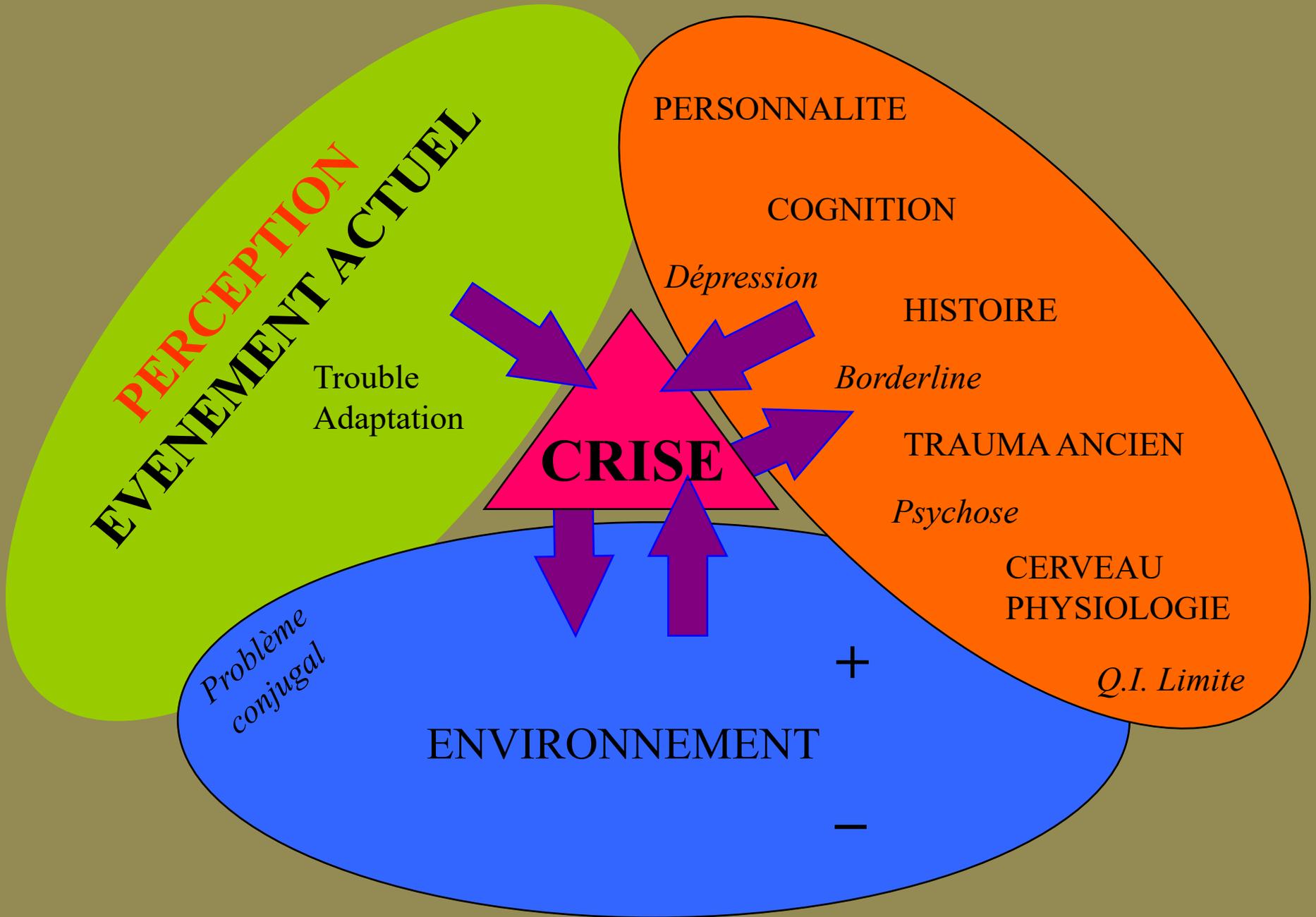
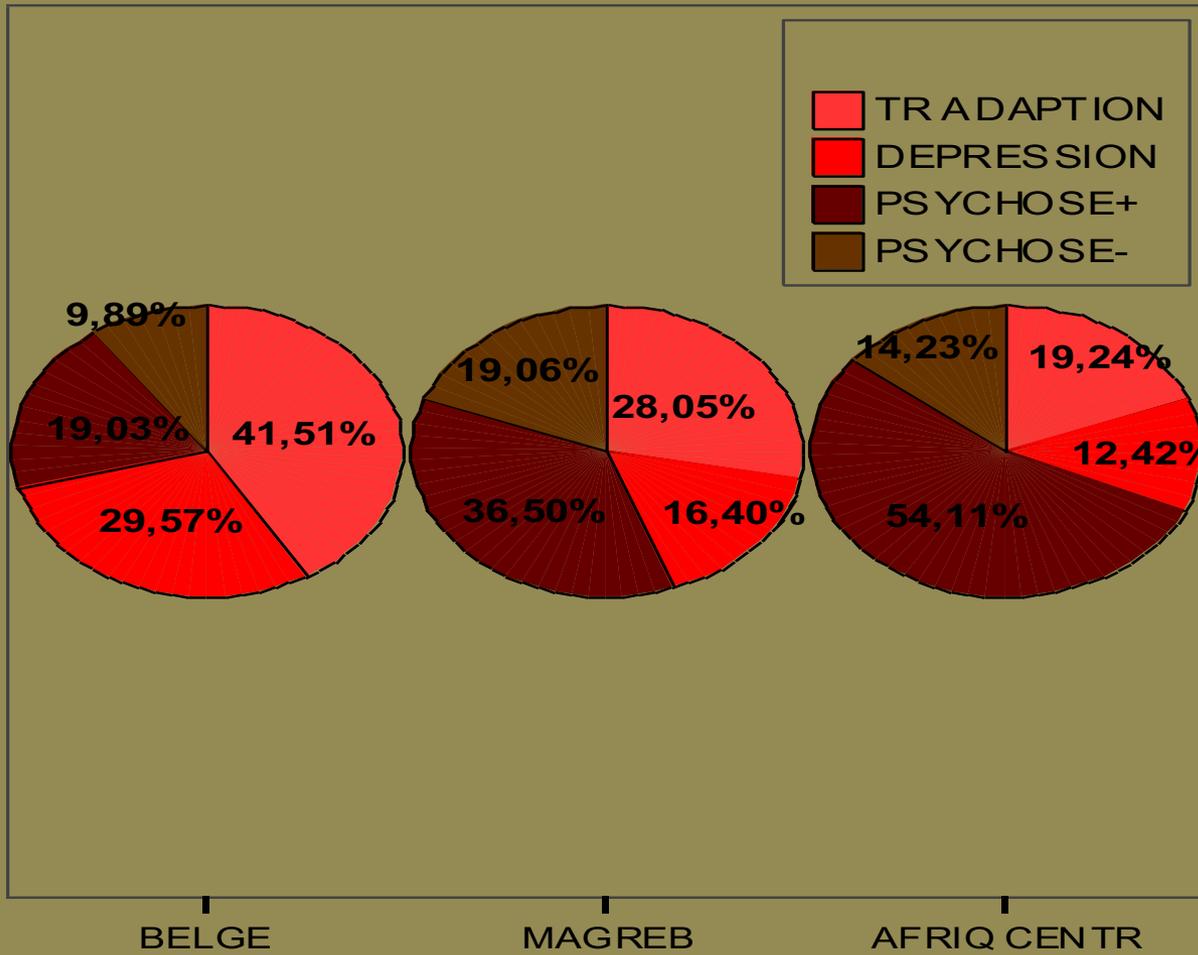


Vulnérabilité psychique

Pierre Minner 2020 CHU
BRUGMANN





vulnérabilité

- Ce terme tend à remplacer ceux de prédisposition, d'hérédité pathologique, etc. La notion de vulnérabilité implique le risque plutôt que le déterminisme étiologique.
- Les facteurs de vulnérabilité sont aussi bien génétiques que physiques ,addictifs ou sociaux. (en interaction)
- Leur prise en considération est inséparable de celle des évènements de vie susceptibles de s'associer à cette vulnérabilité dans la production d'états pathologiques.

Vulnérabilité pharmacologique

- La sensibilité du cerveau à des événements s'explique par l'action de molécules endogènes donc l'étude de la sensibilité du cerveau à des agents exogènes peut-être pertinentes comme modèle explicatif
- Il existe des phénomènes qui facilitent ou qui inhibent l'action de molécules
- en cas d'essai unique ces phénomènes sont la **potentialisation** ou **l'antagonisme**
- En cas d'essais répétés, **sensibilisation** (ou **kindling**) et **tolérance** (**accoutumance**)

Essai unique

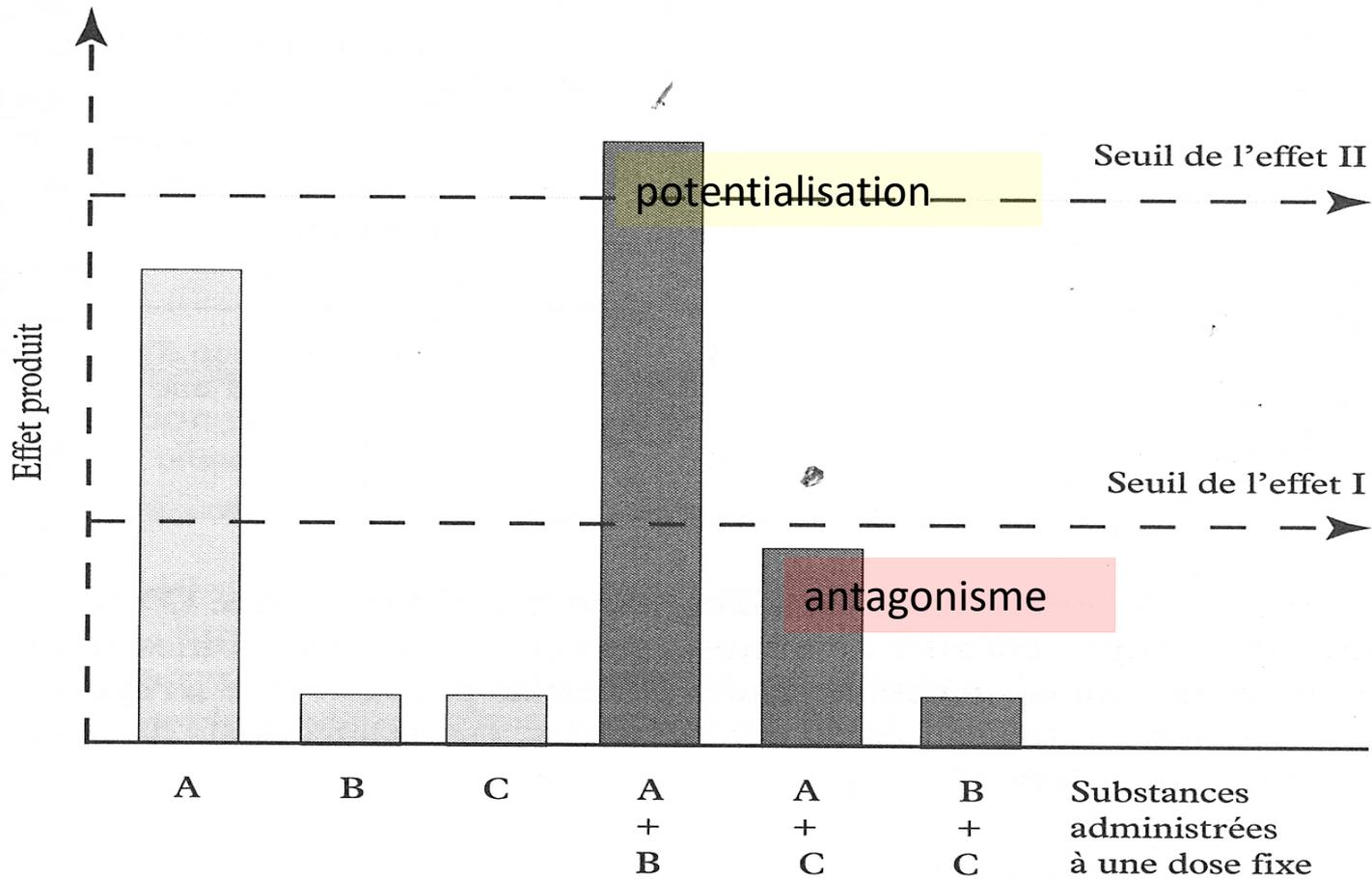


Fig. 1. Principe de la potentialisation et de l'antagonisme.

Stimulations ou absence de certaines stimulations subit très tôt dans la vie peuvent avoir des conséquences tardives

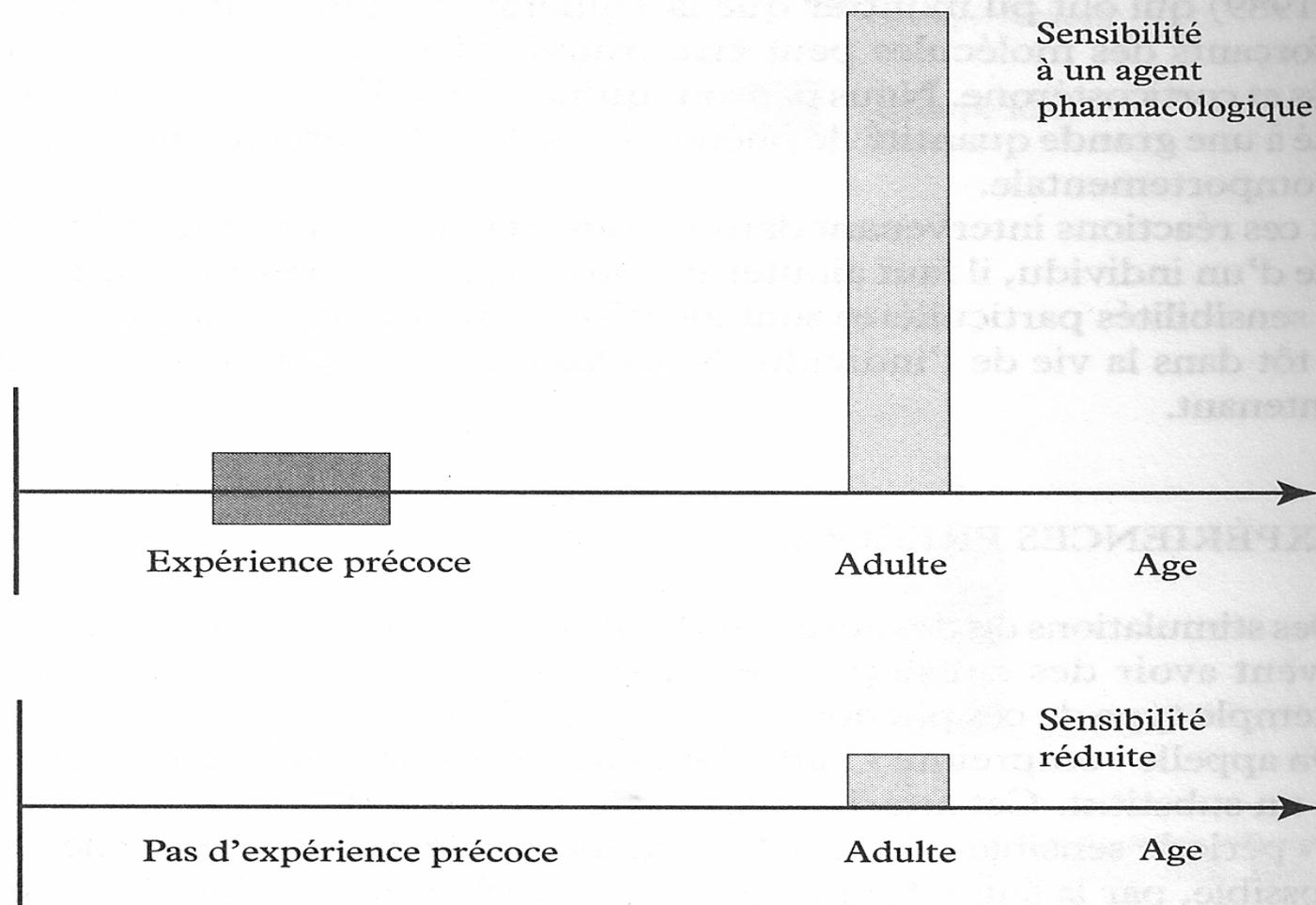


Fig. 5. Effet d'une expérience précoce sur la sensibilité d'un agent pharmacologique à l'âge adulte.

Tolérance (essais répétés)

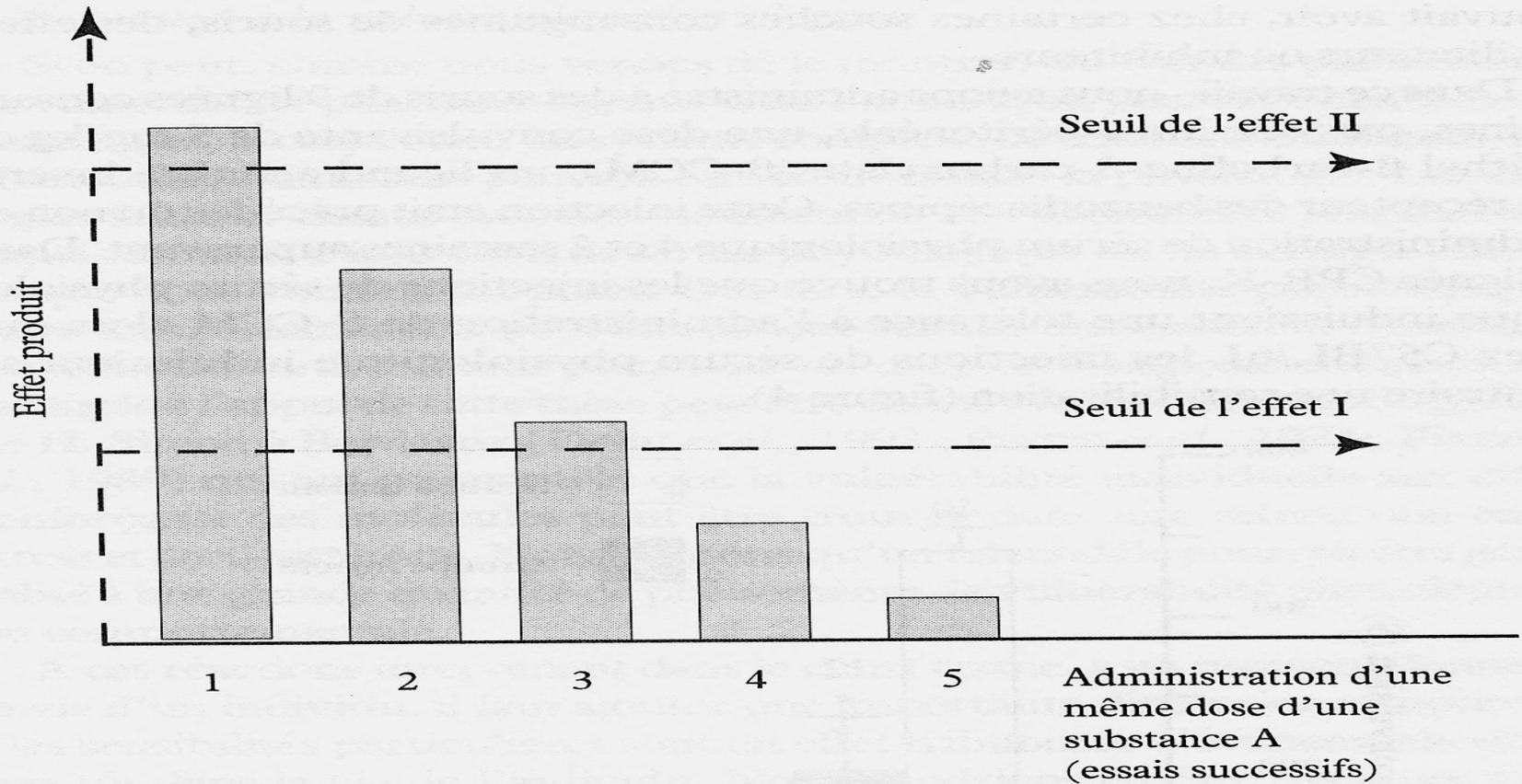


Fig. 3. Principe de la tolérance (accoutumance).

Sensibilisation (essais répétés)

Sensibilisation (« kindling »)

Dans le cas de la sensibilisation, c'est l'action répétée d'une même molécule qui aboutit peu à peu à des effets de plus en plus marqués (figure 2).

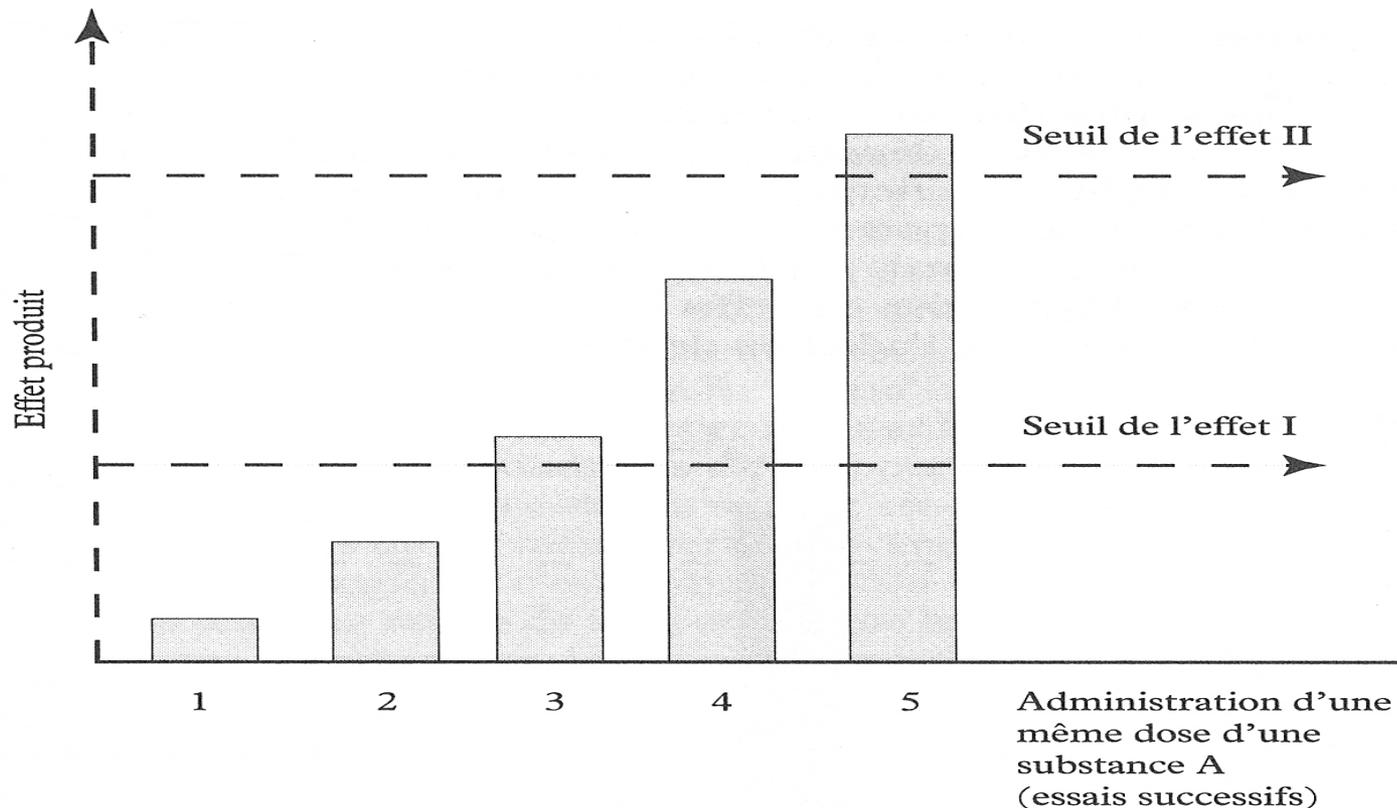


Fig. 2. Principe de la sensibilisation (« kindling »).

- Ces phénomènes sont fortement dépendants de la variation génétique
- La vulnérabilité physiologique voire comportementale peut être conçue comme un ensemble de réactions de sensibilisation ou de tolérance portant sur des composés biologiques endogènes
- Chez l'humain , On a pu montrer que la vulnérabilité individuelle aux effets renforçant des molécules peut être trouvées dans une interaction entre stress et cortisone
- Ce modèle peut être généralisé à une grande quantité de phénomène de vulnérabilité physiologique ou comportementale

Vulnérabilité physiologique et comportementale

- il y a des phénomènes de sensibilisation ou de tolérance fortement influencée par les expositions précoces
- Des mécanismes épigénétiques et génétiques interviennent dans le déterminisme de ses effets
- Dans la sensibilisation aux ligands du récepteur gaba benzodiazépine, il y a des mécanismes génétiques qui sous-tende la sensibilité aux agents pharmacologiques donc une base génétique à la vulnérabilité aussi bien sur le plan pharmacologique que sur le plan plus général physiologique et comportemental

- La pathologie qui résultera d'un stresser sera dépendante de multiples variables génétiques, épigénétique, sociales et ou l'éducation et les patterns de comportement appris dans l'enfance vont jouer un rôle prédominant.
- la perception d'interaction sociale positive est soutenante
La maladie va s'exprimer par une pathologie psychiatrique ou organique ou par un comportement tel que le jeu, la conduite dangereuse, le suicide ou l'addiction.
- Tous ces facteurs sont en interaction permanente >

Vulnérabilité cognitive

- C'est la défaillance dans la gestion des situations sociales qui amène à des décompensations
- Test de la tour de Hanoi: Présentation d'un échantillon de situations problèmes sous forme de scénario écrit. L'information ne porte que sur le début et la fin de l'histoire , la tâche consiste à découvrir le moyen ou les raisons qui ont permis la solution :
- Mise en évidence d'un déficit global + important chez schizophrènes déficitaires mais existant chez uni et BP
- L'échec tient davantage pour les schizophrènes à une orientation focalisée sur soi-même tandis que chez les déprimés c'est plutôt l'incapacité à s'engager dans une action orientée vers un but qui fait défaut

- Les études sur la vulnérabilité cognitive dans la schizophrénie avaient auparavant été mesurées par des tests neuropsychologiques avec les compétences cognitives académiques qui n'ont jamais apporté de conclusion sur la spécificité des troubles schizophréniques.
- L'intérêt récent sur les malades ayant subi des lésions cérébrales montre que les déficits de compétences sociales peuvent être dissociés des compétences intellectuelles

Vulnérabilité génétique

- Nombreux gènes dont la pénétrance est variable et qui agissent en interaction avec les facteurs environnementaux
- voie de recherche plus pertinente dans l'approche symptômes candidat chez les malades
- les apparentés de sujet schizophrène ont 1 risque accru de développer d'autres pathologies comme la personnalité schizotypique ou la personnalité paranoïaque ou les troubles schizo affectif ou bipolaire

Génétique Schizophrénie

- La transmission du caractère de schizophrénie n'est pas en accord avec les lois de Mendel
- Probablement plusieurs gènes jouent un rôle mineur
- très grande fréquence de non répliation des résultats initialement positifs
- grande fréquence de variations génétiques rares qui apparaissent de novo et qui concernent la communication entre les neurones ou le système immunitaire > risque + élevé de schizophrénie lors d'infection pd la grossesse.
- les troubles uni et bipolaires et TDHA partagent plusieurs variations génétiques

- Dans les familles de schizophrène, il y a une agrégation familiale pour certaines dimensions comme l'anhédonie physique et sociale.
- les apparentés de schizophrènes se caractérisent par des scores élevés de symptomatologie négative témoignant d'une vulnérabilité génétique
- Les traitement automatique ne sont pas perturbés chez les schizophrènes mais ils ont une incapacité à sélectionner l'information pertinente et surtout à inhiber les informations inappropriées impliquant donc, les traitements contrôlés et tardifs des processus attentionnels

- Parmi les descendants de jumeaux monozygotes, Le risque de devenir schizophrène apparaît très similaire pour les enfants nés de co jumeaux MZ schizophrènes 16,8 % et pour les enfants nés d'un co jumeaux lui non schizophrènes 17,4 %.
- difficultés majeures à mettre en lien les mutations chromosomiques et le diagnostic de schizophrénie vu la probable hétérogénéité de la maladie dans sa description phénotypique

- Risque pour la personnalité schizotypique de 15 % dans les familles de schizophrène et de 2 % chez les témoins
- risque pour la personnalité paranoïaque de 7,3 % dans famille de Schizophrène et de 2,7 % chez les témoins
- concordance plus forte chez les jumeaux monozygotes 50% que chez les jumeaux dizygotes 10%
- dans les enfants de 47 mères schizophrènes qui ont été adoptées 5 sont devenues eux-mêmes schizophrènes contre aucun parmi les descendants de parents non schizophrènes.

anticipation ? dans la schizophrénie

- Le phénomène d'anticipation est corrélée à l'expansion de *séquences tri nucléotidiques typique répétitives* au niveau d'1 locus
- Toutes ses maladies se caractérisent par un phénotype clinique avec grande variabilité et une grande dispersion de l'âge de début
- pour la schizophrénie ? ,un phénomène d'anticipation c'est-à-dire l'aggravation de la symptomatologie chez les descendants et un âge de début de plus en plus précoce de la pathologie au cours des générations successives (comme dans la Chorée de Huntington et le syndrome de l'x fragile).
- Pas de mode de transmission unique et probable hétérogénéité étiologique et pas limites exactes du spectre de la maladie

Hétérogénéité de la schizophrénie

- Les schizophrénies avec âge de début après 40 ans : se caractérisent par la fréquence des hallucinations sensorielles et des idées délirantes de persécution avec une rareté des troubles formels du cours de la pensée et la coexistence de troubles de l'humeur. meilleur pronostic et répondent mieux au neuroleptique.
- Les formes à début précoce atteignent + les hommes et se caractérisent par un émoussement affectif, des symptômes négatifs ainsi que + de troubles du cours de la pensée et mauvaise réponse au NRL

facteurs environnementaux

- Le cannabis ,trauma ds enfance, grandes villes, migrations , infections pd grossesse. Ces facteurs environnementaux sont plus rarement partagés par plusieurs troubles psychiatriques.
- importance de certaines variations génétiques dans la sensibilité à des facteurs environnementaux > les personnes traumatisées enfant ont + de BP mais surtout avec une variation génétique dans le gène du transporteur de la sérotonine

Dépression >< environnement

- Taux dépression variable par régions et pays
- Dépendant situation sociale, type de travail, luminosité, nourriture, microbiote...
- Augmentation de 18% de 2005 à 2015 dans le monde

Dépression niveau biologique

- Diminution de la neurotransmission sérotonine noradrénaline dopamine et balance entre le glutamate et le GABA qui altère la neuro plasticité et empêche la formation de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe.
- déficit dans la régulation du système réponse au stress chronique axe hhs.
- L'altération de la réponse au stress conduit à une sécrétion très élevée de cortisol ce qui favorise une dégénérescence neuronale dans l'hippocampe et l'augmentation chronique de cortisol diminue le BDNF

protéine CRPC réactive pro inflammatoire est un marqueur précoce du risque d'épisodes dépressifs.

La diminution du volume de matière grise corticale est corrélée avec l'augmentation de la concentration plasmatique de certains médiateurs de l'inflammation telles les interleukines.

L'inflammation perturbe le métabolisme du L tryptophane conduisant à une diminution de la synthèse de sérotonine..

On trouve également des modifications des concentrations périphériques de DHEA ou dans d'endo cannabinoïdes chez les patients déprimés.

Une hypoactivité du cortex insulaire qui est impliqué dans la réponse émotionnelle est corrélé à une bonne rémission par la thérapie cognitive mais à une très mauvaise réponse aux antidépresseurs. Si le cortex insulaire est hyperactif, ce sera l'inverse

le microbiote intestinale est aussi différents en cas d'autisme schizophrénie et dépression.

vulnérabilité rats à la dépression

- confrontation violente du rat introduit une fois par jour pendant 4 jours; Un mois plus tard, la plupart des traces de ce stress avaient disparu chez la $\frac{1}{2}$ des rats agressés, et pas chez l'o $\frac{1}{2}$ avec taux abaissé de BDNF dans le sang.
- Lorsque on a soumis les rats à un nouveau stress, répété mais de faible intensité, seuls cette $\frac{1}{2}$ produisant peu de BDNF ont développé une dépression
- si après le premier stress traumatique les rats recevaient dans leur cerveau l'injection de BDNF, ils ne développaient plus les symptômes physiologiques et comportementaux de la dépression face au stress
- Vulnérabilité Dépressive résulte d'1 mauvaise récupération du système nerveux après un stress émotionnel très élevé
- La VD est due à une faible production de BDNF chez certains
- BDNF = facteur de croissance pour les cellules cerveau

généétique dans bipolarité

- Risque BP 50% chez MZ pour 10% chez DiZigotes
- génome de milliers de personnes avec une BP à milliers de personnes non atteintes.
- certains gènes pourraient très légèrement influencer sur cette vulnérabilité, mais surtout ces troubles provenaient de l'action combinée de plusieurs milliers de gènes, qui, selon les combinaisons pouvait augmenter le risque de maladie.
- Ces résultats soutiennent l'observation faite au sein de familles de la très grande hétérogénéité des symptômes observés au cours du BP qui proviendrait de la variation de ces combinaisons.
- De cette très grande variabilité clinique provient également la très grande difficulté du diagnostic, accentuée par l'absence de marqueur objectif de validité

Dépression génétique

- résultats relatifs à la région d'ADN associée à la dépression reproduits par une autre équipe sur un groupe de personnes entièrement différent.
- La première étude a examiné plus de 800 familles atteintes de dépression récurrente alors que la deuxième a analysé la dépression et le tabagisme sévère dans plusieurs familles provenant d'Australie et de Finlande.
- Les 2 études ont été publiées (AJP) et les 2 équipes ont découvert un lien solide entre la dépression et des modifications génétiques
- 40% du risque dépressif est causé par les gènes.

Epigénétique

- Les mécanismes physiologiques induits par l'environnement et responsables de l'expression des gènes sans changement de la séquence de l'ADN sont dits épigénétiques. Ils sont démontrés dans l'apprentissage, la mémoire à long terme, les comportements mais aussi les addictions, les troubles anxieux, la dépression UP BP, la schizophrénie, les TCA

Modèles de rat

- les soins maternels prodigués à la progéniture influent sur ses comportements au travers de mécanismes épigénétiques, en entraînant une modulation de la transcription des récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hippocampe, ce qui freine les réponses au stress de l'axe hypothalamo hypophysaire

- la diminution des comportements de soins (léchage, nettoyage) des mères rates sur leurs ratons nouveau-nés rendaient ceux-ci particulièrement anxieux en grandissant.
- Cette anxiété est due à un impact direct sur le promoteur du gène des récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hippocampe (nommé Nr3c1)
- Ce promoteur devient particulièrement riche en groupements méthyl, empêchant la liaison du facteur de transcription (ici le NGF1-A dont le taux cellulaire est anormalement diminué) et l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hippocampe.
- Celui-ci ne pourra plus freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire dans les états de stress, et la réponse au stress des ratons sera particulièrement élevée.

épigénétique

- A l'inverse, une augmentation des comportements de soins augmente l'expression des récepteurs et permet l'augmentation de la stimulation de l'hippocampe.
- La réponse au stress des rats est ainsi diminuée.
- Les rates anxieuses, par manque de soins adéquats à leur naissance, deviendront à leur tour des mères anxieuses ayant un comportement inadapté par rapport à leurs petits.
- Il s'agit donc d'un comportement héréditaire transmis par modifications épigénétiques.

épigénétique

- Il est important de préciser que ces différences de méthylation ont émergé lors de la première semaine de vie des rats et persistent à l'âge adulte.
- Au-delà de 8 jours, la même expérience ne semble plus capable d'entraîner des modifications .
- ces différences sont réversibles lors de la première semaine par un processus de “ cross-fostering ”, c'est-à-dire l'échange des milieux familiaux des progénitures, ce qui confirme l'impact de l'environnement sur ces modifications.

épigénétique suite à trauma psychique

- Étude cerveaux des BDL suicidés *avec et sans* antécédent de trauma : méthylation importante de l'ADN pour récepteurs glucocorticoïdes au niveau hippocampe avec trauma (comme chez rats privés de léchage)
- *abus après petite enfance = ? environnement insuffisamment protecteur qui existait déjà*
- résilients = qui ont acquis très tôt une confiance suffisante par le réconfort et la protection nécessaires.
- Pourtant Volume hippocampe diminue suite à un stress même si adulte!

EPIGENETIQUE ET SCHIZOPHRENIE

- méthylation de l'ADN observées au niveau des gènes RELN qui s'occupe d'une protéine régulant la migration et maturation neuronale et GAD1 qui code pour le GABA qui est diminué chez schizo .
- effets de l'olanzapine, de la quétiapine et de la clozapine sur l'augmentation de l'expression du GABA, mais cet effet est surtout présent quand on ajoute valproate qui inhibe l'HDAC in vitro et in vivo.
- HDAC (modifié par histone) est augmenté en préfrontal chez Schizophrène

EPIGENETIQUE ET DEPRESSION

- Le stress chronique altère l'hippocampe et les antidépresseurs l'augmentent en volume
- Le stress diminue le BDNF en augmentant la méthylation de son gène
- La sensibilité au stress est par exemple un facteur de prédisposition important de la dépression et connu pour être affecté par les traumatismes précoces

épigénétique

- l'épigénétique permet de faire le lien entre les stimulations environnementales et les modifications génétiques du système nerveux adulte.
- Les études actuelles soulignent le rôle déterminant des évènements précoces sur l'apparition ainsi que sur le développement de maladies mentales.
- Les données actuelles les plus consistantes concerne l'épigénétique du stress lié au carences affectives, de la dépression et de la schizophrénie ;
- l'inné = ? la génétique, l'acquis = épigénétique

suicide

Statistique suicide

- Égypte très bas
- Berlin ouest +++ mais population âgée
- Norvège ½ - qu'en Suède mais + A.R
- Chine: surtout F campagne et taux H = F en ville
- États-Unis : le taux de suicide des 15-24ans a triplé entre 1950 et 1980
- Au canada les francophones se suicident plus
- Plus de pendaison chez H sauf en G.B
- 3x + de suicides complétés chez Hommes
- En Russie 13/100000 mais 130/100000 en Sibérie et 2/100000 en région musulmane et chiffre doublé le mois après une dévaluation du rouble

Relativisation nécessaire des chiffres de suicide par pays

- Suicide comme un mécanisme de défense du moi parmi d'autres
- peut-être les hommes ont ils un panel plus large alcoolique workolique agression ?
- suicide pour reconnaissance = contraire de la psychothérapie
- Mais clamé sa prise en charge chez le psy = revendication sociale ou dans famille
- + un appel au secours pour les femmes car socialement admis mais pas par ex dans groupe de femmes médecins (GB)

Inflammation

- Cerveau des Suicidaire ont taux molécules inflammatoires plus élevés comme excès cytokines (post mortem) et acide quinolinique plus élevé dans le LCR des plus déterminés à mourir
- Certains antiinflammatoires (kétamine) diminuent idéations suicidaire
- Emballement du cortisol chez déprimés et suicidaires peut être en rapport avec inflammation du cerveau
- Les anomalies axes HHS entraînent une inflammation

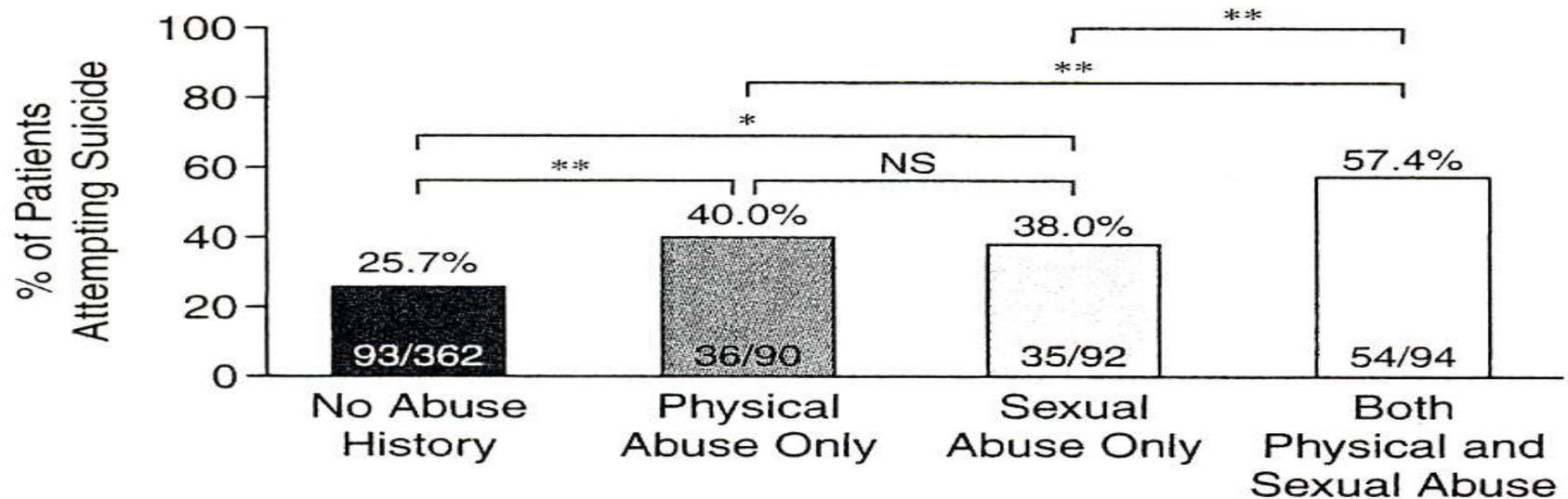
5HIAA

- Déprimés avec 5HIAA normal et Déprimés avec taux bas
- 40% de ceux avec taux bas avaient antécédent suicide contre 15% pour taux normaux
- Au pet scan ceux qui ont activité la plus faible de sérotonine ont plus d'antécédents Suicide
- Sérotonine dérégulée ? quand inflammation chronique
- Les patients avec antécédents de TS consomment plus d'antidouleurs et auraient une perception exacerbée de la douleur physique ou psychologique or la sérotonine intervient dans perception de la douleur

Abus sexuels et familiaux et suicide

Leverich et al, 2003

Figure 2. Additive Effect of Early Physical^a and Sexual Abuse^b on Suicidality^c



^aEarly physical abuse is defined as occasionally or frequently experiencing physical injury or harm such as beating, punching, kicking, biting, burning, choking, or being assaulted with a weapon during childhood or adolescence.

^bEarly sexual abuse is defined as rarely, occasionally, or frequently experiencing sexual molestation, sexual attack, or forced sexual activity during childhood or adolescence.

^cChi-square analysis: * $p < .05$, ** $p < .01$.

Événements de vie

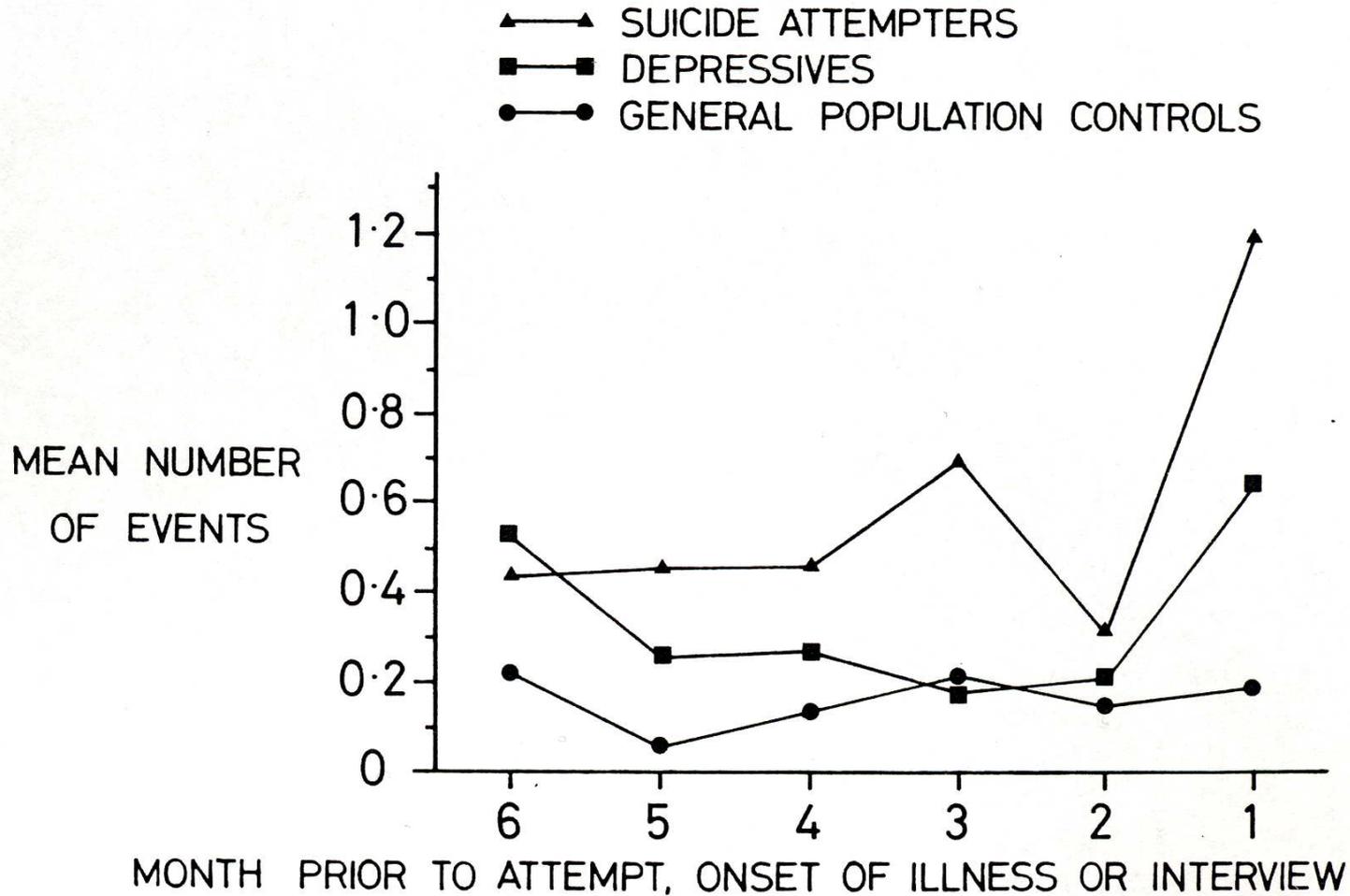


Fig. 1. Mean number of events reported over each one-month period.
Modified from Paykel et al (1975).

Suicide et environnement : conditions de profession

- Si travail isolé sans dilution de la responsabilité ou échelon
- Au EU , policiers, musiciens, pharmaciens, dentistes (moyens létaux ou stress ou sélection tropisme?) ont des taux S + élevé que Méd
- Travail constant avec incertitude mais responsabilité
- Contact avec violence sans soutien du groupe
- Obligation de se maîtriser ,de nier l'agressivité dans un contexte pro
- Impossibilité à gérer son temps et les situations (choisir ses patients)
- Peu de valorisation (argent, considération sociale)
- Emploi comme identité surtout si difficulté professionnelle et solitude
- Ambiguïté de la relation autorité – « parler moi de vos problèmes mais si vous n'êtes pas performant mentalement je dois vous licencier »
- Changement dans la relation de compétition professionnelle (athénée<université , village<armée, étude<métier)
- Quand on grimpe dans la hiérarchie par examen juste – rapport à l'autorité ?
- Code d'honneur la mort provoquée efface l'échec et restaure l'estime

Couple et Suicide

- Le suicide d'un conjoint augmente le risque de suicide chez le partenaire
- Un homme dont la femme s'est suicidée a un risque ultérieur de suicide multiplié par 46.
- Une femme qui survit à un conjoint suicidé voit son risque de suicide ultérieur multiplié par 16.

Agerbo et al. *Journal of Epidemiology and community Health* 2005 ; 59 : 407-412.

- Le stressueur comme stimulus induit un État de stress comme réponse qui peut aboutir à une pathologie si il persiste.
- Différentes variables socio-économiques agissent avec des effets interdépendants en diminuant les capacités d'ajustement à l'environnement. taux de S augmente avec taux chômage (inserm 2008)
- Quand l'exposition à l'événement stressant excède les capacités d'ajustement avec un réseau social inadéquat l'individu rentre en crise.

Les SUICIDES VIOLENTS

- Début et fin d'épisode dépressif : début d'hospitalisation et période immédiatement après sortie pour patients hospitalisés (Ping-Quin, 2005)
- Lien avec agressivité et violence : meurtres
- abus familiaux et abus sexuels pendant l'enfance (noradrénaline)
- Profil mélancolique de la dépression, désespérance (Van Praag 1984)
- anomalie de la sérotonine et de la noradrénaline (Mann, 2005)
- Anomalies de la sérotonine (génétique ?) (cortex pré-frontal ventromédial) (récepteurs 5 HT₂)

Toxoplasmose et suicide

- association significative entre la toxoplasmose et certaines problématiques psychiatriques (notamment la schizophrénie),
- étude prospective sur une cohorte de 45 788 femmes nées au Danemark et ayant donné naissance à un enfant entre 1992 et 1995.
- : Ces mères ont été suivies jusqu'en 2006 pour déterminer si une infection par le protozoaire *Toxoplasma gondii* peut accroître le risque de TS ou de suicide accompli, et si cette élévation du risque dépend elle-même du niveau d'anticorps (IgG spécifiques) contre le parasite.

les mères infectées par l'agent de la toxoplasmose ont un « *risque accru de violence auto-infligée* », comparativement à celles non infectées (Odds Ratio [OR] = 1,53 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95] : 1,27-1,85) et que ce risque relatif « *semble augmenter avec le niveau d'anticorps IgG.* »

- Pour les tentatives de suicide violentes, le risque est presque multiplié par 2 (OR = 1,81 ; IC95 : 1,13-2,84), et pratiquement doublé pour les suicides « réussis » (OR = 2,05 ; IC 95 : 0,78-5,20).
- Une association similaire est retrouvée pour les comportements d'auto-agressivité récurrents, avec un risque amplifié là encore de façon significative (OR = 1,54 ; IC95 : 0,98-2,39). L'infection par *T. gondii* constitue un authentique facteur de risque supplémentaire chez les femmes avec des antécédents d'auto-agressivité, et sa recherche systématique pourrait donc être proposée en cas de TS.

Pedersen MG coll.: *Toxoplasma gondii* infection and self-directed violence in mothers. Arch Gen Psychiatry 2012; 69: 1123-1130. [1] Pedersen MG et coll.: *Toxoplasma* infection and later development of schizophrenia in mothers. Am J Psychiatry 2011; 168: 814-821.

Facteurs génétiques du comportement suicidaire

Porteur allele ss du transporteur de
la serotonine , Gene MAO, gene
serotonine 1a et 2a

ETUDES DE JUMENTAUX

- Roy et Segal (2001) 462 paires de jumeaux
 - concordance pour le comportement suicidaire
 - MZ 31/168 et DZ 2/294
 - Haberlandt MZ 9/51 DZ 0/98
 - 6 à 35 % de S chez MZ si S chez frère et 1% si DZ
 - Risque S n'existe que chez apparentés biologique pas si adoption
- Statham et al (1998) 6000 paires de jumeaux
- 45% de la variance dans l'idéation suicidaire ou le comportement suicidaire attribuable à des facteurs génétiques

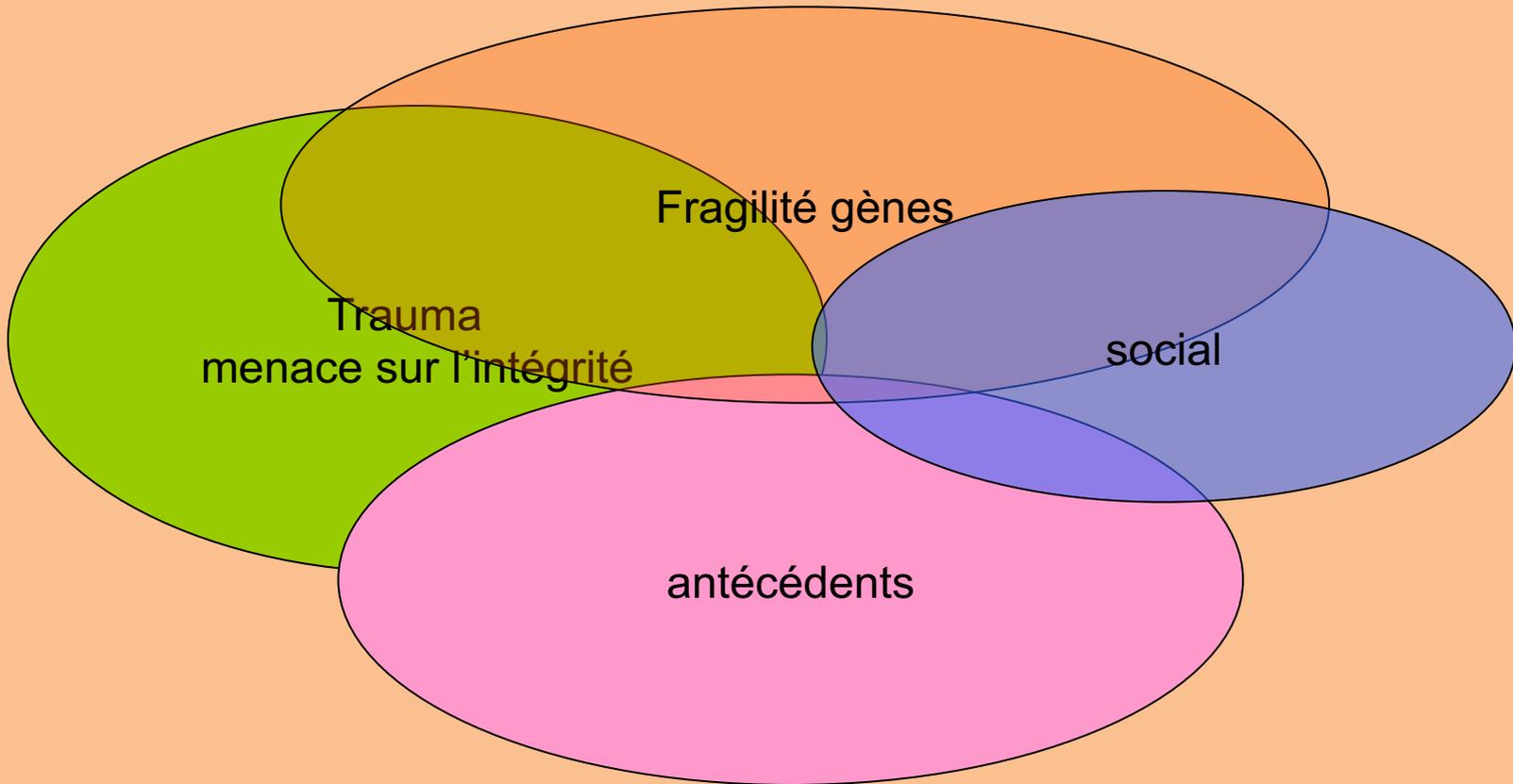
Histoire familiale de suicide chez les suicidants déprimés

- 11% Maris (2002) uniq^t 1^odegré (probands décédés par suicide)
- 16% Roy(1983)
- 17% Batchelor et Napier (1953)
- 17% Murphy et Wetzel (1982)
- 22% Linkowski et al (1985)
- 28% Johnson et Hunt (1978) uniq^t BP
- 39% Runesson (1998) uniq^t < 30a
- 41% Greger (1963)

Suicide dans famille

- Pour les femmes, l'histoire familiale du suicide est prédictive du comportement suicidaire global et très prédictive du comportement suicidaire violent
- Chez l'homme déprimé, l'histoire familiale du suicide ne prédit pas le comportement suicidaire global mais est significativement associée à l'apparition du comportement suicidaire violent
- Chez les hommes dépressifs, la présence de n'importe quel comportement suicidaire n'est pas prédit par une histoire familiale de suicide; néanmoins, la présence d'un suicide dans la famille augmente la fréquence de ts violentes;

Étiologie PTSD



Les études.....

- Études de **groupes** confronté à catastrophe
- Abus sexuel ds enfance augmente risque de ptsd
- Confrontation indirecte tt aussi traumatique
- 80% des **Ptsd** ont 1 autre diag psy > abus dépendance alcool 52%>dépression 48%> tr conduite 43%> 35 % drogues
- Prévalence: H1,2% et F 0,3% (o études 7 à 14%) - 15% pour militaires au Vietnam
- **Ptsd** augm. symptômes Card., neurologique et G.I

PTSD pourquoi ?

- *Instabilité familiale*
- *résonance avec trauma antérieur - abus sexuel*
- *Personnalité ,capacités pré morbide*
- La nature du trauma
- L'Age
- Le contexte (social bien vu? -trauma du groupe ou isolant)
- Aspect répétitifs
- Sentiment d'impuissance

Trauma PTSD ADHD BDL

- Troubles type I après stress aigu et II après exposition trauma prolongée et sans surprise
- dans type II: Déni ,inhibition, passivité, identification à l'agresseur, émoussement, douleurs abdo +marqué avec familiarité superficielle comme dans tr de l'attachement, séduction
- + de tdha et tr oppositionnel
- P.a.s et bdl sont liées à abus sexuels et physiques dans l'enfance

PTSD RACHEL YEHUDA

- dosage du cortisol, des récepteurs aux corticoïdes et du CRF
- stress > +Nadr et Serotonine > +CRF > +ACTH > **+cortisol (aussi dans dépression)**
- Dans **PTSD** > – **de cortisol** et nombre et sensibilité des récepteurs cortisol de l'hypothalamus augmentés (renforcement du feed-back) et CRF élevé?? Mais acth bas!!
- Ds PTSD > l'Axe corticotrope hypoactif et hyperréactif et ds dép et stress chronique Axe Désensibilisé
- avantage sur le plan biologique de souffrir d'un PTSD, = mieux préparé au stress

Dépression = contraire du ptsd ou réaction au stress

Chez déprimés

hypercortisolés, CRF
augmenté, acth
augmenté

récepteurs aux
corticoïdes

désensibilisés la
dépression survient qd on ne peut
plus faire face au stress, la
dépression est un état de désespoir,
face à des stress contre lesquels
l'individu a renoncé à lutter.

Chez Ptsd

hypocortisolés,
CRF augmenté,
récepteurs aux
corticoïdes
hypersensibilisés

ds l'hypophyse

Crf augmenté
mais acth bas

PTSD et DÉPRESSION

- 2 dépressions sans ou avec +de cortisol
- PTSD purs ?peu sensibles aux ssri
- manque de sérotonine = anorexie, insomnie, ralentissement
- comorbidité PTSD dépression 80%? Mais valeur diagnostique?
- Entre PTSD et dépression, il y a les TCA, où le déficit 5HT est probable, mais où le statut de l'axe corticotrope est parfois hypoactif

- si des rats sont soumis à un stress, seuls ceux présentant une altération durable de la structure des neurones hippocampe développent des symptômes dépressifs à la suite d'un nouveau stress et le taux de BDNF, était fortement diminué dans l'hippocampe et le sang

Alimentation et risque dépressif

- Joseph R. Hibbeln > lien entre acides gras oméga-3 et dépression ; c'est au Japon que la dépression est la plus rare et en Nouvelle Zélande qu'elle est la plus fréquente (50 fois plus qu'au Japon !), on peut prédire la fréquence de la dépression dans un pays d'après la quantité de poisson que ses habitants mangent.
- De même, plus une population consomme des produits de la mer (poissons, fruits de mer), moins la dépression post-partum est fréquente. Résultats identiques pour la dépression saisonnière et le syndrome maniaco-dépressif.
- Les finlandais surtout les femmes qui mangent du poisson - d'une fois par semaine sont 31 % + exposés à la dépression que ceux qui en mangent plusieurs x par semaine.
- en Crète, on a retrouvé - de DHA (- 34,6 %) dans le tissu graisseux des déprimés. Même chose pour l'acide alpha-linolénique (ALA) (- 10,5 %).

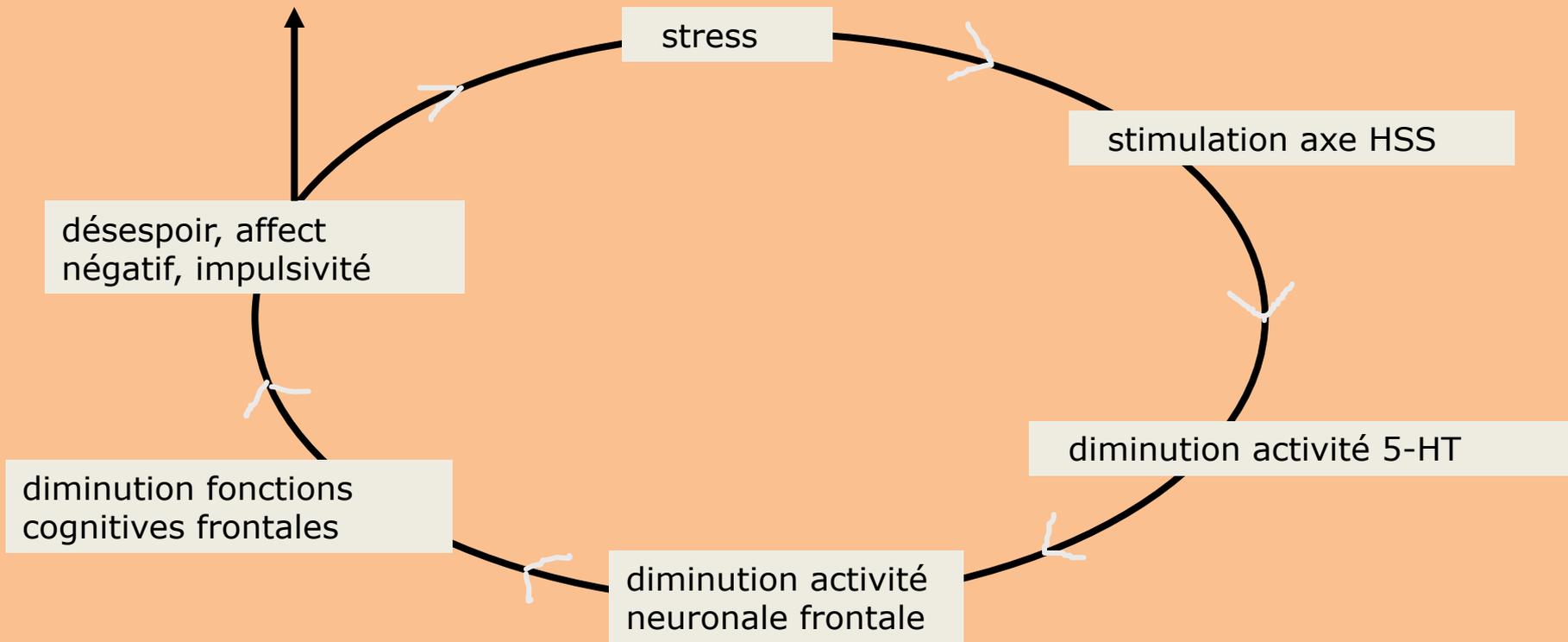
- McFarlane et coll. ont dosé le cortisol dans le sang de personnes accidentées aux urgences, puis 6 mois et 18 mois + tard.
- Sur les 39 sujets inclus dans l'étude > 7 un PTSD à 6 mois, 7 une dépression, et les autres aucun trouble. Au moment de l'accident, ceux **qui ont développé un PTSD avaient les taux de cortisol les plus bas**, et ceux qui se sont *déprimés les taux les plus hauts*.
- Le taux de cortisol à l'accident sont donc prédictifs du diagnostic futur
- des taux bas de cortisol au moment d'un événement traumatique sont aussi corrélés à une expérience antérieure de trauma!!

- Cortisol bas = Trauma ds l'enfance ou trauma chez apparentés du 1^{er} degré
- Fréquence PTSD chez enfants des survivants des camps est 3x plus importante que dans la population générale. Or ces descendants n'ont pas plus été exposés à des événements traumatiques que la population normale. Ils ont dans l'ensemble des cortisolémies plus basses que la population générale et encore plus basses s'ils ont un PTSD.

Cortisol et 5-HT(sérotonine)

- Axe HSS dérégulé (ne peut plus être réprimé) Production continue de cortisol en Résulte 1 état de stress somatique permanent
- L'augmentation de l'activité de l'axe HSS entraîne 1 dérèglement du 5-HT
- 5-HT a effet modulateur sur le CRH et donc sur la libération de cortisol

Relation entre stress, cortisol, sérotonine



cerveau

- Petit hippocampe associé à PTSD et à dépression
- Étude de hippocampe de jumeaux monozygotes dont 1 a été victime de PTSD en faveur d'un hippocampe de taille réduite préexistant donc facteur de fragilité préexistant plutôt que conséquence ou taille réduite hippocampe transmis par parents des jumeaux traumatisé eux-mêmes ? par l'ambiance familiale
- Anomalie du gyrus temporal supérieur (intégration des fct cognitives, affectives, sensorimotrices)
- Connexions cortex vers système limbique moins forte que l'inverse d'où impossibilité de guérir tt à fait à partir de la raison
- Taux haut de cortisol donne mort neuronale hippocampe et récepteur stéroïdien hypersensible (PTSD) idem

mémoire

- Excessive et perturbée : troubles de la mémoire implicite et explicite
- Dans le cas du PTSD, la répétition de l'événement traumatique réactiverait de façon incontrôlée ces traces mnésiques, pans de mémoire implicite. cette réactivation serait le fait d'une libération brève et brutale de corticoïdes sur des récepteurs hippocampiques hypersensibles

Depression

- **défaut de la neurotransmission par la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine et d'autres neurotransmetteurs : la balance entre glutamate excitateur le plus répandu dans le système nerveux central. et GABA neurotransmetteur inhibiteur.** a été décrite comme déterminante et influenceant la sécrétion du BDNF qui est un facteur essentiel à la prolifération, et la survie des neurones.
- Le déséquilibre de la balance glutamate/GABA serait à l'origine d'une **altération de la neuroplasticité** avec une incapacité à former de nouveaux neurones, notamment au niveau de l'hippocampe.
- Un déficit dans la régulation du système de **réponse au stress chronique**, dépendant de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est un mécanisme complémentaire : l'altération de la réponse au stress conduit à une sécrétion anormalement élevée de cortisol. Ce phénomène favorise **une dégénérescence neuronale dans l'hippocampe.**
- l'augmentation de la sécrétion de cortisol a aussi un effet inhibiteur sur la production du BDNF.

ADHD trouble déficitaire de
l'attention - hyperactivité

Etiologie ADHD

- inconstance de 2 neurotransmetteurs, la dopamine et la noradrénaline, au niveau du lobe frontal. Ces deux neurotransmetteurs servent à réguler les circuits de la récompense, du plaisir et de la motivation. Leur action est irrégulière chez les adultes TDA/H et cela entraîne une incapacité à ressentir du plaisir et de la motivation
- IRM fonctionnel a aussi montré des altérations structurales du cortex, cervelet, ganglions de la base chez les adultes TDA/H.

ADHD point de vue neurologique

- déficit des fonctions cognitives et exécutives :
 - Problèmes d'attention focalisée (concentration) et divisée (suivre pl. informations en simultané)
 - Problèmes de gestion des d'informations stockées dans la mémoire à court terme
 - Difficulté à contrôler des comportements, des paroles ou des pensées inadaptées (capacité d'inhibition)
 - Problèmes dans la formulation d'objectifs, l'anticipation, la stratégie et la décision
 - Problèmes dans la planification, la gestion des priorités et du temps

Génétique ADHD

- Plus de concordance chez monozygotes
- Risque accru si parent ou fratrie atteint
- Gène du transporteur de la dopamine et du récepteur D4 (70% + dense au spect chez adhd)
- Diminution du métabolisme du glucose ds les aires corticales liées au contrôle de l'attention et de l'activité motrice

Borderline ADHD

- Ce sont des troubles très différents, avec les similitudes de "distractibilité" (*incapacité de maintenir l'attention*) et impulsivité, labilité émotionnelle et parfois estime de soi atténuée -- mais avec de grandes différences dans les symptômes et les causes

L'excitabilité neurologique du **trouble borderline est liée à une sur-réaction émotionnelle et des difficultés à contrôler / moduler l'angoisse et la colère;**

L'aspect neurologique du trouble de déficit d'attention conduit à la "distractibilité" et à des difficultés de se concentrer -- mais ce n'est pas un trouble émotionnel ou un trouble du moi.

Les médicaments "stimulant" sont indiqués dans le cas de l'adhd, mais pas pour le borderline (*Daniel C Claiborn 2003*)

Anxiété

- Les troubles anxieux surviennent à travers des stress sociaux, biologique, psychologique sur fond de facteurs génétiques , cognitifs (style de pensée qui, troubles de traitement de l'information) et liés à l'environnement
- Études sur 172 enfants évalués à 12 mois et a 17 ans montre qu'un attachement angoissé à 12 mois et prédictifs de la survenue de trouble anxieux même lorsqu'on tient compte de l'anxiété maternelle et du tempérament anxieux de l'enfant
- Les enfants présentant un attachement angoissé sont surreprésentées dans les couches sociales défavorisées en lien avec un manque de stabilité et un environnement peu stimulant

Facteurs déclenchants anxiété

- Début progressif sans tj un facteur déclenchant
- Souvent : agression, maladie, accident, perte , conflit...

Facteurs d'entretien

- Bénéfices secondaires : l'entourage assume certaines tâches du patient, d'où une diminution de ses responsabilités et un soulagement (renforcement positif)
- Facteurs situationnels : facteur augmentant le niveau global d'anxiété (mésentente conjugale, insatisfaction professionnelle, addiction, manque de repos ou d'exercice)

Trouble panique > génétique

- 4 études : + de concordance pour DZ et MZ
- Études de couplage et d'associations génétiques non pertinente quant aux marqueurs génétiques (n'ayant pas pu être répliqué)
- Concordance entre parents et enfants confirmée pour le trouble panique
- *Hypothèse d'une suractivité du système noradrénergique Et D'un manque de sérotonine dans la fente synaptique*
- *Une étude qui montre moins de récepteurs pour le GABA chez les patients attaques de panique*

Trouble panique

- Le vécu d'une attaque de panique primaire est lié avec un risque augmenté de développer secondairement un trouble panique, une agoraphobie ou d'autre trouble anxieux Ou encore de troubles affectifs, psychotique ou liés à l'utilisation de substances (Goodwin 2004)

Transmission génétique pour anxiété

- Haut degré d'association entre trouble anxieux de l'enfant et trouble dépressif chez les parents
- L'intensité et la fréquence des comportements d'évitement associée au trouble anxieux chez les parents ont plus de valeur prédictive sur l'apparition de trouble anxieux chez les enfants que le diagnostic clinique de trouble anxieux chez les parents
- Caractère familial des troubles anxieux : 15% des parents au 1^{er} degré des patients souffrent eux-mêmes de troubles anxieux

Facteurs de vulnérabilité TAG

- Facteurs familiaux:
 - **environnement** familial ou social instable ou peu étayant : **perte** d'un parent (décès) ou séparation (divorce, absence prolongée) ou sensation de ne pas être aimé
 - **stress** sévère durable (pathologie chronique, diff. sociales ou prof.)
 - **traumatisme** physique ou psychique
 - parents violents, trop exigeants, trop protecteurs ou peu étayants
- Facteurs de **personnalité** (modalités stables selon lesquelles le sujet est en relation avec son environnement et avec lui-même. L'ensemble des traits de personnalité - ou structure de personnalité - peut être cause et conséquence des troubles mentaux. Chaque personnalité pathologique est définie par l'association de certains traits pathologiques de pers.)
 - **anxiété chronique, dysthymie** (symptômes dépressifs présents en permanence)
 - **dépendance à l'égard d'autrui, angoisse de séparation, passivité**
 - **trouble de l'affirmation de soi, peur excessive d'autrui**
 - **méticulosité, perfectionnisme, psychorigidité**

anxiété

- Étude portant sur 130 enfants âgés de 13 ans et souffrant d'épilepsie avec ou sans trouble anxieux : les enfants épileptiques ayant des troubles anxieux présente à l'I.R.M. un élargissement des régions sous corticale comme l'amygdale ainsi qu'un amincissement cortical dans la région du lobe frontal

Stress et vulnérabilité

psychologie de la santé

- Étude des facteurs psychosociaux qui jouent un rôle dans l'apparition des maladies et qui peuvent accélérer ralentir leur évolution ainsi que des mécanismes psycho biologiques pouvant expliquer cette influence
- L'individu subit = le contexte, l'individu est = disposition, l'individu s'ajuste

Événements de vie et anxiété

- Nombreuses études qui montrent : Plus d'événements stressants comme maladie divorce conflit hospitalisation changement d'école chez les enfants anxieux que chez les enfants non anxieux
- Avec l'intervention de facteurs telle que la récurrence des événements, les ressources de la famille, la capacité des parents à soutenir

Cœur et PA

- Prévalence du prolapsus valvulaire mitrale est de 5 à 8% dans la population générale alors qu'elle va de 34 à 47% chez des sujets souffrants de trouble panique
- On constate une amélioration des lésions de la valve mitrale après traitement pharmacologique des troubles panique ce qui suggère que le prolapsus de la valve mitrale pourrait être une complication directe d'attaques de panique répétée
- Panique que rien anxieux phobique sont plus exposés que la population générale à la survenue de troubles du rythme ventriculaire lors d'un accès d'activation émotionnelle c'est pourquoi l'anxiété phobique est associée au risque de mort cardiaque subite

Attitude parentale et anxiété

- Ses parents adopte plus les stratégies d'évitement devant des problèmes sociaux ambigus
- Attitude parentale de surprotection, d'hyper contrôle et des critiques exagérées qui interfèrent chez l'enfant avec les processus d'acquisition de compétences sociales et de capacité à résoudre les problèmes

Trouble panique (PA)

- L'injection de lactate de sodium Ou une augmentation du CO₂ déclenche des attaque de panique chez les patients
- Une sensibilité excessive aux CO₂ peut être une source biologique des PA et l'imipramine, l'Alprazolam et le clonazépam, réduisent la sensibilité des récepteurs aux CO₂ et bloquent les PA induites par le CO₂ (Klein93)
- Hypothèse que les PA serait une fausse alerte de suffocation dans certains cas (trop peu de CO₂)

Approche psychologique du PA

- Les PA surgissent par une rétroaction entre le symptôme corporel qui est associé à un danger et à la réaction anxieuse
- Donc des symptômes dus à des facteurs comme caféine , chaleur, Fatigue, modification hormonale... sont associées à un danger comme un infarctus imminent d'où augmentation sentiment de danger et nouvelle rétroaction Puis apparition d'un conditionnement

Attaques de panique

- Irruption spontanée d'une première PA>Sensibilisation et angoisse latente> trouble panique> comportements d'évitement> démoralisation> comportement inadéquat de recherche d'aide avec abus de substances, affects dépressifs, agoraphobie

Modèle cognitifs du TAG

- Vigilance augmentée plus conviction que les événements à venir ne seront pas contrôlables et focalisation sur les processus internes modifiés par un conditionnement classique et opérant
- L'attente anxieuse pourrait être influencée par des expériences antérieures ou l'environnement a été perçu comme incontrôlable
- En cas de comorbidité avec la dépression le TAG est primaire

Trouble Obsessionnel Compulsif

- Prédisposition génétique modérée
- Plus le Toc se manifeste tôt, plus on trouve de Toc dans la famille
- Hypothèse faible d'une Activité réduite du système sérotoninergique et dysfonction dans les Connexions régions du lobe frontal et du ganglion basal. Le putamen (dans ganglion basal) est plus petit chez les toc

Toc modèle cognitifs

- Des pensées intrusives normales sont interprétés anormalement car les patients pensent qu'ils ont la responsabilité de ses pensées et que ses pensées peuvent engendrer des conséquences néfastes . Les personnes développent des stratégies pour neutraliser cette pensée dans leur comportement et dans leur cognition. Elles sont renforcées négativement car il y a une réduction de l'angoisse à court terme

Psychopathe

- Le psychopathe à une meilleure tolérance au stress, une capacité à le réduire par des réponses d'évitement de la peur
- Quand cela s'associe à de l'impulsivité et une faible éducation sociale, il en résulte des comportements délictueux
- L'expression d'adrénaline et de noradrénaline étaye l'hypothèse qu'il y a 2 styles différents pour réaliser des actes délictueux

Psychopathie

- Dans une population de délinquants ,on différencie nettement les délinquants dangereux avec traits d'impulsivité, d'extraversion, d'anxiété basse et d'insensibilité à la douleur par la mesure de l'activité du système nerveux autonome par l'activité électrodermale
- Les psychopathes ont moins de fluctuations spontanées, moins de réponse par stimulus sonore ou douloureux ou stressant et un temps de récupération du niveau de base plus rapide

Démence et poids

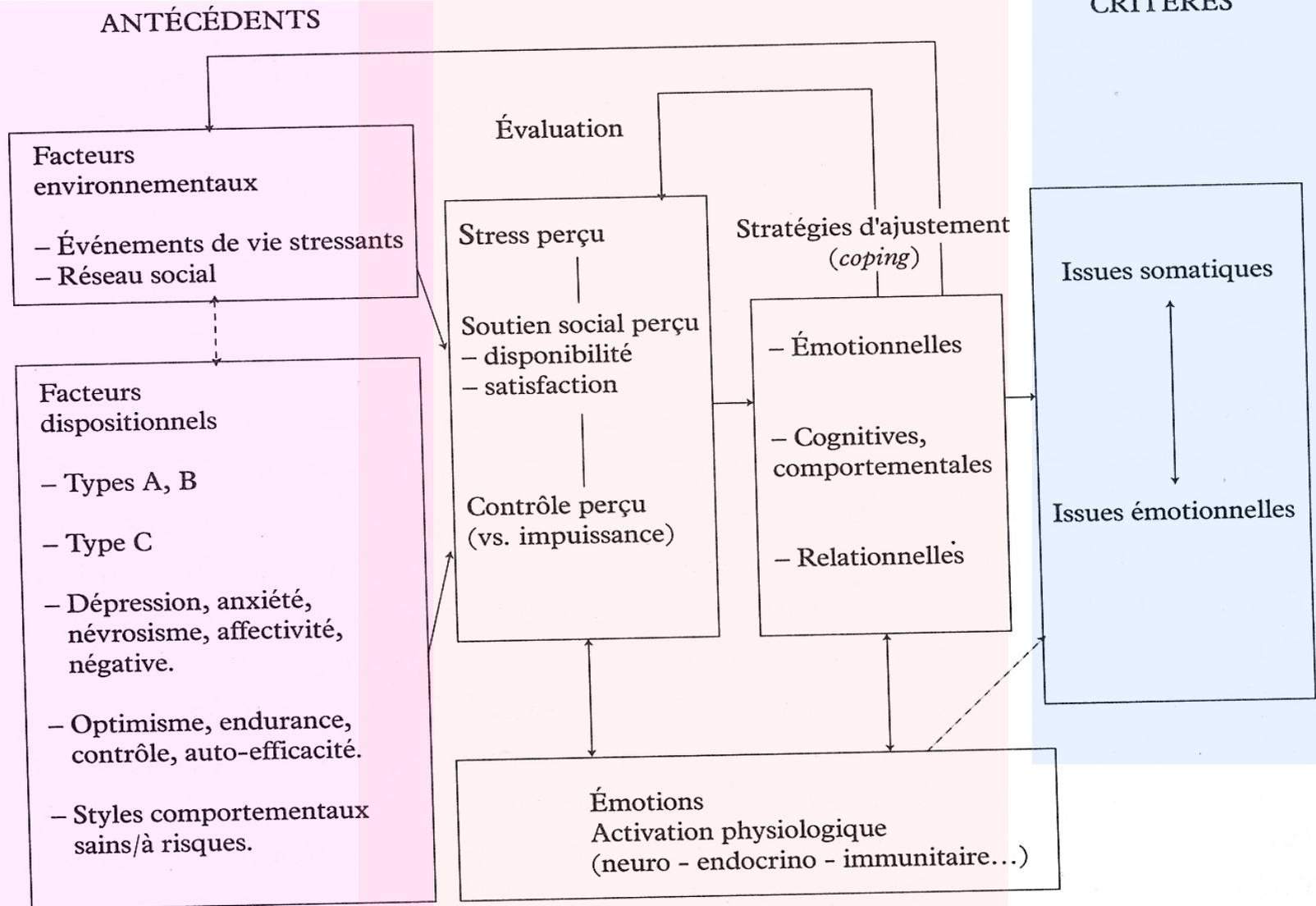
- *les personnes minces seraient plus susceptibles de développer une démence en vieillissant ».* "Un poids croissant est protecteur" vis-à-vis de la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer », (2 10 6 échantillon)
- *danger pour les personnes autour de 50 ans dont IMC < 20. Elles auraient 34% de risques supplémentaires de développer une démence en prenant de l'âge que les personnes dont l'IMC est compris entre 20 et 25 ».* « À l'inverse, les personnes souffrant d'obésité morbide (IMC supérieur à 40) auraient, par rapport aux personnes de poids "normal", 29% de chances en moins de souffrir de démence »
- *Mais autre étude : les personnes en surpoids ont 91% de chances de plus de connaître la démence. Le taux atteignait même 400% pour les obèses Karolinska Institut*

Alzheimer et génétique

- l'**ApoE** transporte les lipides nécessaires à la réparation des neurones.
- la variante génétique de l'**ApoE**, **ApoE4** est connue pour favoriser l'athérosclérose et l'Alzheimer chez les populations occidentales.
- 60% de la population a deux allèles, ou variantes, ApoE3. Dans ce cas, le risque de voir apparaître la **maladie d'Alzheimer**, après l'âge de 80 ans est de 25%.
- Les personnes ayant l'allèle ApoE2, caractérisé comme un allèle protecteur, ont un risque plus faible de développer la maladie comparativement aux individus ayant les autres allèles. Environ 10% de la population a une copie de l'ApoE2 et une copie de l'ApoE3. Environ 0,5% a deux copies de l'ApoE2.
- 25% de la population a une copie de la variante **ApoE4**. Dans ce cas, le risque de souffrir de la maladie d'Alzheimer est 5 fois plus élevé que chez ceux ayant les 2 allèles ApoE3 et la maladie se déclare généralement à un plus jeune âge.
- Environ 2% de la population possède deux variantes du **gène ApoE4**. Les risques sont ici de 10 fois plus élevés comparativement aux porteurs de 2 allèles ApoE3.
- la protéine produite par le **gène ApoE4** se lie à une moindre quantité de matières grasses que celles produites par la version correcte du gène ApoE3. L'apolipoprotéine de type E4 joue donc un rôle crucial dans l'apparition de **troubles cognitifs**, comme la **dépression** et la **maladie d'Alzheimer**,

Figure 1. Un modèle transactionnel en psychologie de la santé

PROCESSUS MÉDIATEURS
(transactions individu-environnement)



Plasticité cérébrale

- = modification de nombre, intensité et répartition des contacts neuronaux
- L'extension de la réaction fonction de
 1. Génétique – mode vie pendant grossesse
 2. Nutrition – influence hormonale.....
 3. Événements périnataux - infections
 4. Expérience d'apprentissage – **trauma**

Plasticité

- L'apparition d'1 maladie dépend du stade de développement: petite enfance pour autisme, adolescence pour Gilles de la Tourette, toc., jeune adulte pour psychose.
- Grande variabilité inter affection et parfois symptômes analogues pour affections différentes.
- Symptômes souvent transitoires mais probabilité de récurrence importante.
- **Les perturbations des circuits amènent un affaiblissement cognitif** mais parfois aussi un renforcement (autisme comme aveugle)
- Une atteinte de la plasticité avec l'âge peut amener l'écllosion de dépression ou de psychose.
- Dégâts de la dégénérescence amenant la dépression comme signe avant-coureur d'une maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

Répondre au placebo

- Les bons répondeurs sont les optimistes, les empathiques, les influençables et ceux qui expriment l'effet nocebo sont pessimistes et anxieux
- des particularités génétiques sont propices à la réponse placebo telle que les gènes liés à la dopamine aux endorphines et aux endocannabinoïdes

Naissance et vulnérabilité

- Les prématurés ont 28 % de probabilités en moins d'avoir plus tard une relation amoureuse (21 études sur 4,4 millions d'occidentaux) ce qui serait expliqué par le moindre développement cérébral et le stress de la naissance qui affecterait la sociabilité

Addiction Et génétique

- Vulnérabilité génétique importante à l'addiction avec l'exemple de l'existence d'une mutation génétique du récepteur nicotinique de l'acétylcholine qui induit un besoin de nicotine accrue chez les fumeurs qui en sont porteurs (35 % des Européens)
- des mutations particulières chez le rat qui augmente sa tendance à devenir cocaïnomane ont également été trouvés. Il existe une multitude de de mutation pouvant expliquer la vulnérabilité individuelle
- 10 % seulement des personnes qui ont pris de la drogue deviennent addict
- Les drogues interfèrent avec le circuit de la récompense dopamine et avec les circuits d'apprentissage et de prise de décision
- la prise de drogue il y a un contexte particulier qui créait un conditionnement égal à l'apprentissage mésadapté
- un cerveau exposé longuement à une drogue est modifié (baisse du nombre de récepteurs dopaminergiques sur les neurones du striatum et réduction de la taille du corps cellulaire des neurones qui produisent de la dopamine (pour opiacés) et modification des connexions synaptiques des neurones du noyau accubens) et le reste même après plusieurs années d'abstinence
- les niveaux d'expression des gènes sont également durablement modifiés et la différence de profil l'expression des gènes au sein des neurones reflète le niveau d'addiction
- des marqueurs épigénétiques vont agir comme des verrous et maintenir l'activité cérébrale sous-tendant les mécanismes neurophysiologiques de l'addiction

Addiction et environnement

- Le risque augmente quand les revenus et le niveau d'études est Bas
- 10 à 20 % de ce qui font un usage récréatif de drogue deviennent accros aussi bien pour les modèles animaux que humain
- Les adolescents sont nettement plus vulnérables probablement du fait de l'impulsivité et de la recherche de sensations et de nouveautés
- Lien étroit entre impulsivité (qui concerne 20 % de population adulte) et risque d'addiction
- Les périodes de stress sont un facteur clair de dérapage vers l'addiction probablement par effet épigénétique

Alcool

- la neurobiologie de l'addiction et des comportements associés anxiété et l'impulsivité a identifié des circuits neuronaux dont les variations génétiques peuvent être impliquées dans les processus de vulnérabilité individuelle.
- Les mutations de gènes qui régulent ces voies de neurotransmission concernent des variations du métabolisme de l'alcool (alcool déshydrogénase et aldéhyde déshydrogénase) (Thomasson et coll., 1991)