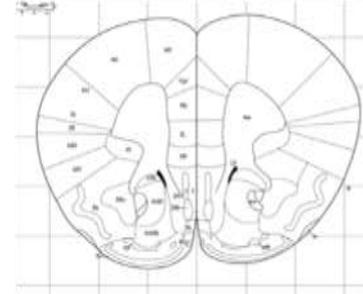


● Δ FosB est induit chez les susceptibles

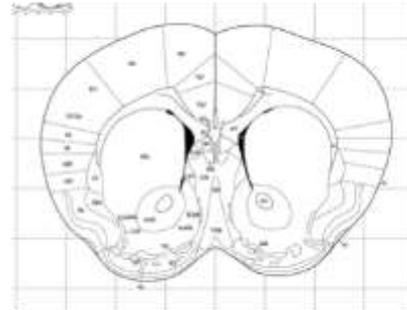
● Δ FosB est induit chez les résilientes

Plan

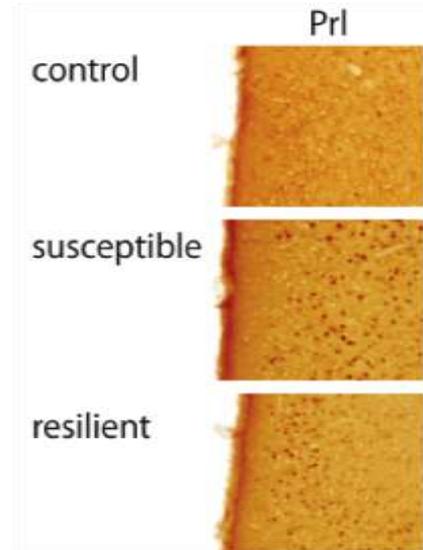
1- Δ FosB dans le cortex préfrontal médian



2- Δ FosB dans le noyau accumbens

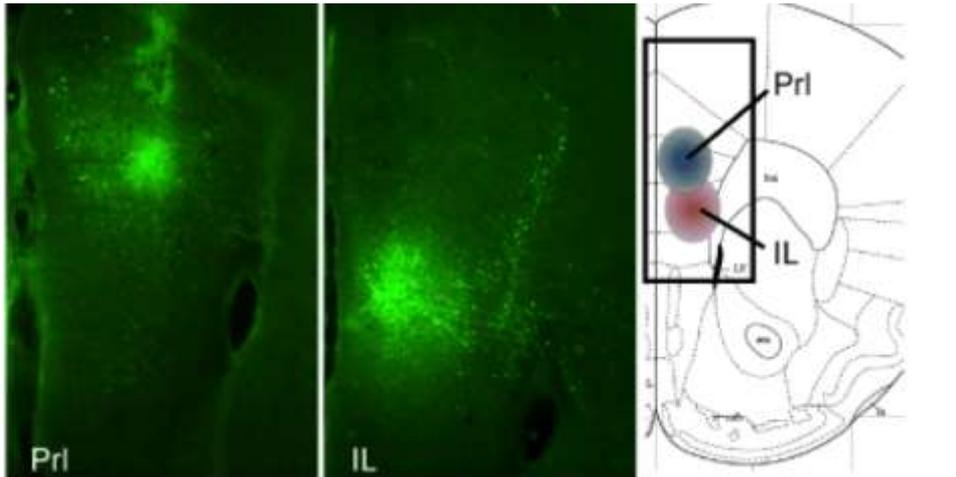
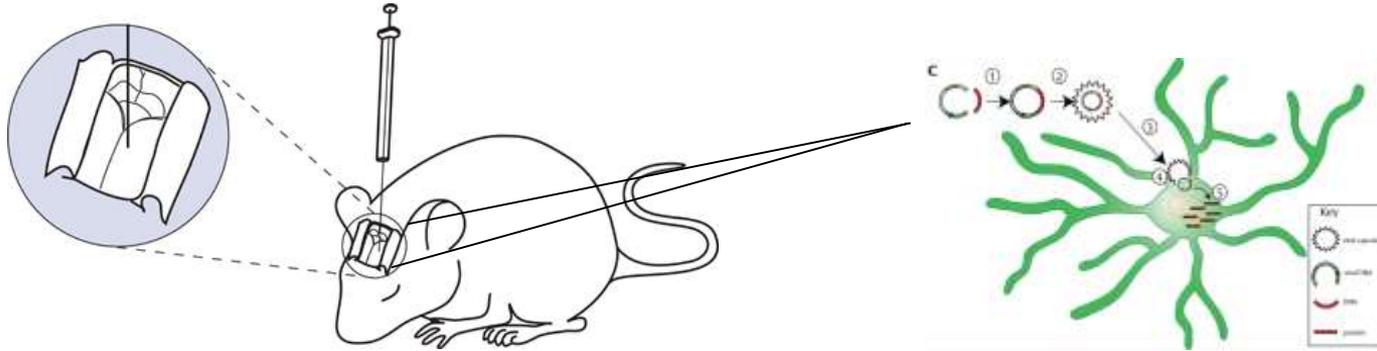


1- Δ FosB dans le cortex préfrontal médian



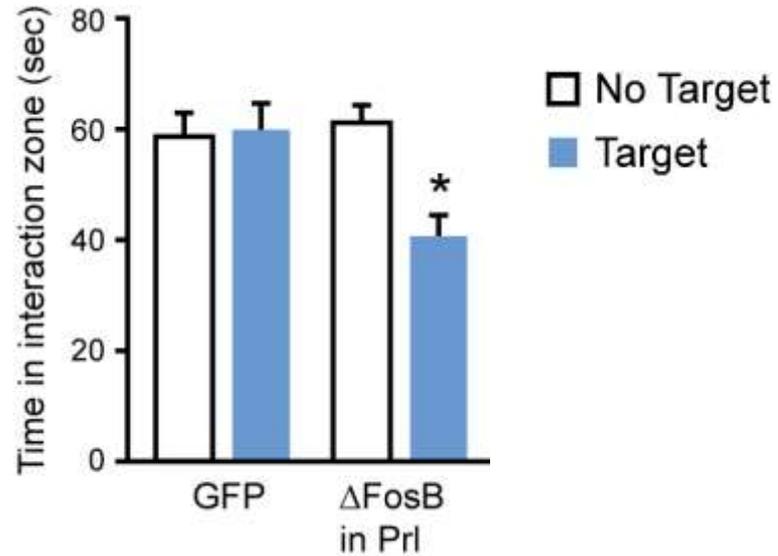
Manipulation de l'expression de Δ FosB

Methodology: Viral-mediated gene therapy

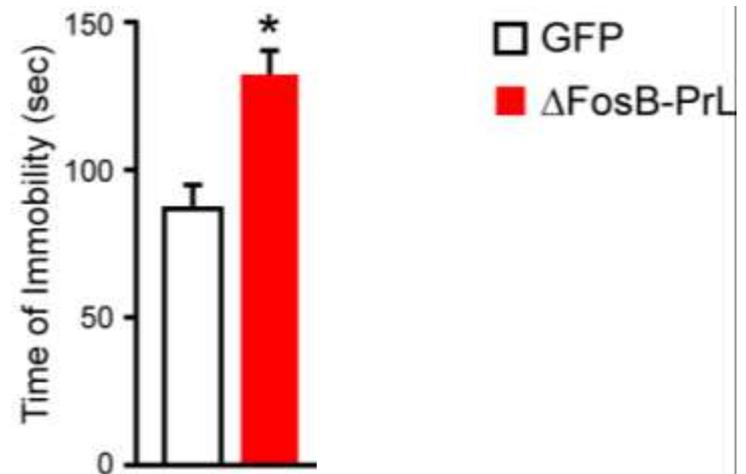


Δ FosB exacerbe les effets du stress

Susceptibility to short-term defeat



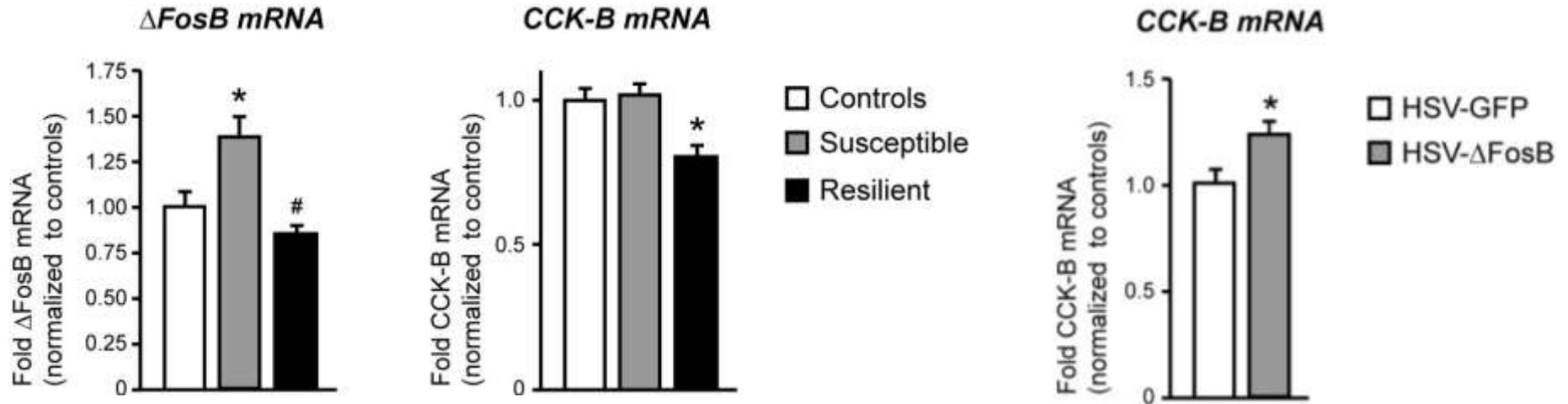
Forced Swim Test



Quelles cibles de Δ FosB entraînent la susceptibilité?

Les souris qui surexpriment Δ FosB montrent une augmentation des taux de **cholecystokinin-B**

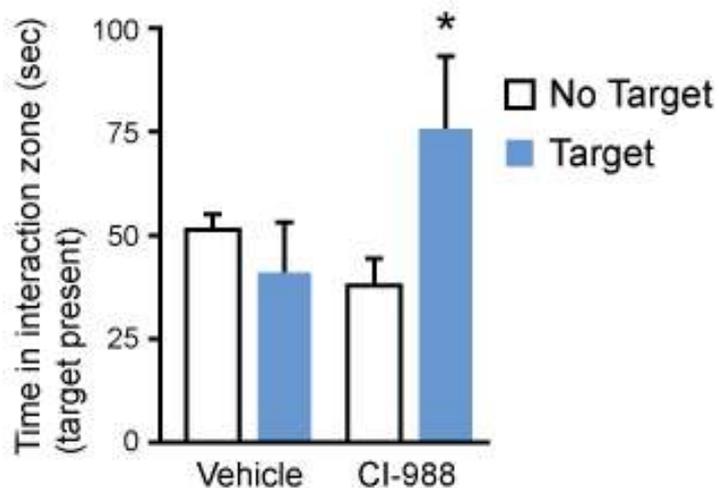
Régulation du récepteur CCK-B par la défaite sociale et Δ FosB



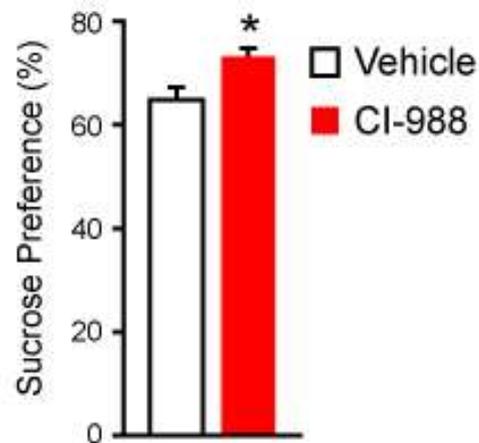
La diminution des taux de CCK-B serait un mécanisme de résilience

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

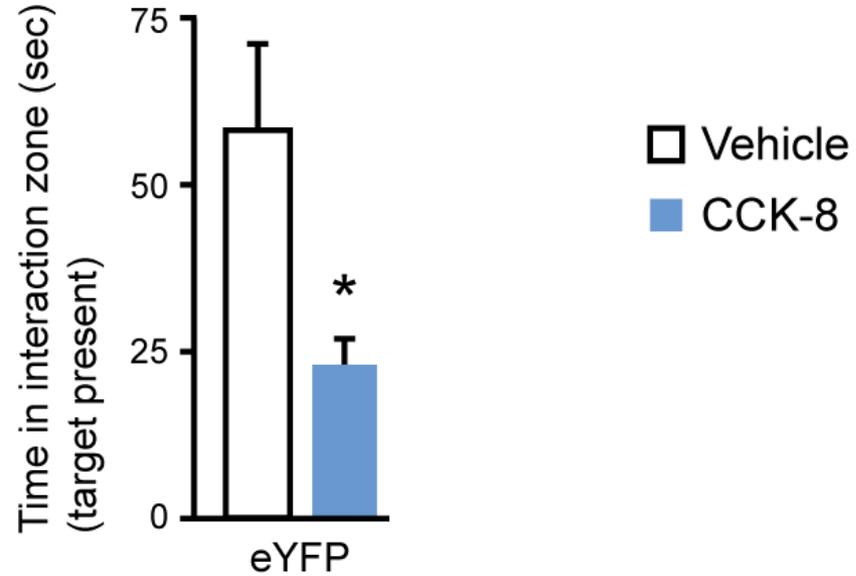
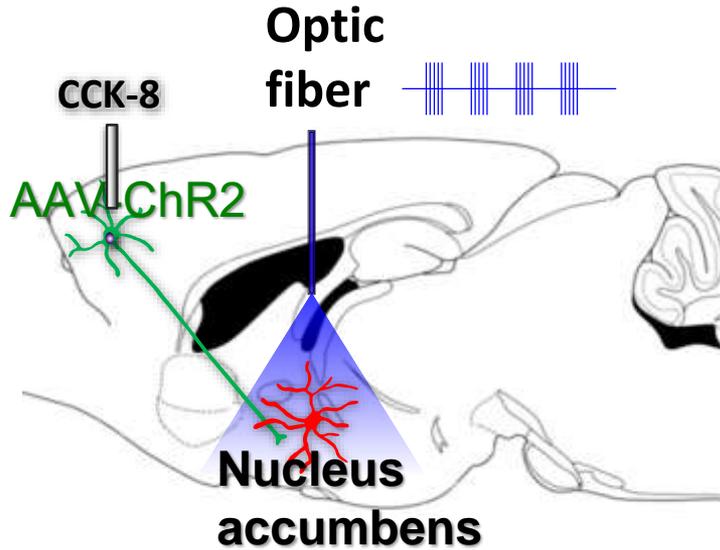


Le blocage de CCK augmente
l'**interaction** sociale



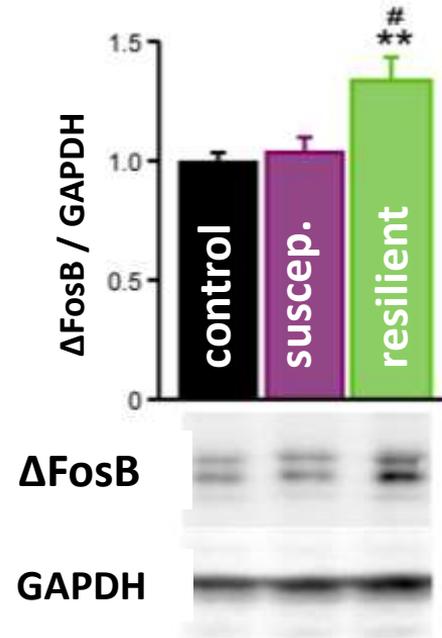
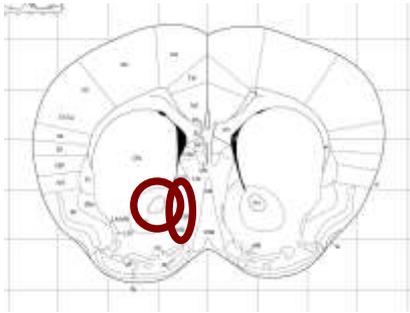
Le blocage de CCK augmente la
préférence au **sucrose**

Identification des circuits activés par CCK-B



Plan

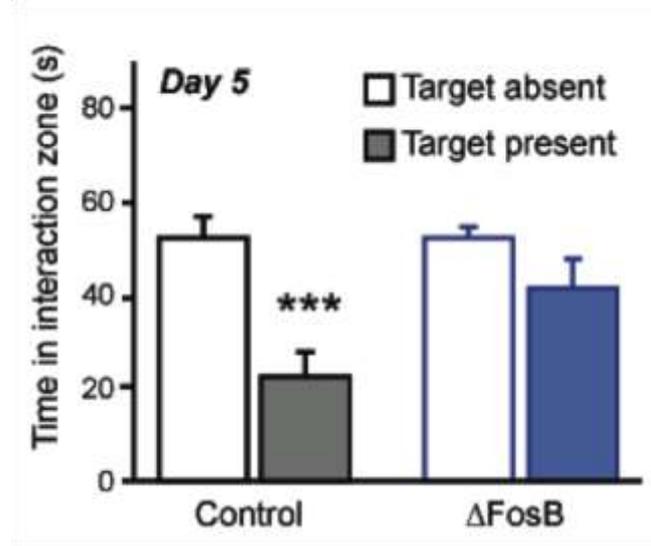
2- Δ FosB dans le noyau accumbens



Role of Δ FosB induction in NAc after social defeat

Souris bitransgéniques:
NSE tTA x tetOp Δ FosB
surexpriment Δ FosB
spécifiquement dans le tout
le striatum

+ Δ FosB/+tTA



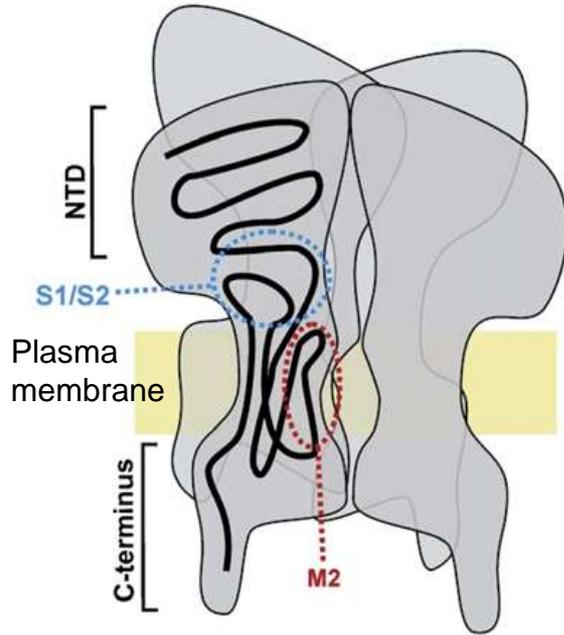
Les souris transgéniques surexprimant Δ FosB
sont résilientes

Quelles cibles de Δ 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)

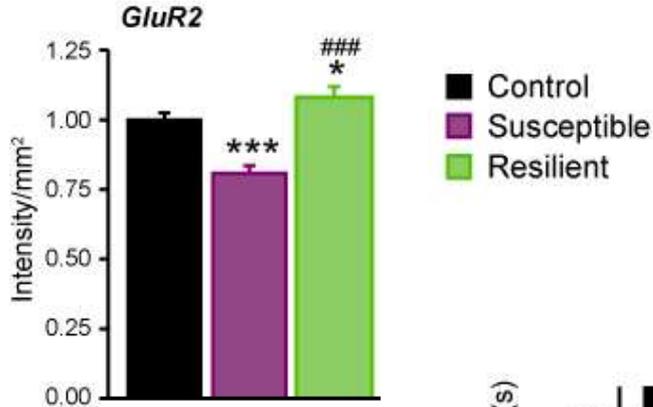


Presence of GluR2:

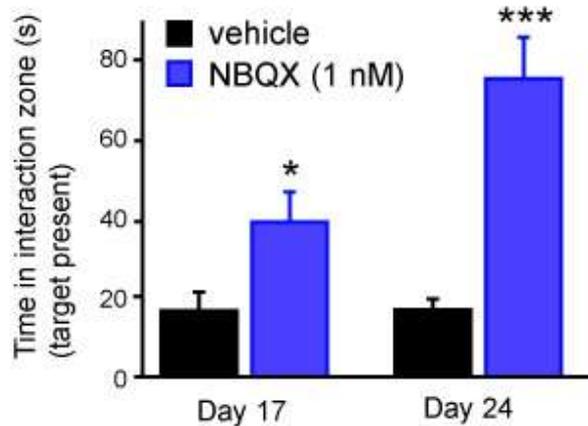
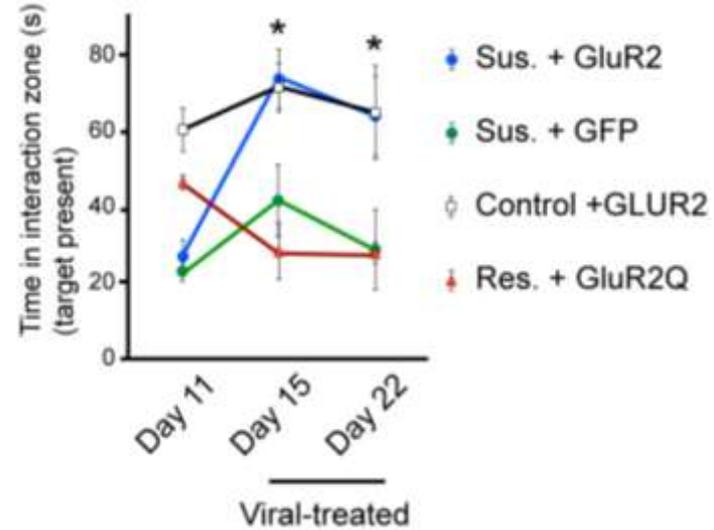
- Ca²⁺-impermeability
- Reduced conductance
- Reduced inward rectification

Δ FosB altère la transmission glutamatergique

Immunohistochemistry

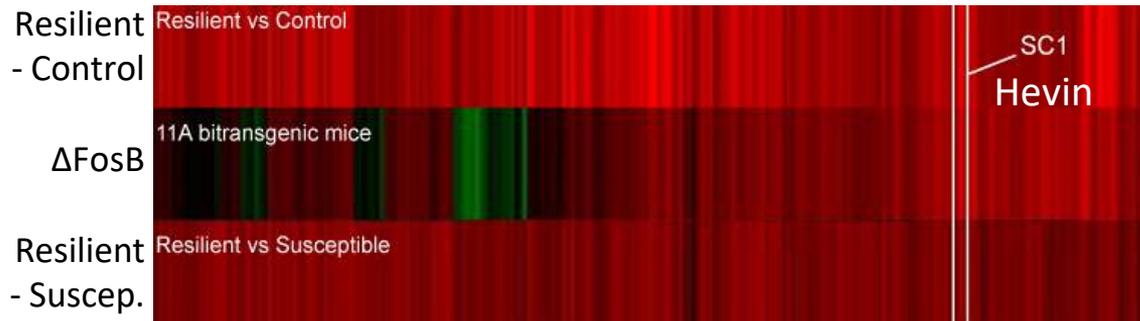


Manipulation des récepteurs AMPAR



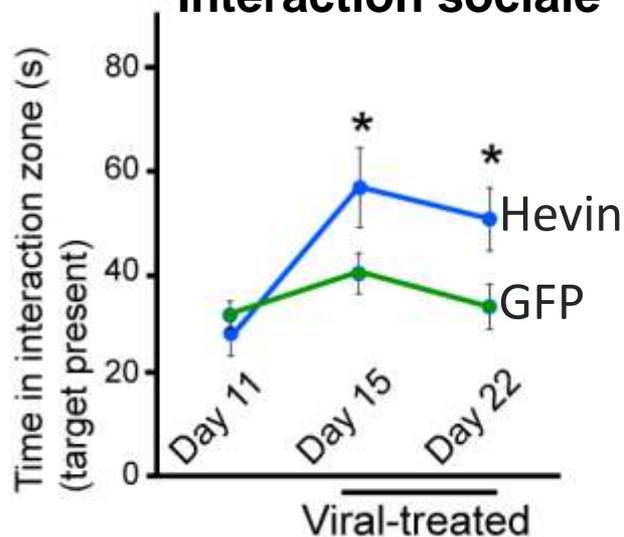
Le blocage de la transmission glutamatergique a des effets antidepresseurs

Δ FosB altère la matrice extracellulaire

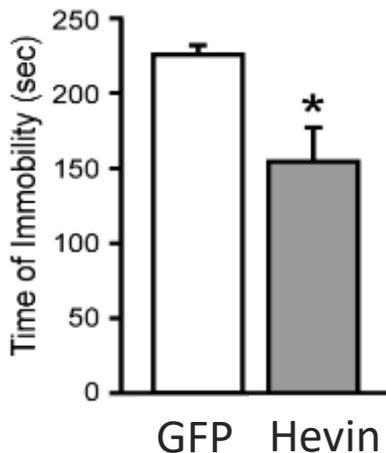


Hevin ou SPARC-LIKE 1 (secreted protein, acidic and rich in cysteine)

Interaction sociale



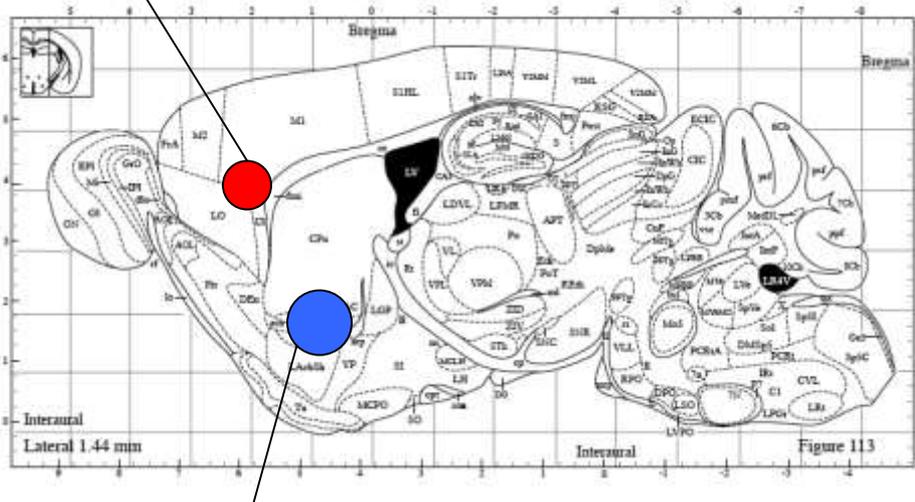
Test de nage forcée



Hevin promeut la résilience et s'oppose à la résignation

Δ FosB après défaite sociale

cortex préfrontal Δ FosB et la sensibilité à la CCK promeut la **susceptibilité** au stress



Noyau accumbens

Accumulation de Δ FosB, GluR2 and Hevin promeut la **résilience**

Vialou *et al.*, 2010 *Nature Neuroscience*

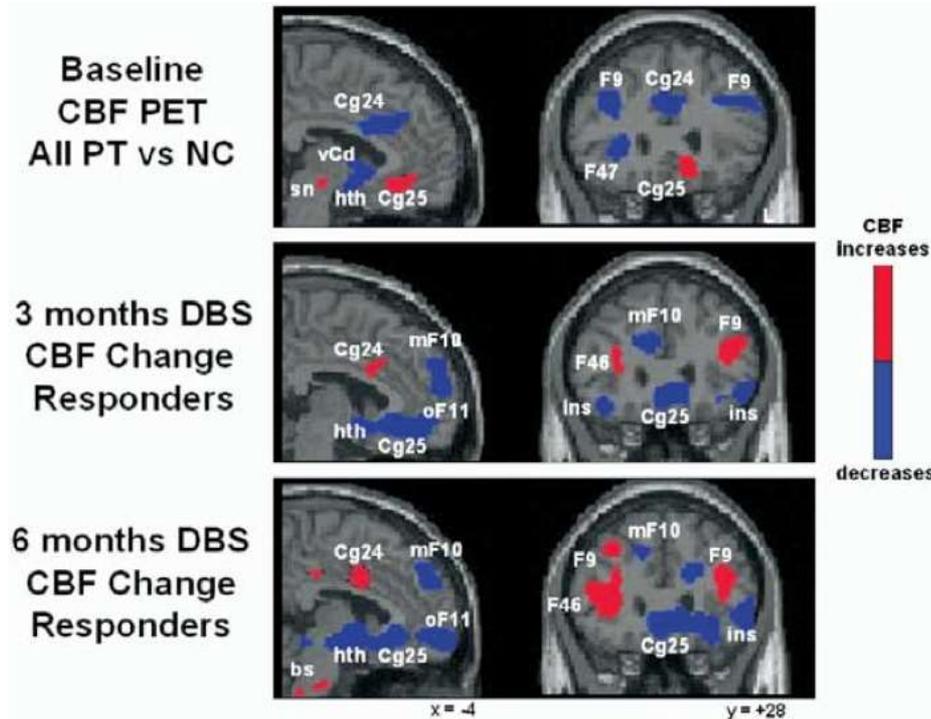
Vialou *et al.*, 2014 *Journal of Neuroscience*

Activité cérébrale chez des patients déprimés:

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

Deep Brain Stimulation dans le cortex cingulaire subgenuel 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

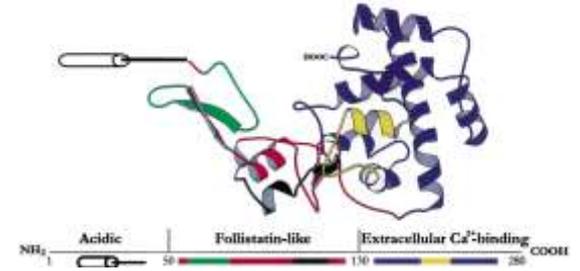
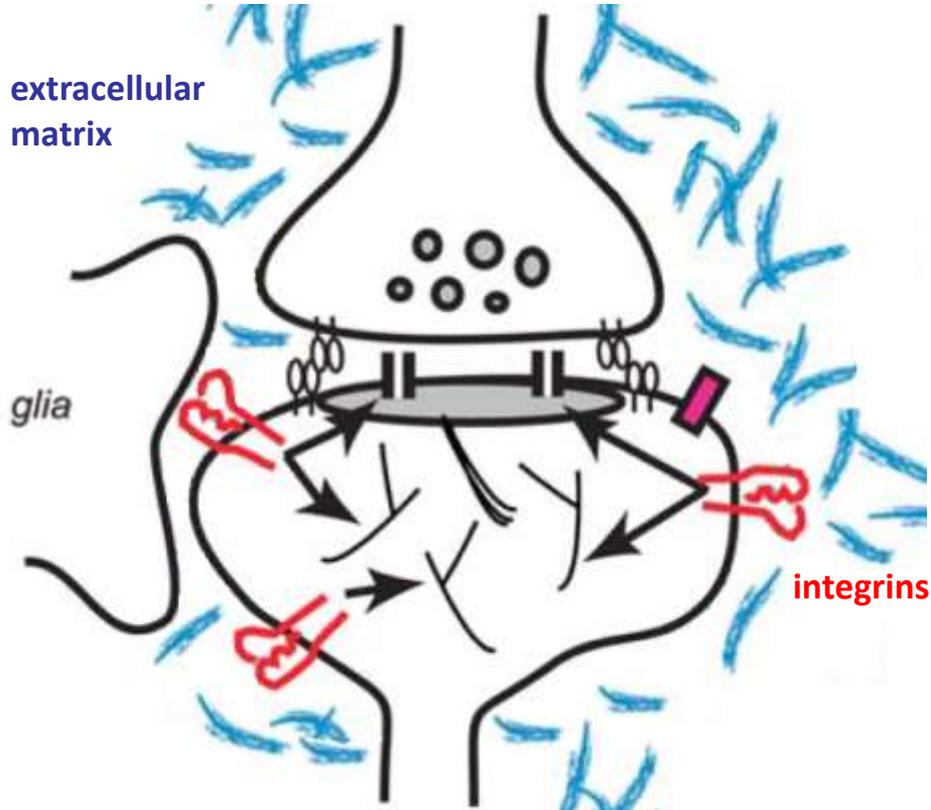
Amaia Erdozain

Sophie Gautron

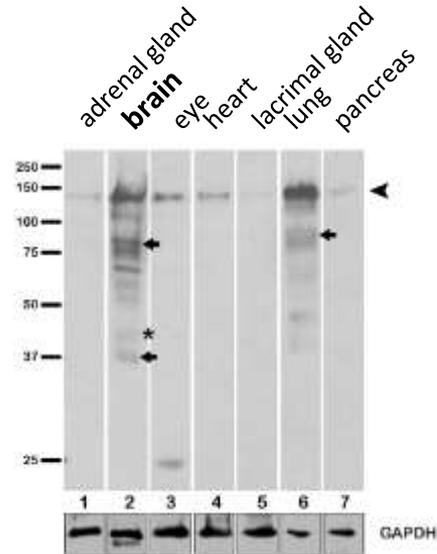
Bruno Giros



Hevin, a matricellular protein expressed in the brain



(Brekken & Sage, 2000)



Weaver et al., 2010