

Génétique et environnement

Dr JM Thurin

Stress, traumatisme et pathologies (Pitié-Salpêtrière)

The Role of Childhood Trauma in the Neurobiology of Mood and Anxiety Disorders: Preclinical and Clinical Studies

Christine Heim and Charles B. Nemeroff

Epidemiologic studies indicate that children exposed to early adverse experiences are at increased risk for the development of depression, anxiety disorders, or both. Persistent sensitization of central nervous system (CNS)

Gordis 2000). According to the National Center of Child Abuse and Neglect, approximately 1.5 million verified cases of child maltreatment are reported annually in the United States; more than half of these cases represent

Esch Page 2002 ; 67 : 12-39
© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.
PI : S 0 1 4 - 3 8 5 5 (0 2) 0 1 8 4 - 4

Les avancées scientifiques en psychiatrie

Un nouveau cadre conceptuel de travail pour la psychiatrie *A new intellectual framework for psychiatry*

Erik R. Kandel *

722 West 168th St, New York, NY 10032, USA

Reçu le 21 juillet 1997; accepté le 11 novembre 1997

Résumé - Dans une tentative de placer la pensée psychiatrique et la formation des futurs psychiatres dans une position plus centrale dans le contexte de la biologie moderne, l'auteur expose le début des grandes lignes d'un nouveau cadre intellectuel pour la psychiatrie qui s'appuie sur la récente biologie actuelle concernant les solutions de l'écrit et de l'écrit. L'objet de ce cadre



Qui est E. Kandel ?

<http://nobelprize.org/medicine/laureates/2000/kandel-autobio.html>

- Son histoire en fait un témoin et un penseur des relations entre la société, la psychanalyse, la psychiatrie, et la biologie aux EU durant le 20ème siècle.
- Né à Vienne en 1929, juif, il est obligé d'émigrer aux EU en 1939. Ses parents tiennent une petite boutique de vêtements à Brooklyn. Au cours de ses études, il se lie d'amitié avec Anna Kris fille de Ernst et Marianne Kris, psychanalystes viennois du cercle de Freud, à la fois brillants et généreux. C'est dans ce contexte qu'il commence en 1951 médecine pour devenir psychanalyste. Intéressé par les bases biologiques de la médecine, et après discussion avec des psychanalystes ouverts à la dimension biologique, il entre dans le laboratoire de Grundfest à l'université de Columbia. Il va rencontrer et travailler successivement avec plusieurs prix Nobel.
- En 2000, obtient le prix Nobel pour ses travaux sur la **mémoire à long terme**

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

<http://www.brembs.net/learning/aplysia/>



Chercheur, témoin, acteur

- Il se marie avec une française, Denise Bystrin, juive également dont la mère a aidé son père à s'échapper d'un camp de concentration. Elle est professeur de psychiatrie, spécialisée dans les addictions chez l'adolescent.
- En 1960, prend un poste de psychiatre en formation au centre de santé mentale de Harvard. 1962, Paris. 1965 renonce à être à la fois biologiste et psychanalyste clinicien. Sa carrière va se dérouler à l'université de Columbia à partir des années 70, dont il devient professeur en 1984.
- 30 ans sur l'Aplysia (un escargot marin)
- 1990 revient à l'hippocampe. Les cellules de l'hippocampe fonctionnent comme une carte cognitive - une représentation complète de l'espace extra personnel (O'Keefe). L'activité cellulaire n'est pas nécessairement associée à un stimulus externe. La mémoire explicite implique une attention à l'environnement.
- En 2000, obtient le prix Nobel pour ses travaux sur la **mémoire à long terme**

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Deux questions fondamentales

- Certains stress sont susceptibles de produire une « vulnérabilité » impliquant des effets en chaîne à long terme et d'être un facteur de risque de pathologies psychiatriques et somatiques : par quels mécanismes biologiques ?
- La vulnérabilité étant établie, des pathologies étant constituées, est-il possible de revenir en arrière, c'est à dire de guérir ?

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

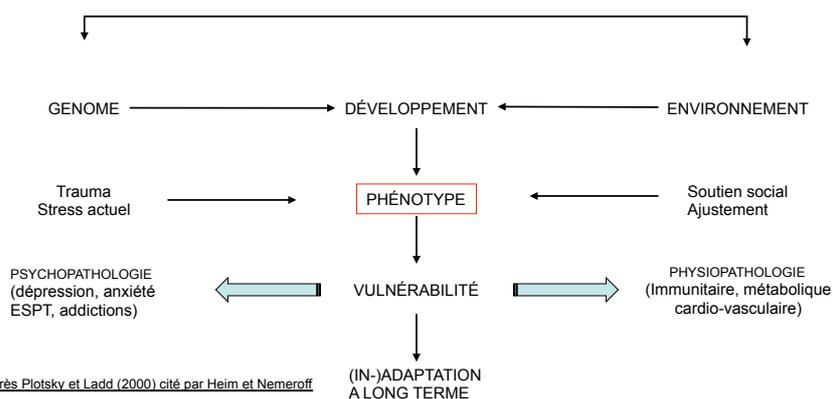
Arguments de la première proposition

- Un ensemble d'études épidémiologiques suggère que les stress précoces - et même le stress prénatal - constituent un risque majeur pour le développement et la persistance
 - de troubles mentaux : dépression majeure, dépression bipolaire, trouble panique, ESPT, attention-/hyperactivité (ADHD), schizophrénie
 - et de troubles somatiques : diabète, pathologie cardiaque et troubles immunitaires (Heim et Nemeroff, 2001)
- Des stress ultérieurs peuvent majorer ces troubles
- Différentes études montrent également l'influence des facteurs génétiques (Francis *et al.* 1999).

- **Les expériences précoces peuvent « donner leur forme » à une vulnérabilité génétique préexistante au stress et à la maladie et résulter en un phénotype**

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Modèle d'interactions



L'ensemble fait intervenir des fonctionnements impliquant différentes structures cérébrales (amygdale, LC, ... qui sont associées par des communications neuro-hormonales où le CRF joue un rôle majeur dans le déclenchement de troubles comportementaux, notamment émotionnels, anxieux et dépressifs, mais aussi métaboliques. Comment cela est-il possible ?

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

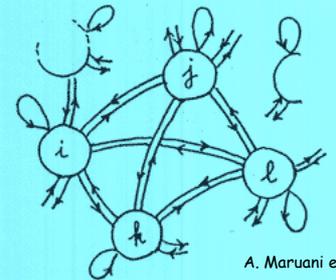
Cinq principes de la relation esprit-cerveau pour les biologistes

1. **L'esprit** est un ensemble de *fonctions* portées à l'extérieur par **le cerveau**. Les *actions* du cerveau ne concernent pas seulement des comportements moteurs simples, mais des actions cognitives complexes, conscientes et inconscientes.
 - Les *troubles du comportement* sont des troubles de la *fonction* cérébrale, **même dans les cas où les causes de ces troubles sont clairement d'origine environnementale.**

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Cinq principes de la relation esprit-
cerveau pour les biologistes

2. Le cerveau est un immense réseau neuronal



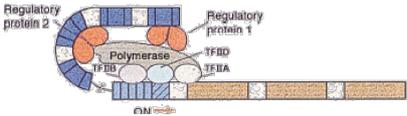
A. Maruani et JM Thurin, *Psychiatries*, 1989

Les gènes et leurs productions protéiniques sont des déterminants importants de *l'organisation des interconnexions entre neurones.*

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

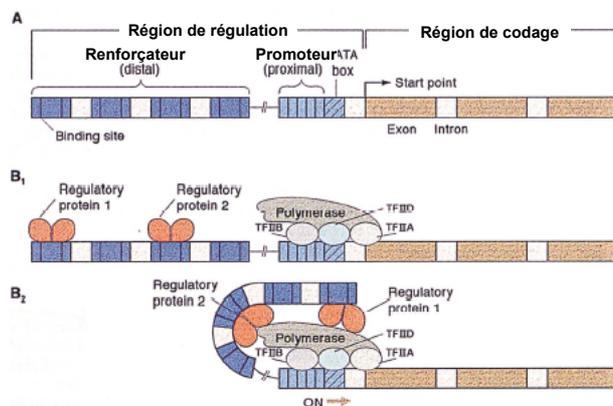
Cinq principes de la relation esprit-cerveau
pour les biologistes

- Comment les gènes interviennent-ils ?
 - Les deux fonctions du gène
 - réplication (insensible à l'environnement)
 - détermination du phénotype (sensible à l'environnement)



26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Structure du gène



Fonctions du gène

Fonction de gabarit : fonction de copie de chaque gène. Ne peut être altérée que par des mutations.

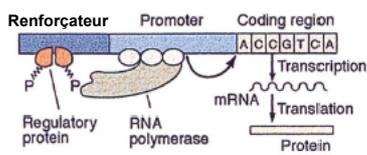
Fonction de transcription : les gènes déterminent le phénotype ; ils déterminent la structure, la fonction et d'autres caractéristiques biologiques de la cellule dans laquelle ils sont exprimés. La capacité d'un gène donné de diriger la fabrication de protéines spécifiques dans une cellule donnée est, en fait, hautement régulée, et cette régulation répond aux facteurs d'environnement (hormones, stress, apprentissage et interaction sociale).

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

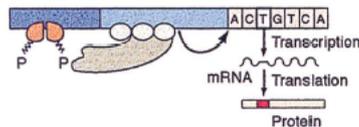
Influences héritées et acquises

A. Modification de la structure génétique dans un trouble psychiatrique hérité

1 Normal gene



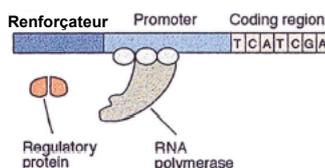
2 Mutation



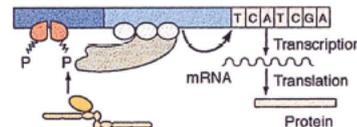
Translation : processus par lequel une séquence de triplets nucléotidiques dans une molécule d'ARN messager donne naissance à une séquence spécifique d'acides aminés durant la synthèse d'un polypeptide ou d'une protéine

B. Modification de l'expression génétique dans un trouble psychiatrique acquis

1 Gene is not expressed



2 Gene is expressed



Apprentissage

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Cinq principes de la relation esprit-cerveau pour les biologistes

3. L'altération des gènes n'explique pas, en elle-même, l'ensemble de la variabilité des troubles mentaux majeurs*. Les facteurs sociaux y contribuent également de façon très importante.
 - Le comportement et les facteurs sociaux exercent en retour des actions sur le cerveau qui modifient l'*expression* des gènes ... et la fonction des cellules nerveuses.
 - L'apprentissage produit des modifications de l'*expression* génétique. La « culture » est finalement exprimée comme de la « nature »

* Voir article *Am J Psychiatry* Avril 2008
26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Gènes, neurones et comportements

- Le comportement est généré par des circuits neuronaux qui impliquent de nombreuses cellules ; chacune d'entre elles exprime des gènes spécifiques qui dirigent la production de protéines spécifiques.
- De nombreuses cellules et encore plus de gènes sont nécessaires pour le développement et le fonctionnement d'un circuit neuronal.
- **Les mutations** de gènes uniques chez la Drosophile ou la souris peuvent produire des anomalies de toute une variété de comportements, incluant le comportement appris tout autant que le comportement inné, tels que la parade et la locomotion.

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

L'expérience peut modifier l'expression génétique

- **L'expérience** produit des changements prolongés dans l'efficacité des connexions neuronales par une modification de l'expression génétique.
- Chaque jour, l'expérience sensorielle, la privation sensorielle et l'apprentissage peuvent probablement conduire à un affaiblissement de connexions synaptiques dans certaines circonstances et à un renforcement des connexions dans d'autres.
- Dans la mesure où des troubles psychiatriques tels que l'état de stress post-traumatique sont acquis par l'expérience, ils doivent probablement impliquer des altérations dans la fonction de transcription du gène – dans la régulation de l'expression génétique. Néanmoins, certains individus peuvent être plus susceptibles à ce syndrome que d'autres à cause de la combinaison des gènes dont ils ont hérité.

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Les modifications de l'expression génétique

- entraînent des modifications structurales au niveau du cerveau. Les changements concernent le renforcement ou la régression des *connexions synaptiques*.
- **Les interconnexions *entre systèmes sensoriels et moteurs* sont modifiées**
- La psychothérapie et la pharmacothérapie peuvent induire des modifications semblables dans l'expression des gènes et les modifications structurales qui les accompagnent

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Cinq principes de la relation esprit-cerveau pour les biologistes

4. L'apprentissage produit des modifications de l'expression génétique qui induisent des changements dans les formes des *connexions neuronales*.
 - Ces changements contribuent non seulement à la base biologique de l'individualité, mais sont probablement responsables de l'initiation et du maintien d'anomalies du comportement induites par les contingences sociales

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Cinq principes de la relation esprit-cerveau pour les biologistes

5. Puisque la psychothérapie a un effet réel et produit des effets à long terme sur les comportements, elle le fait probablement à travers des expériences particulières (*apprentissage*) en produisant des transformations dans l'expression génétique qui modifient la force des connexions neuronales, et induisent des modifications structurelles de la forme anatomique des interconnexions des cellules nerveuses dans le cerveau.

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin



Mémoires : inscription des expériences précoces

• Influence majeure des expériences précoces

- Le développement des représentations internes est induit durant certaines phases précoces et critiques de la vie de l'enfant
- Durant ces phases, l'enfant (et son cerveau en développement) doit interagir avec un environnement responsable « en moyenne prévisible » pour que le développement du cerveau et de la personnalité se constituent de façon satisfaisante
- Durant les 2-3 premières années de la vie, à un moment où les interactions sont particulièrement importantes, l'enfant s'appuie essentiellement sur la mémoire procédurale. La mémoire déclarative se développe plus tard

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Expérience précoce et prédisposition à la psychopathologie

- Rappel
 - On considère que l'attachement sécurisant de la mère et de l'enfant nourrit le confort de l'enfant avec lui-même et sa confiance de base dans les autres, alors que l'attachement non sûr nourrit l'anxiété.
(A Freud, R Spitz, H Harlow, J Bowlby)
 - Les réponses parentales servent à la fois à amplifier et à renforcer l'**état émotionnel positif** de l'enfant et à atténuer ses **états émotionnels négatifs** en lui donnant une protection sécurisante quand ils apparaissent. Ces expériences répétées sont encodées dans la mémoire procédurale comme des **prévisions** qui aident l'enfant à se sentir en sécurité (David).
 - A l'inverse, un environnement imprévisible, carencé ou chaotique va produire une insécurité de base, elle-même source d'hypervigilance, etc.

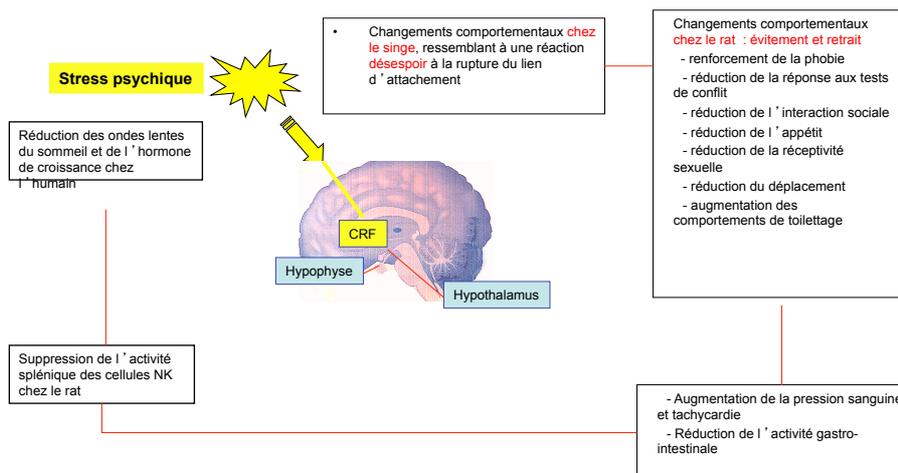
26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Expérience précoce et prédisposition à la psychopathologie

- Bolwby a décrit deux phases de la réponse à la séparation : la protestation et le désespoir.
 - Les événements qui troublent la proximité de l'enfant à l'objet d'attachement provoquent une protestation : s'accrocher, suivre, rechercher, pleurer et un éveil physiologique aigu durant des minutes jusqu'à des heures. Ces comportements servent à rétablir la proximité.
 - Quand le contact est rétabli, ces *comportements d'accrochage* sont interrompus, suivant Bolwby, par un mécanisme de feed-back, et des systèmes de comportements alternatifs, le plus notable étant un *comportement d'exploration*, sont activés.
 - Si la séparation se prolonge, le désespoir remplace graduellement la réponse précoce au fur et à mesure que l'enfant s'aperçoit que la séparation peut être prolongée ou permanente et qu'il passe de l'anxiété et de la colère à la tristesse et au désespoir.
 - Alors que la protestation apparaît comme adaptative en accroissant la probabilité que le parent et l'enfant se retrouvent, le désespoir est appréhendé comme une façon pour l'enfant de se préparer à une survie passive en conservant son énergie et en se retirant du danger [mais aux dépens de l'exploration].

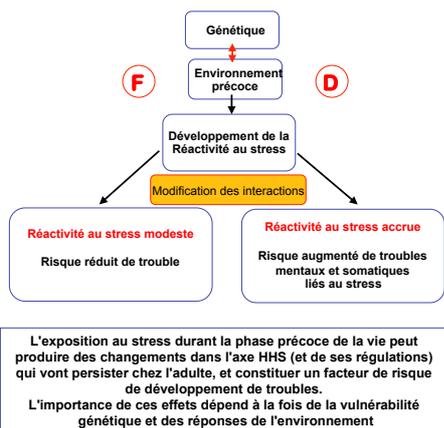
26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Au niveau biologique ... le CRF une méta information



26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Modèles animaux : génétique et environnement



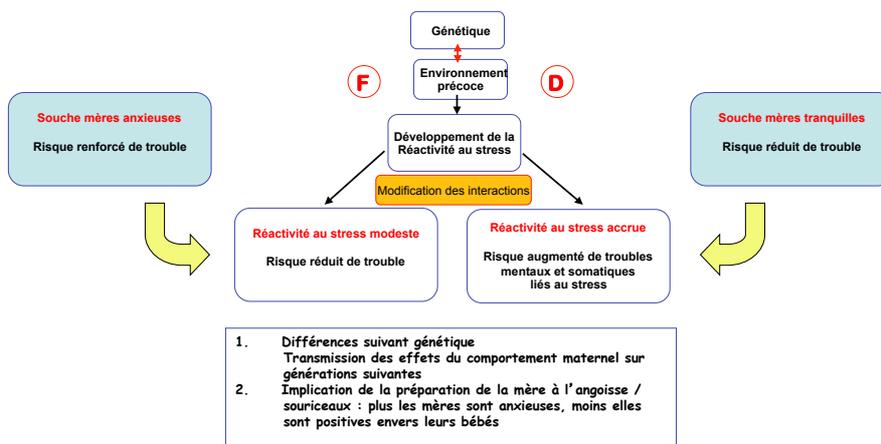
D'après Francis et al.,1999

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

1. Vocalisation à la **séparation** -> comportements désespoir, manque de chaleur, de nourriture, de stimulation tactile de la mère = facteur de risque
2. **Handling** : une **séparation brève quotidienne (3-15 mn)** réduit réponse comportementale et endocrinienne au stress toute la vie.
 Une **séparation longue (180-240 mn)** accroît la réponse (paralysie, réduction exploration, sursaut au bruit = peur).
 -> augmentation de la sécrétion de CRF -> adrénaline et sérotonine -> augmentation corticoïdes à l'âge adulte
3. Les séparations brèves entraînent un renforcement des soins (léchage/caresses) de la mère.
 Cet accroissement du comportement d'attachement de la mère réduit, pour le reste de la vie de l'animal, la réponse à toute une variété de stress (Lévine et al. 1967, Caldji, Lad 2000)
5. Les expériences précoces de vie défavorables ont pour conséquence une expression génétique accrue du corticotropin-releasing-factor (CRF), l'hormone sécrétée par l'hypothalamus pour initier la réponse HPA. Une séparation maternelle quotidienne durant les 2 premières semaines est associée chez le rat avec une augmentation profonde et persistante de l'expression de l'ARN messager pour le CRF, non seulement dans l'hypothalamus, mais aussi dans les aires limbiques incluant l'amygdale et le noyau basal du stria terminalis

Nemeroff et al. 1996, Heim Nemeroff 2001

Influences correctrices



26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Est-ce la même chose chez l'homme ?

- **Études chez l'enfant** après traumatismes
 - Réduction du cortisol salivaire le matin et/ou manque de déclin le soir suggérant perturbation rythme circadien cortisol et entraînant élévation nombre stress par persistance de l'état d'alarme
 - Études test DXM (absorption cortisol de synthèse pour tester la régulation : hypersensibilité des récepteurs en cas de traumatisme entraînant baisse de la cortisolémie et cortisolurie) immédiatement après décès des parents ou 5 ans après tremblement de terre – suppression plus importante 5 ans après tdt.
 - Élévation de NA, A et DA (dopamine) urinaires chez enfants abusés avec ou sans ESPT. ↗ rythme cardiaque, TA
 - Enfants abusés avec dépression montrent élévation de prolactine mais réponses cortisol normales (sensibilisation récepteurs 5 HT_{1A})
 - Pas de réduction de l'hippocampe chez enfants maltraités avec ESPT, mais du corps calleux.
- **Variabilité des histoires et réactions sur un fond commun analogue à ce qui se produit chez l'animal. Importance de l'âge, durée du stress, temps passé, stress et pathologie concomitants**

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Est-ce la même chose chez l'humain ?

- **Études chez l'adulte**
 - Augmentation du cortisol urinaire chez femmes ayant eu abus sexuel ou mort d'un parent durant enfance. ≠ résultats Yehuda holocauste
 - Hyper suppression cortisol salivaire après abus sexuel enfant en réponse à faible dose de dexaméthasone
 - Réduction des concentrations de cortisol matinal chez femmes abusées.
 - Femmes abusées réagissent plus au stress au niveau des réponses ACTH à des épreuves de laboratoire. Les femmes abusées dépressives ont une réponse accrue aux stress actuels.
 - Les stress précoces produisent une sensibilisation des circuits CRF, avec éventuellement une adaptation périphérique des réponses.
 - Des réductions du volume de l'hippocampe ont été retrouvées chez des adultes avec trauma périnatal et femmes abusées avec ESPT.

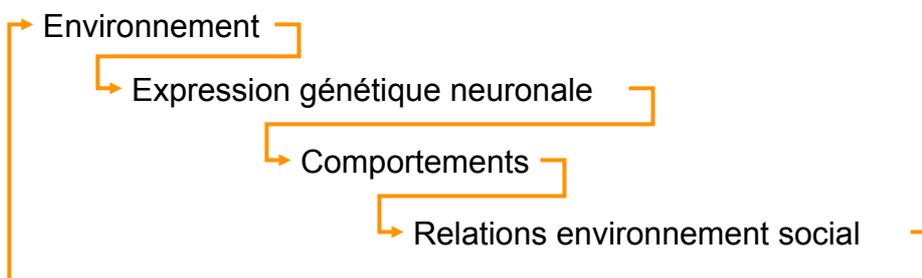
26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Les conséquences des stress précoces sont-elles réversibles ?

- Traitements pharmacologiques
 - Les stress précoces induisent une sensibilisation permanente des neuro circuits CRF, résultant en un phénotype qui augmente la vulnérabilité au stress, à la dépression et à l' anxiété
 - Des agents pharmacologiques peuvent réduire l' activité CRF chez les mammifères, incluant l' humain
 - Les AD IRS se sont révélés efficaces dans différents traitements associés au stress précoce (fluoxétine, paroxétine).
 - Chez le rat avec carence maternelle, la paroxétine renverse les conséquences neurobiologiques
 - Autres agents : antagonistes du récepteur CRF
- Thérapies de présence étayage contenance
 - Effets du *handling* et de la séparation maternelle peuvent être inversés par croisement des interactions.
 - Une étude *Early Intervention Foster Care Program* utilisant des stratégies de parentalité positive ont montré des améliorations comportementales de l' adaptation et une réduction du cortisol salivaire comparable à enfants normaux (Fisher *et al.* 2000)

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Un modèle général



Un modèle situant les relations réciproques entre environnement (expérience et apprentissage), expression génétique neuronale, comportements, relations avec l' environnement social et répercussions sur le fonctionnement neuronal.

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Application du modèle de Kandel à la psychothérapie

- Une hypothèse générale du changement en psychothérapie
 - interaction sociale, expérience et apprentissage, insécurité / sécurité
 - Modifiant un fonctionnement génétique altéré par des expériences précoces défavorables ... (se répercutant dans des comportements anormaux, produisant des interactions sociales pathologiques, qui se répercutent sur l'expression génétique neuronale, etc. ...)
 - S'associant à une organisation symbolique et narrative des événements et des relations.

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Implications du modèle de Kandel

- Ce modèle implique l'histoire personnelle, base de la mémoire et des modalités de fonctionnement neuronal (y compris quand il y a une susceptibilité génétique)
- La question clé qui se pose est finalement celle de la qualité de la relation psychothérapique dans la modification d'une structure agencée de façon pathologique, qui exprime du pathologique, qui a son tour renforce le pathologique
- Relation au sein de laquelle peuvent se reconstruire, à différents niveaux, les expériences.

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Limites

- Il s'agit d'un modèle de base, qui ne répond qu'à une petite partie de la complexité des éléments qui entrent en compte dans le fonctionnement psychique, font effet sur la lecture de l'environnement et inversement et leur effet sur la régulation génétique
- Merci de votre attention

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

Bibliographie

- HEIM C et NEMEROFF CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders : preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001;49:1023-1039.
- KANDEL E.R. Un nouveau cadre conceptuel de travail pour la psychiatrie. *Evol Psychiatr* 2002 ; 67 : 12-34.
- KANDEL E.R. La biologie et le futur de la psychanalyse : un nouveau cadre conceptuel de travail pour une psychiatrie revisitée. *Evol Psychiatr* 2002 ; 67 : 40-82.
- MARUANI A, THURIN JM. Psychanalyse, connexionnisme et modèles neuronaux ou : si Freud avait connu la calculette. *Psychiatries* n° 87/88, 1989 / 2, pp 50-58. [accès](#)
- FALISSARD B. Cerveau et psychanalyse. Tentative de réconciliation. L' Harmattan 2007
- HAMILTON SP. Schizophrenia candidate genes : are we really coming blank ? *Am J psychiatry* 2008 ; 165(4): 420-423.
- FRANCIS DD, CHAMPAGNE FA, LIU D, MEANEY MJ. Maternal care, gene expression and the development of individual differences in stress reactivity. *Annals NY Acad. Sciences* 1999; 896:66-84.

26 avril 2013 - Jean-Michel Thurin

