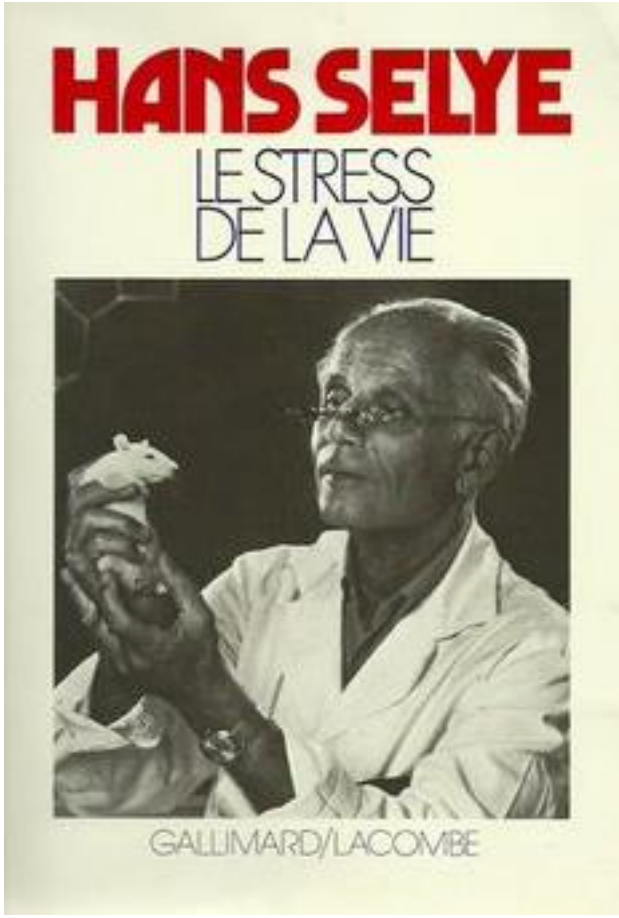
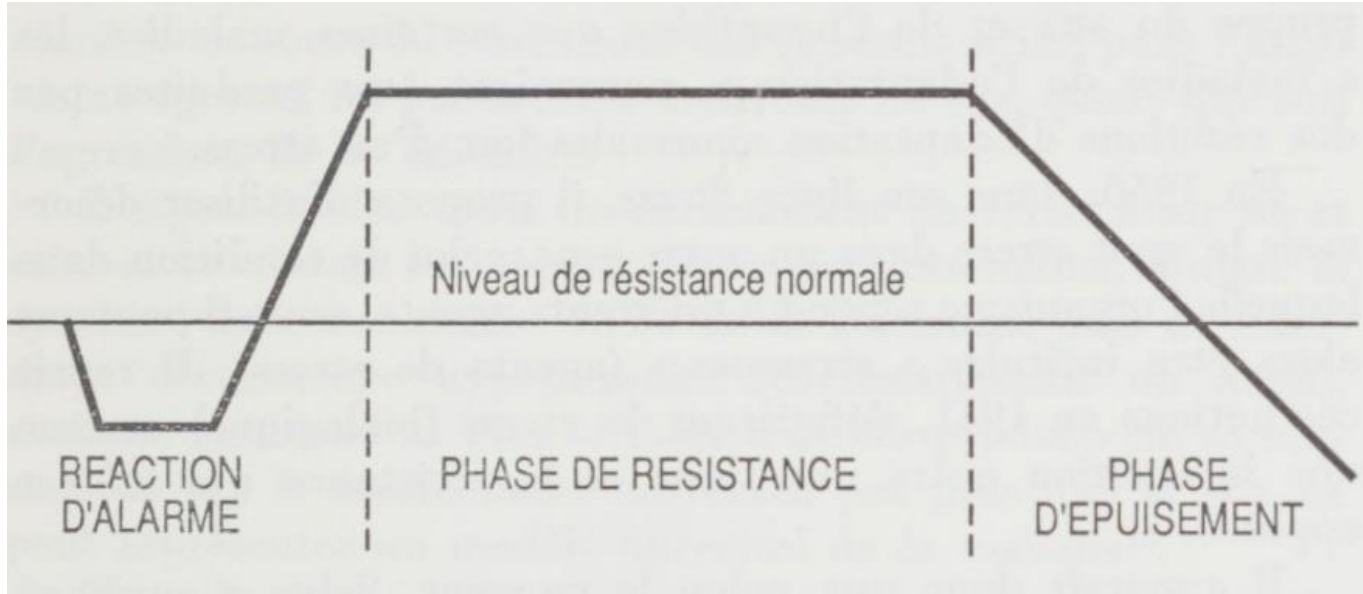
Du stress en élevage à l'immunopsychiatrie

Robert Dantzer
Department of Symptom Research
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas 77005

Les étude médicales vétérinaires, de la physiologie à la pathologie

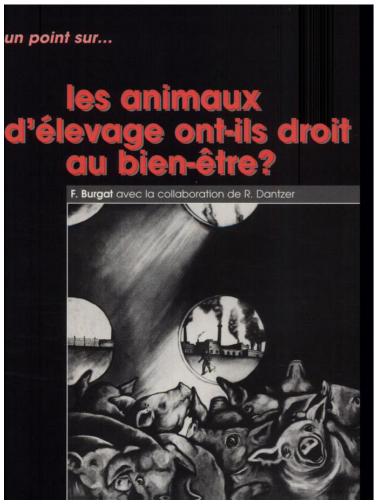


Une théorie physiopathologique en vogue dans les années 1960, la théorie du stress: une théorie à tout faire (décrire, expliquer, justifier)…



STRESS

Le stress en élevage (1979)

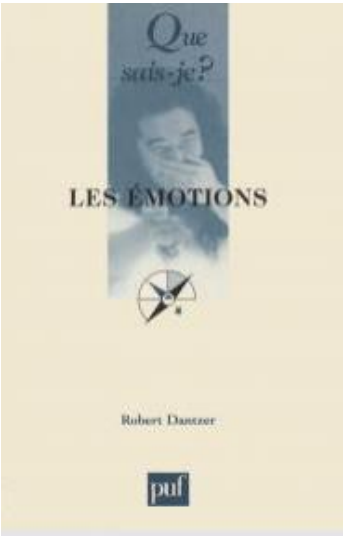


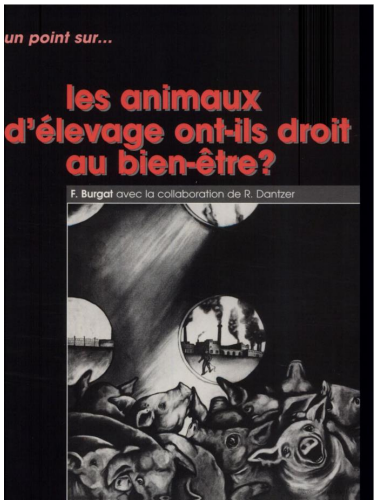
Du stress au bien-être animal (2001)

STRESS

Le stress en élevage (1979)

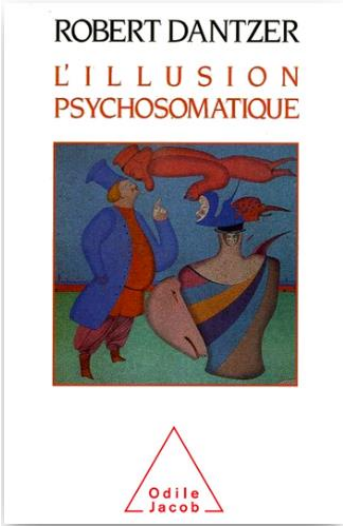
Du stress aux émotions (1986)





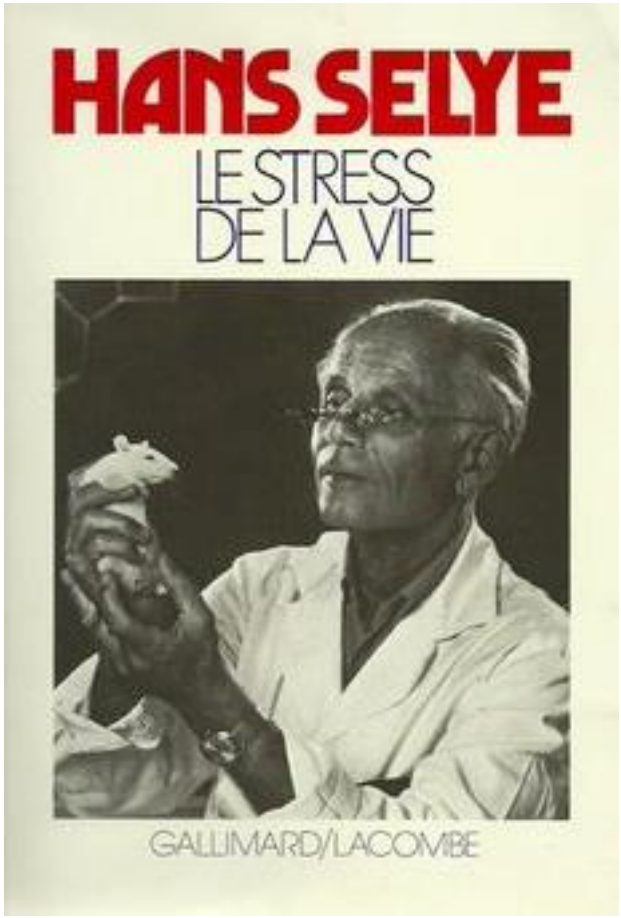
Du stress au bien-être animal (2001)

Du stress à la psychosomatique (1989)

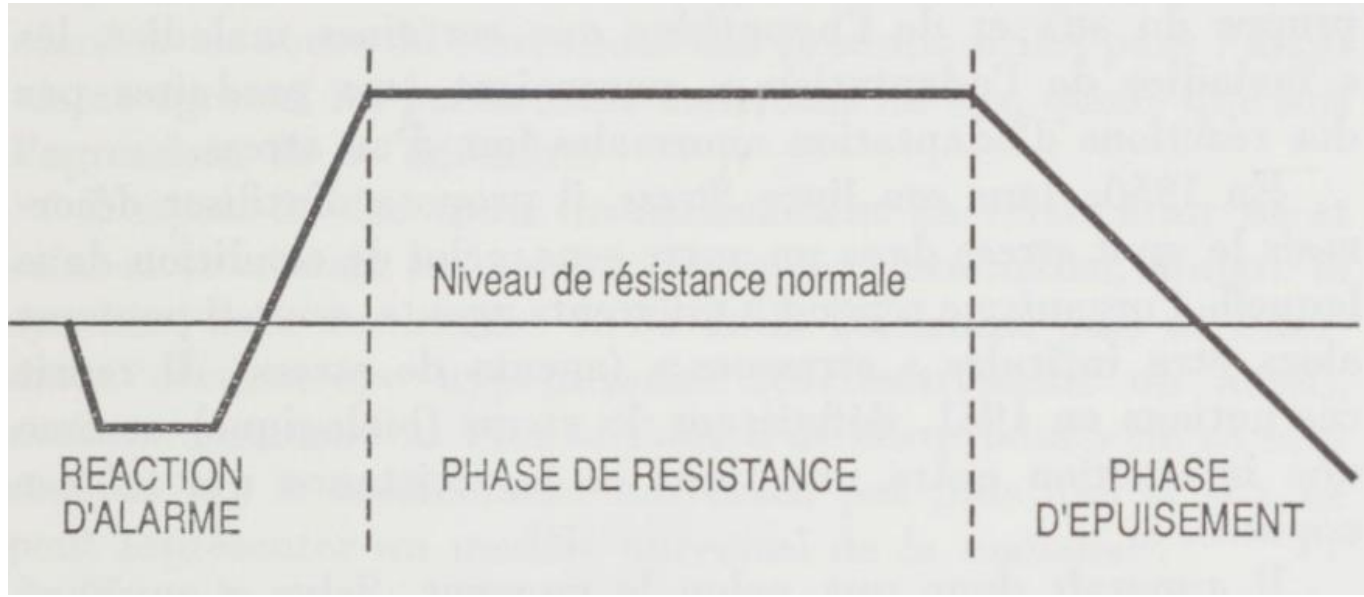


I. Une recherche agronomique: du stress en élevage au bien-être animal

La théorie du stress



Le stress est la réponse non spécifique de l'organisme à toute demande à laquelle il doit faire face



« Ce qui est important n'est pas ce qui nous arrive mais la manière dont nous le prenons »

➡ ***Comment la réponse de stress est-elle influencée par les représentations et les possibilités d'action?***

Le stress réflexe à la Selye

Evénement

Perturbation de l'homéostasie

Contre-réaction physiologique

Rétablissement de l' homéostasie

Le stress réflexe à la Selye

Evénement

Perturbation de l'homéostasie

Contre-réaction physiologique

Rétablissement de l'homéostasie

Le modèle transactionnel

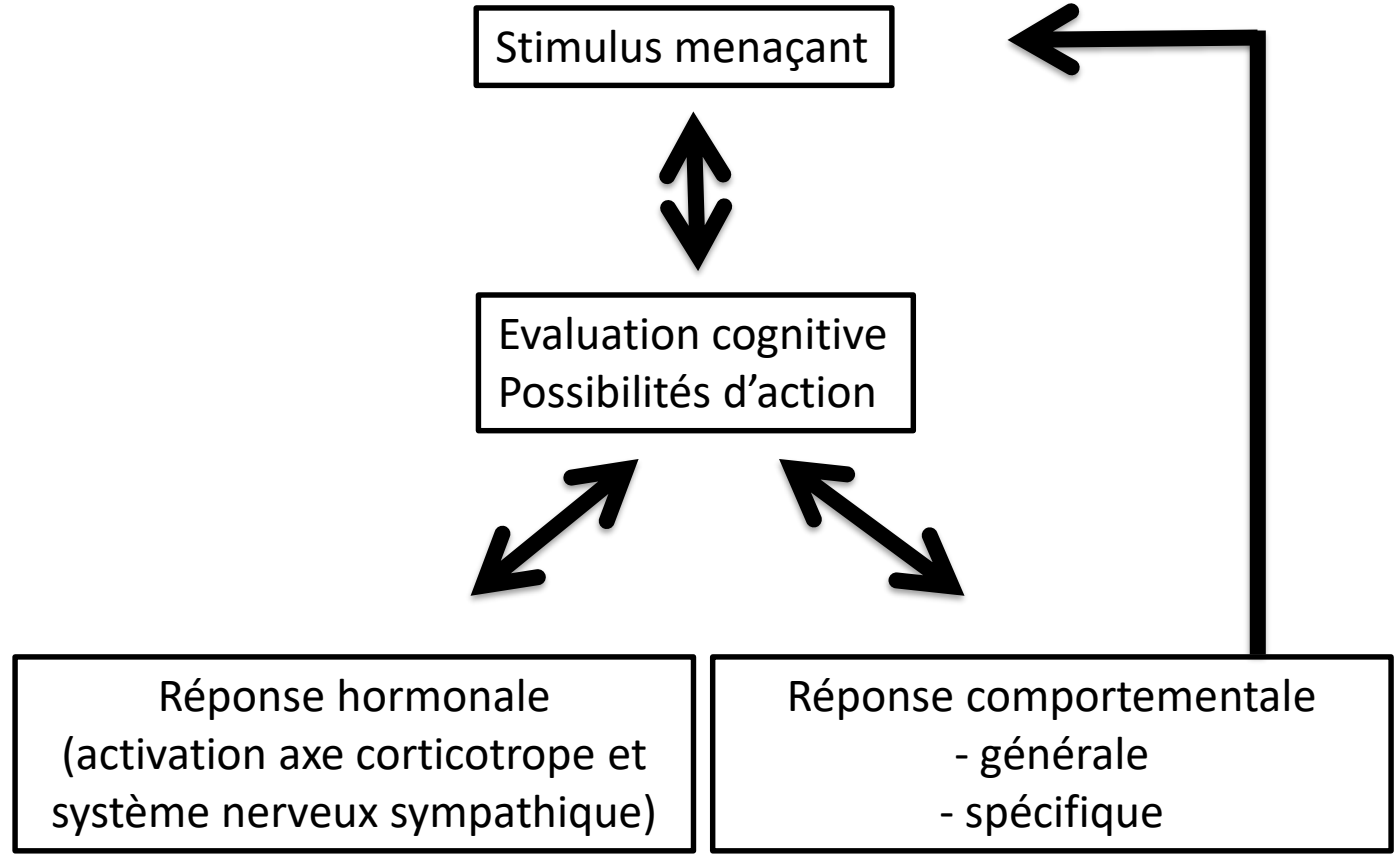
Evénement

Perception et représentation par rapport aux ressources

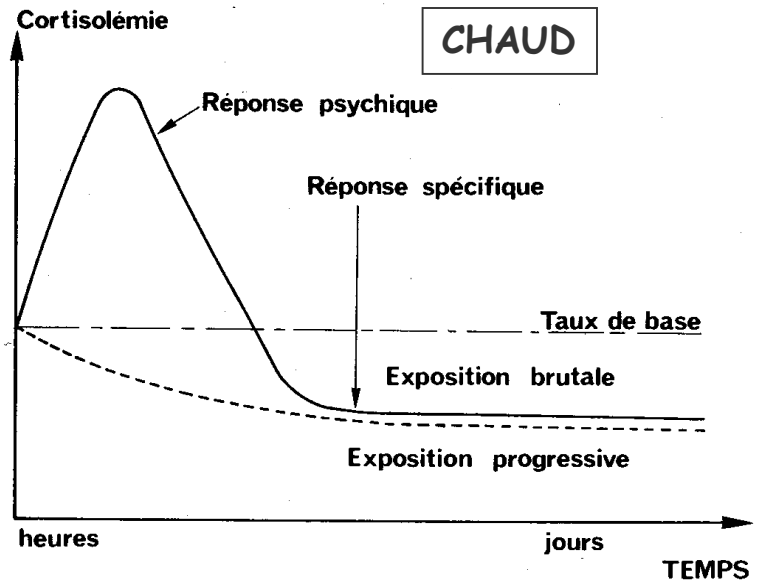
Ajustement cognitif et comportemental

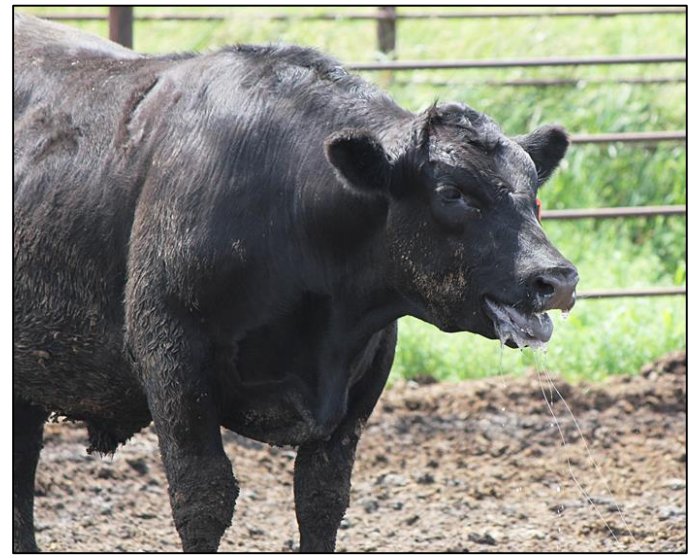
Rétablissement de l'homéostasie

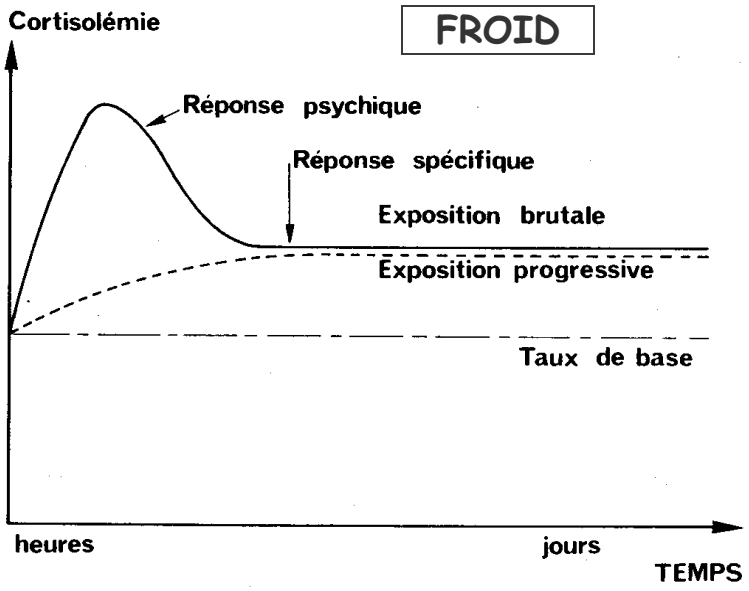
inra
ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES ET AGRONOMIQUES
3
le stress
en élevage intensif
R. DANTZER
P. MORMÈDE
préface de G. JOLIVET
MASSON


Stimulus menaçant
Evaluation cognitive
Possibilités d'action
Réponse hormonale
(activation axe corticotrope et
système nerveux sympathique)
Réponse comportementale
- générale
- spécifique

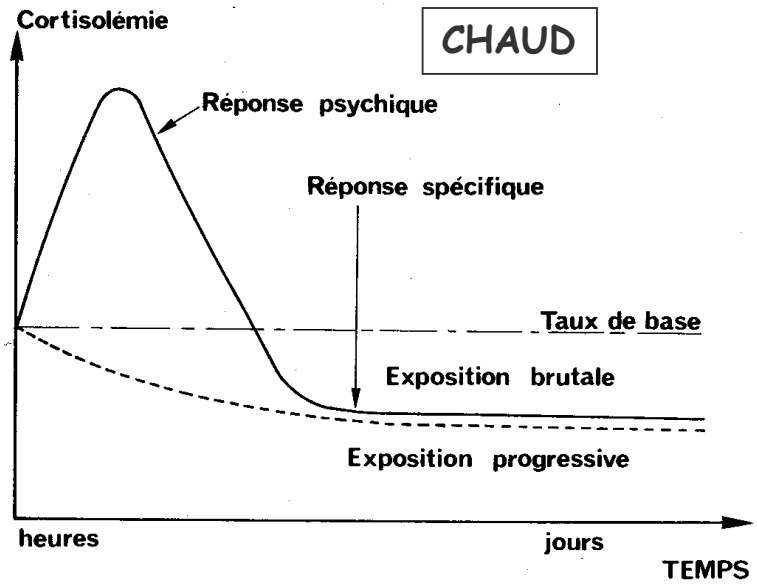
La prise en compte des émotions

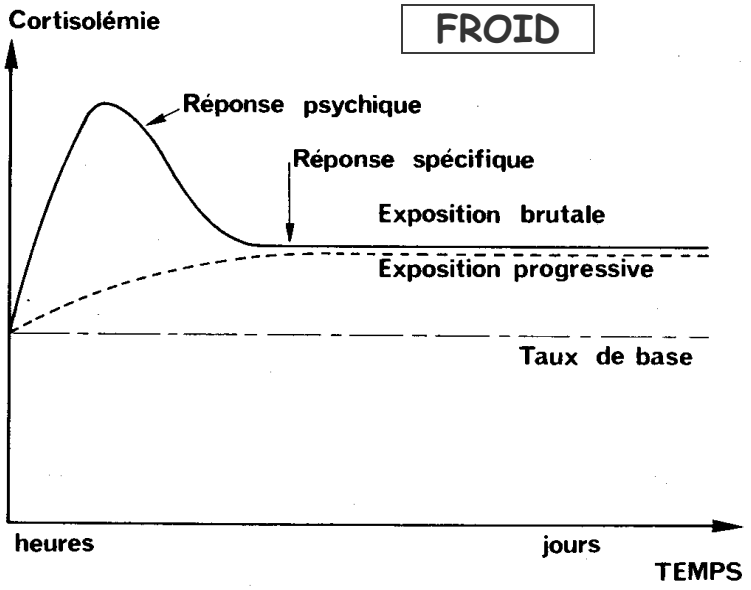






La prise en compte des émotions

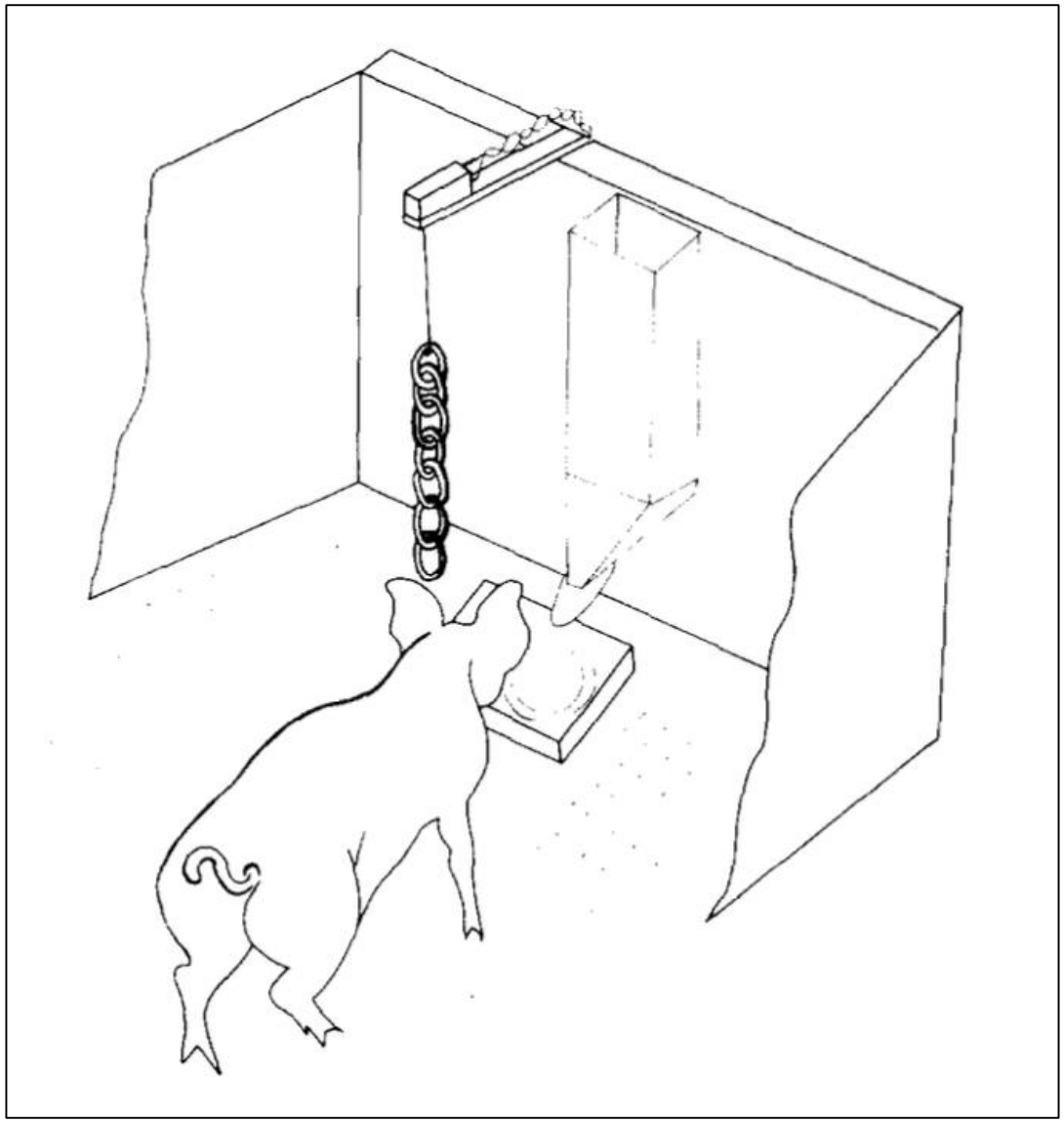




La non spécificité de la réaction de stress n'est observée que si le sujet réagit émotionnellement face à la situation; l'intensité de la réaction de stress est alors fonction de l'intensité de cette réaction émotionnelle

- Quels sont les facteurs à l'origine des émotions?
- Une émotion (l'éveil émotionnel ici) ou des émotions specifiques?
- Quelle sont les relations entre l'aspect subjectif des émotions et leurs aspects physiologiques?
- Comment sont représentées les émotions dans le cerveau?

Possibilités d'action -> Réponse hormonale



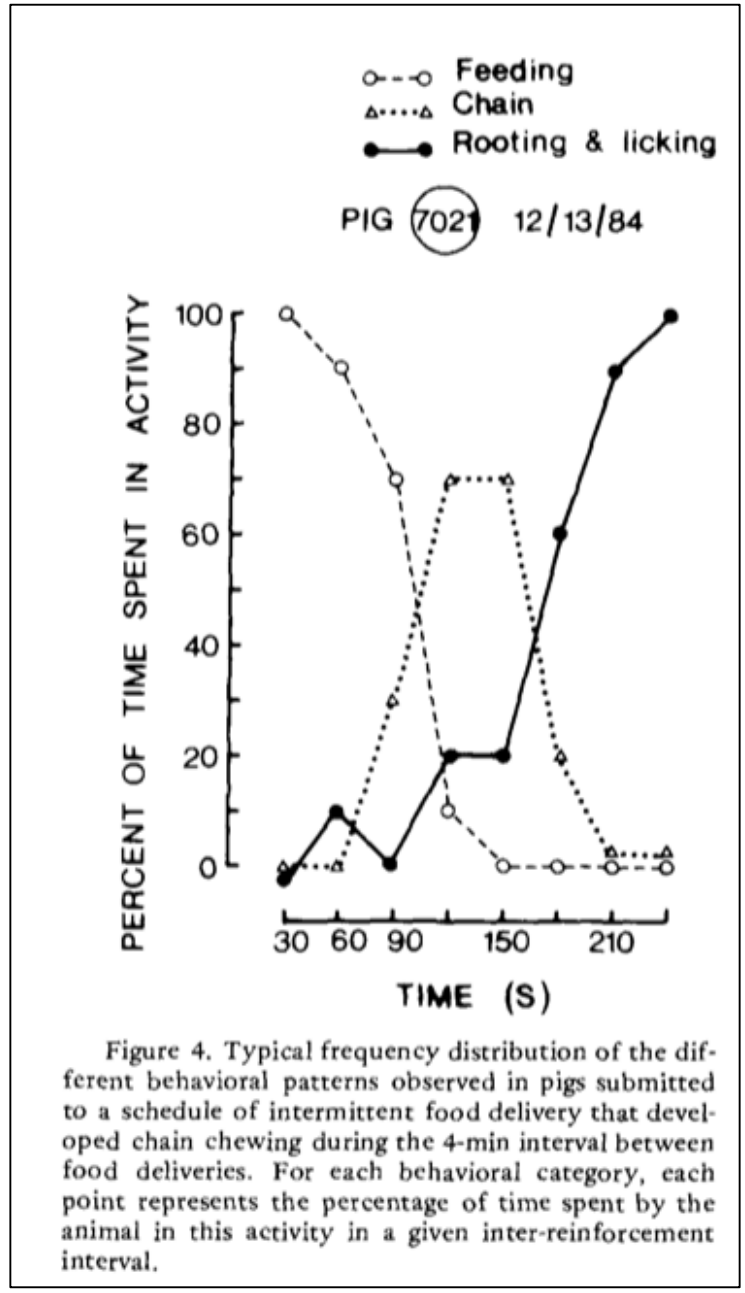
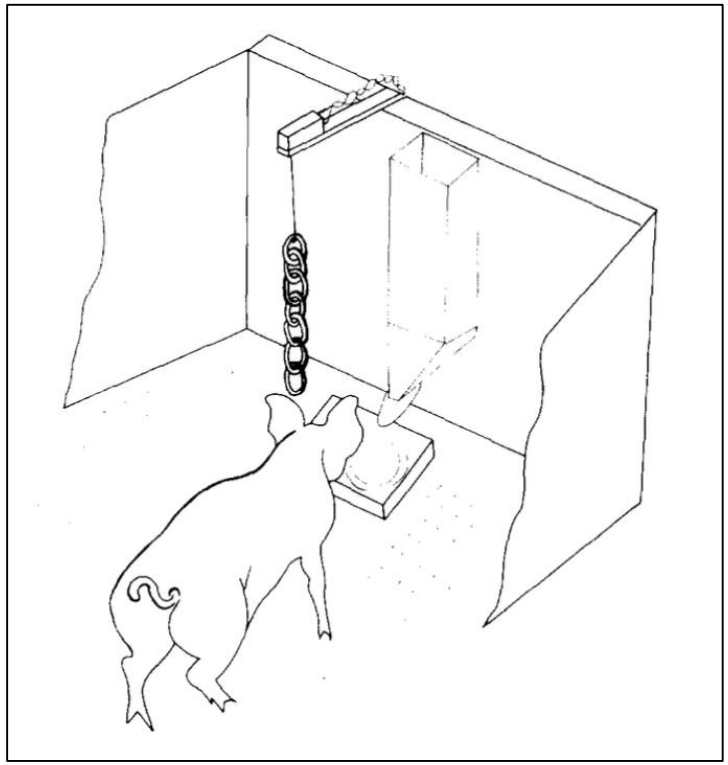


Figure 4. Typical frequency distribution of the different behavioral patterns observed in pigs submitted to a schedule of intermittent food delivery that developed chain chewing during the 4-min interval between food deliveries. For each behavioral category, each point represents the percentage of time spent by the animal in this activity in a given inter-reinforcement interval.

Possibilités d'action -> Réponse hormonale



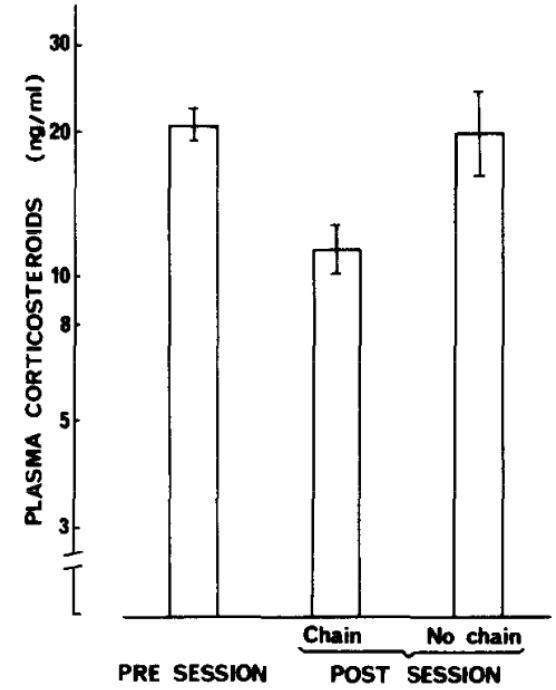


FIG. 3. Mean plasma corticosteroid levels of pigs before and after the experimental session. The mean postsession levels in pigs with the chain available are the result of three different sessions. The vertical lines represent the standard error of the mean.

Dantzer & Mormede, Pituitary-adrenal consequences of adjunctive activities in pigs, Horm Behav, 1981, 15, 386-95

Une occasion de brevet manquée!

*The **porcichew**, an enriched environment for intensively reared pigs…*
*The **porkyplay**, a great new enrichment item for pigs…*

The Porcichew provides an enriched environment for intensively reared pigs.
The UK Farm Assurance Schemes now demand that all intensively reared pigs have suitable 'enrichment' to keep them occupied.

Porcichew is designed to give consistent pig interaction over a number of months

Porcichew offers variety
Available in 8 different food grade colours and 8 different food grade scents - all trialled at farm level.

Colour / Scent

Gold / *Truffle*
Black / *Liquorice*
Burgundy / *Aniseed*
Green / *Apple*
Light Brown / *Malt*
Yellow / *Vanilla*
Orange / *Toffee*
Brown / *Chocolate*

The flavours/scents are uniquely encapsulated throughout the product so that the more a pig bites, the more scent is released.

Porcichew is suitable for all ages of pigs from just 3-4 weeks old to finisher/sow/boar, and allows for several pigs to play together.

Etat hormonal -> réponse comportementale

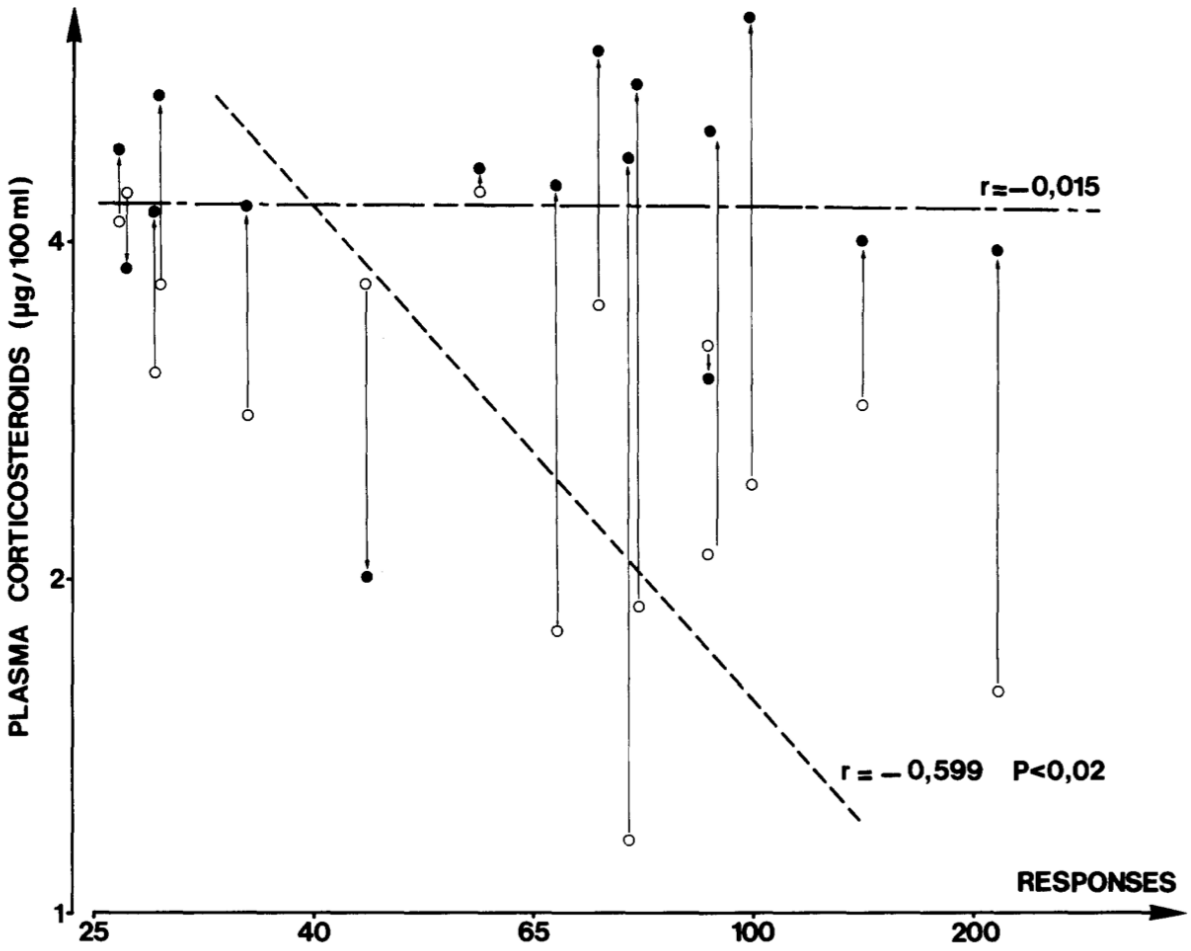


FIG. 1. Relationship between the number of panel presses emitted during an extinction session in pigs having learnt to get a food reward by pressing the panel with their snout and the plasma corticosteroid levels. Open circle shows for each pig the initial plasma corticosteroid levels, measured just before the extinction session, and closed circle the plasma corticosteroid levels measured 30 min after the completion of the extinction session. Responses rates were correlated to initial plasma corticosteroid levels ($r=-0.559$) but not to final plasma corticosteroid levels ($r=-0.015$).

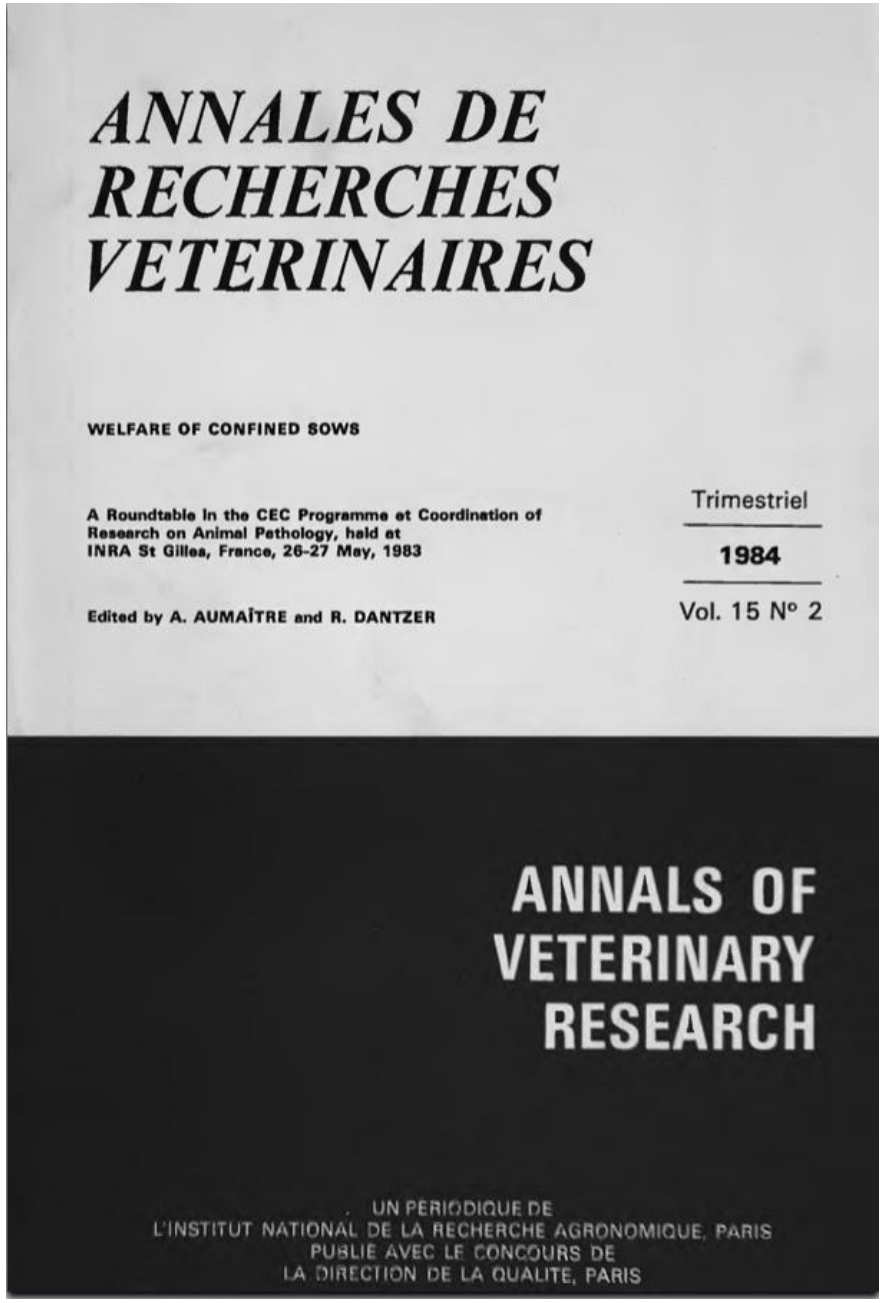
Dantzer R, Arnone M, Mormede P
Effects of frustration on behaviour and plasma corticosteroid levels in pigs,
Physiol Behav, 1980, 24, 1-4

Du stress en élevage intensif au bien-être animal

Gilbert Jolivet, Préface de l'ouvrage Le stress en élevage intensif
"*Dès lors, le stress se rapporte à des états fort différents: à l'agression de caractère assez brutal pour susciter une certaine intensité réactionnelle, aussi bien qu'à une situation d'inconfort se signalant par une dysharmonie physiologique latente*"

- Quels sont les facteurs d'élevage (environnement physique et social) à l'origine d'un inconfort, voire d'un stress?

- Peut-on diminuer la sensibilité des animaux à ces facteurs par des moyens génétiques ou pharmacologiques?



Années 1980: Organisation d'une série de séminaires sous l'égide de la Commission des Communautés europeennes, Programme de Coordination de la Recherche sur le Bien-Etre Animal

"The problem is that there is little consensus on the meaning of welfare and well-being, since these notions cannot be assessed directly but only by recourse to indirect measurements based on health, behaviour and physiology. Since research scientists involved in this field are approaching the issue of welfare from many different points of view, it was felt useful to get together those people actively engaged in research on welfare of confined sows in different European and non-European countries, in order to examine critically the available data and discuss more prospectively the type of work which would be needed to increase our knowledge."

Changement de paradigme (Années 1990)

Le **bien-être animal** n'est plus un simple **objet de préoccupations techniques** (diminuer les contraintes s'exerçant sur un organisme animal devant s'adapter à l'environnement qui lui est Imposé) mais un **objet social** qui découle de la conception de l'animal en tant qu'être vivant et sensible

- que recouvre exactement cette notion de sensibilité et quels sont les processus mentaux sous-jacents au bien-être?
- quelle est la place de la notion de bien-être animal dans les conceptions philosophiques et éthiques de la relation de l'homme avec le monde vivant?
- comment les consommateurs et les distributeurs se représentent-t-ils la notion de bien-être et peut-il y avoir convergence?
- comment la profession intègre-t-elle la notion de bien-être et quel est l'impact de cette notion sur l'économie des productions animales?

De ces considérations découle la mise en place d'Agri Bien-être animal (avec la collaboration d'Isabelle Veissier et de Frédéric Lévy)

Can farm animal welfare be understood without taking into account the issues of emotion and cognition?

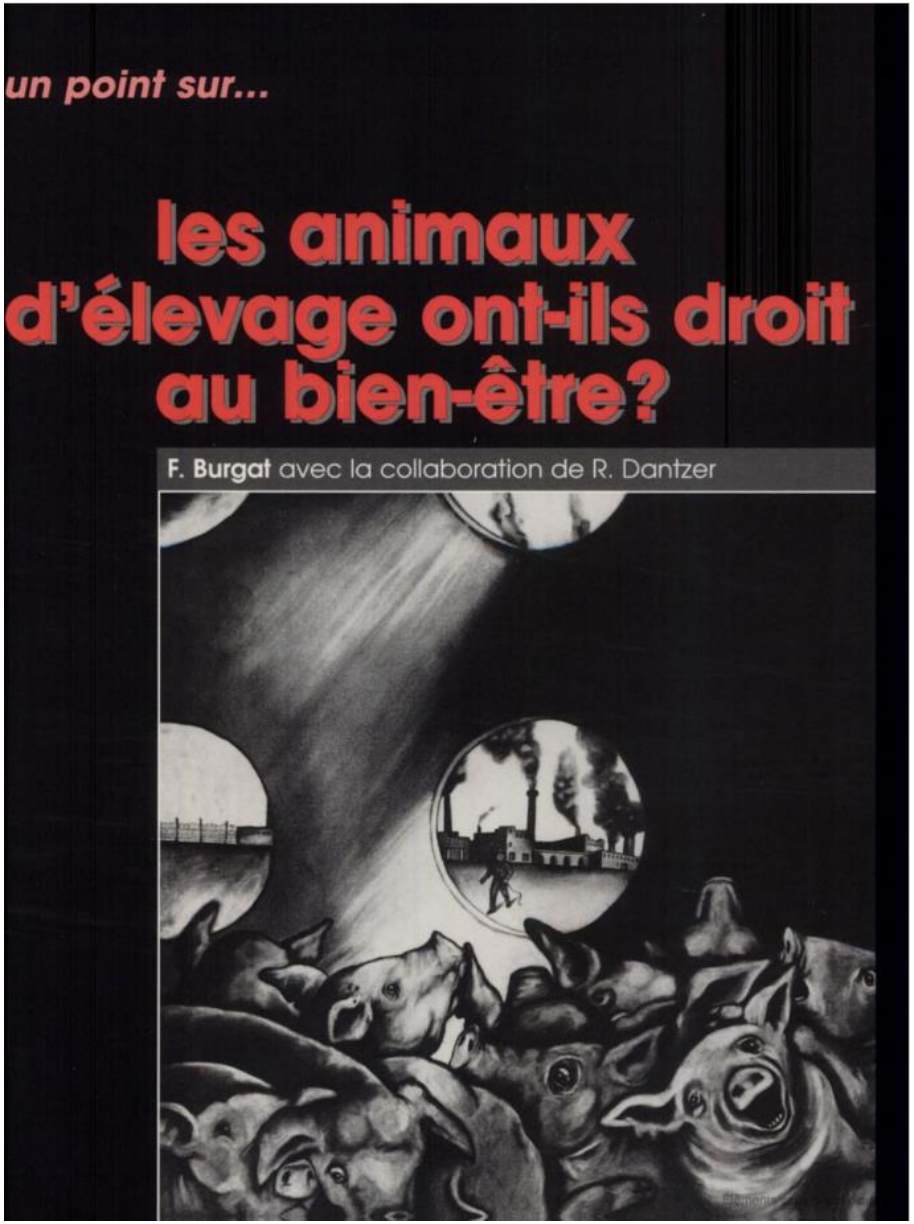
R. Dantzer

Integrative Neurobiology, INRA-INSERM U394, 33077 Bordeaux Cedex, France

ABSTRACT: Although the concept of welfare makes reference to feelings of individual animals, the exact nature of these feelings and their relationship to emotions and cognitive abilities of the animals under consideration are never detailed. Based on the concepts of stress and coping, an extensive list of indicators of physical health, production, behavior, and physiology has been set up for the purpose of recognizing good from bad welfare. However, these indicators do not allow us to make any inference about mental states. This issue is important because welfare considerations apply to farm animals of different species and, within a given species, to animals of different ages, which are likely to have varying degrees of emotional and cognitive capacity. In the past, disagreements about exact definitions of emotion and cognition have blurred the matter and hampered research. However, this should no longer be the case; the study of emotions and feelings has emerged as a field of active research in psychology and neuroscience over the last two decades. It is now possible to go over philosophical discussions on the nature of feelings and to set up a research agenda on emotion and cognition in farm animals that should help us to understand their welfare requirements.

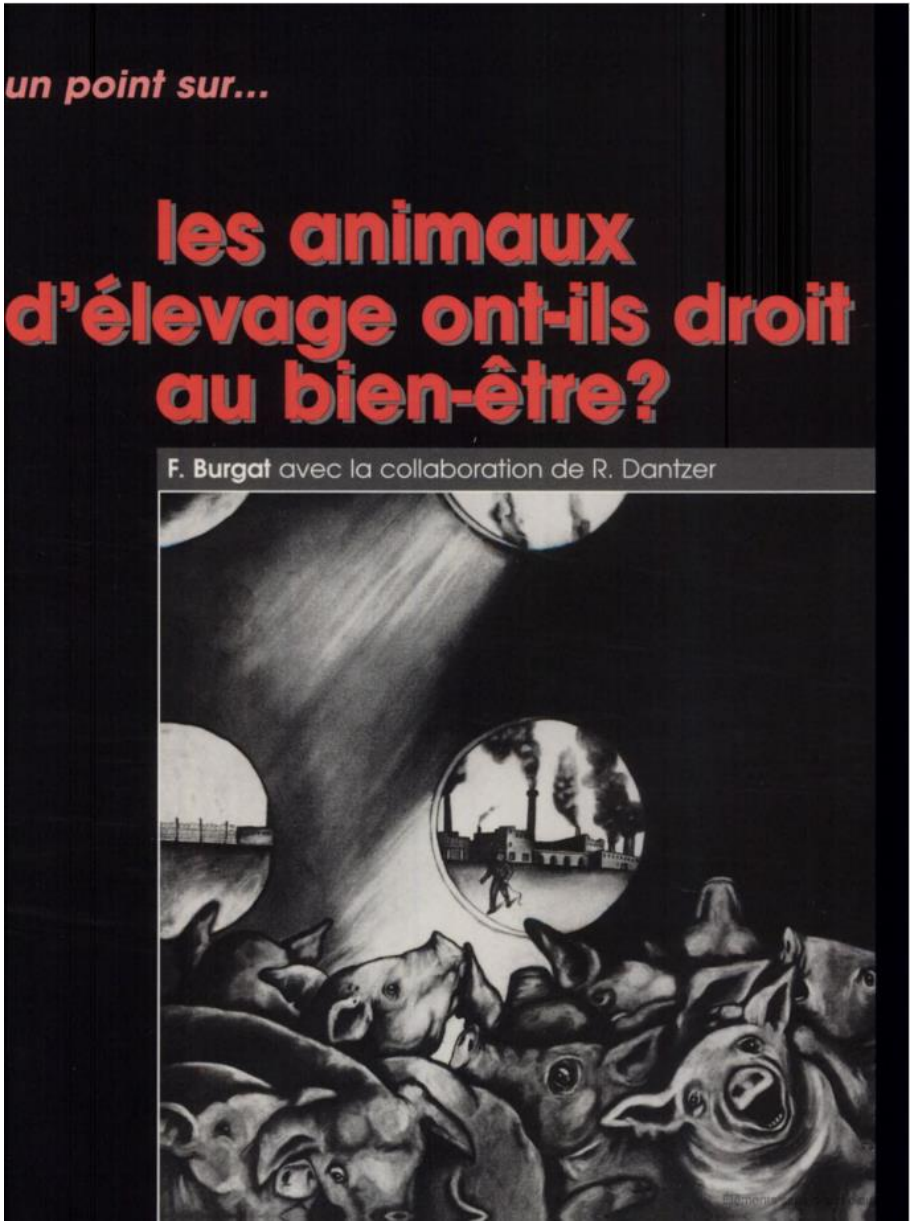
Key Words: Cognitive Development, Domestic Animals, Emotions, Neurology, Stress

©2002 American Society of Animal Science. All rights reserved.



Introduction à l'ouvrage:

"La question du bien-être animal, au départ cantonnée à ses aspects strictement techniques (comment faire des élevages moins contraignants pour les animaux?), est insensiblement devenue un débat de société où différents points de vue s'expriment. La manière dont les animaux sont élevés ne regarde plus seulement la santé du consommateur ou la gastronomie, mais aussi la conscience du citoyen »



Introduction à l'ouvrage:

"La question du bien-être animal, au départ cantonnée à ses aspects strictement techniques (comment faire des élevages moins contraignants pour les animaux?), est insensiblement devenue un débat de société où différents points de vue s'expriment. La manière dont les animaux sont élevés ne regarde plus seulement la santé du consommateur ou la gastronomie, mais aussi la conscience du citoyen »

Jean Pierre Digard, Le tournant obscurantiste en anthropologie, L'homme, 203-204, 2012, p. 555-578

"Les thèses animalistes sont porteuses d'un nouvel obscurantisme: déni du propre de l'homme, péjoration de la science considérée comme un discours sur le monde parmi d'autres, engouement pour une anthropologie symbolique confondant représentations et pratiques… Les revendications animalistes sont aspirées dans une spirale du toujours plus qui les entraîne inexorablement vers des dérives extrémistes "

II. Une recherche biomédicale: du stress à la psychosomatique et à l'immunopsychiatrie

Le passage à la pathologie

Événement

Activation autonome
et neuroendocrinienne

Altérations
fonctionnelles

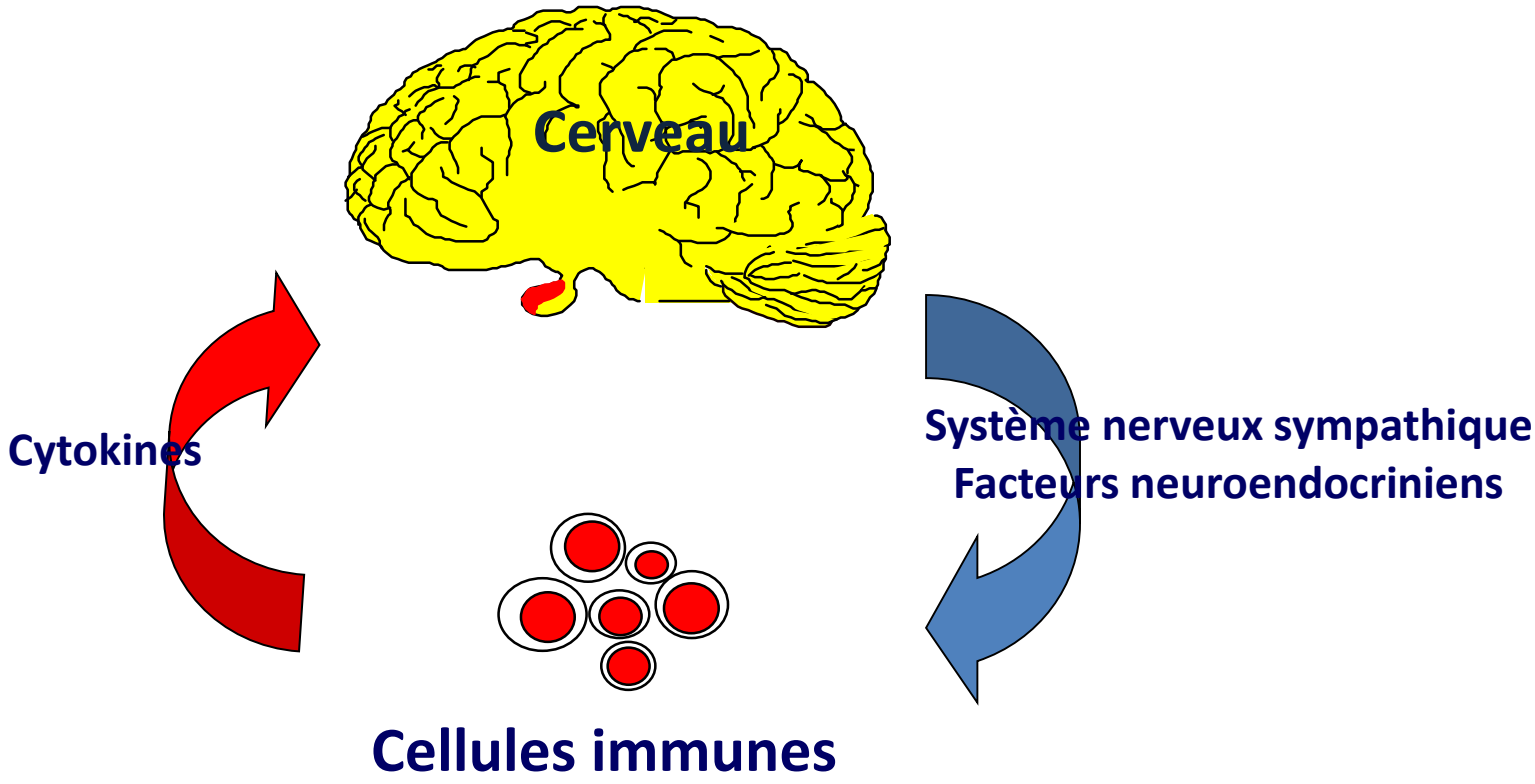
Altérations
structurelles

La métaphore de la chaîne

La psychoneuroimmunologie

- Comme tout système physiologique, le système immunitaire a besoin du cerveau pour faire ce qu'il a à faire et être régulé dans son fonctionnement

- Ceci n'est possible que si le cerveau a un « immunostat » qui lui permet de percevoir ce qui se passe à l'intérieur du système immunitaire



Le comportement de maladie est une réponse adaptative à l'inflammation

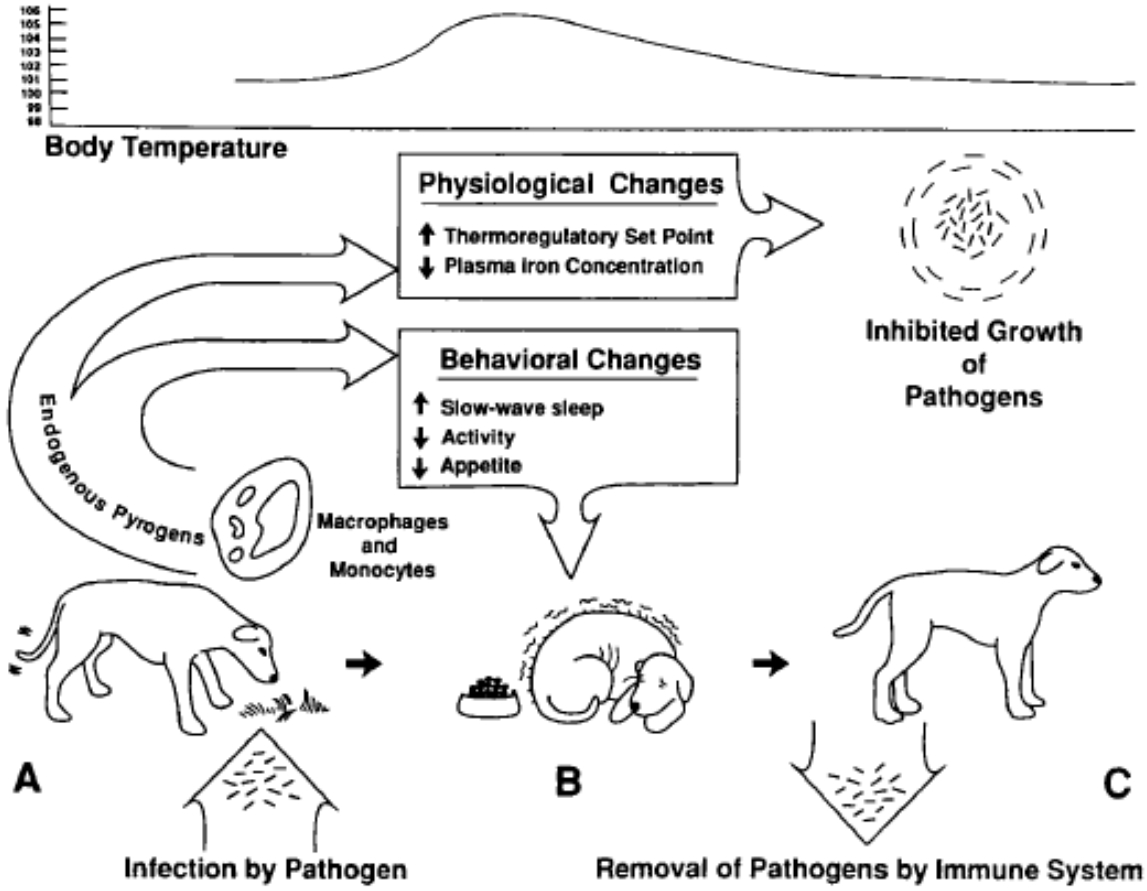
Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Vol. 12, pp. 123–137. © Pergamon Press plc. 1988. Printed in the U.S.A. 0149-7634/88 $3.00 +

Biological Basis of the Behavior of Sick Animals

BENJAMIN L. HART

Department of Physiological Sciences, School of Veterinary Medicine
University of California, Davis, CA 95616

Received 1 February 1988



Le cerveau forme une représentation cellulaire et moléculaire de la réponse inflammatoire périphérique et celle-ci organise le comportement de maladie

Motifs moléculaires associés aux pathogènes

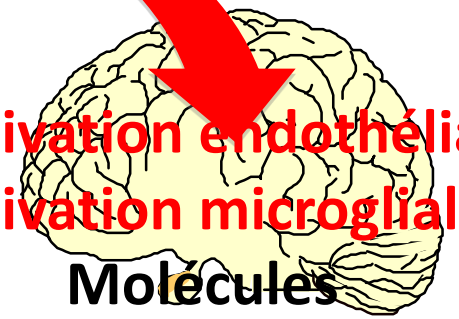
Récepteurs Toll
Inflammasome

Activation de l'immunité innée

NF-kappaB
MAP kinase

Molécules inflammatoires périphériques

Voies de communication du système immunitaire au cerveau



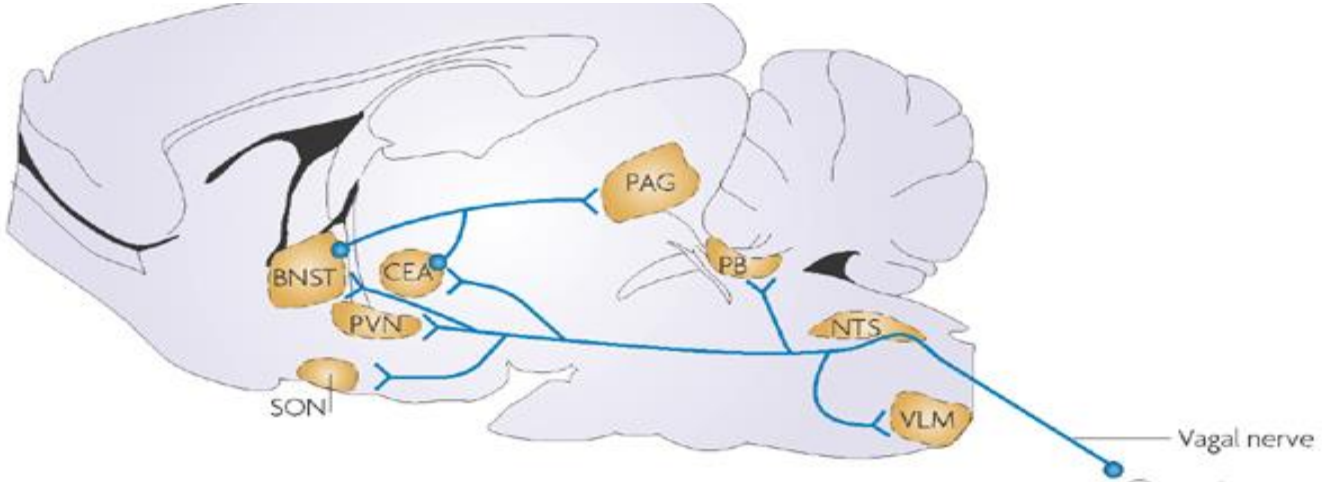
Activation endothéliale
Activation microgliale

Molécules inflammatoires cérébrales

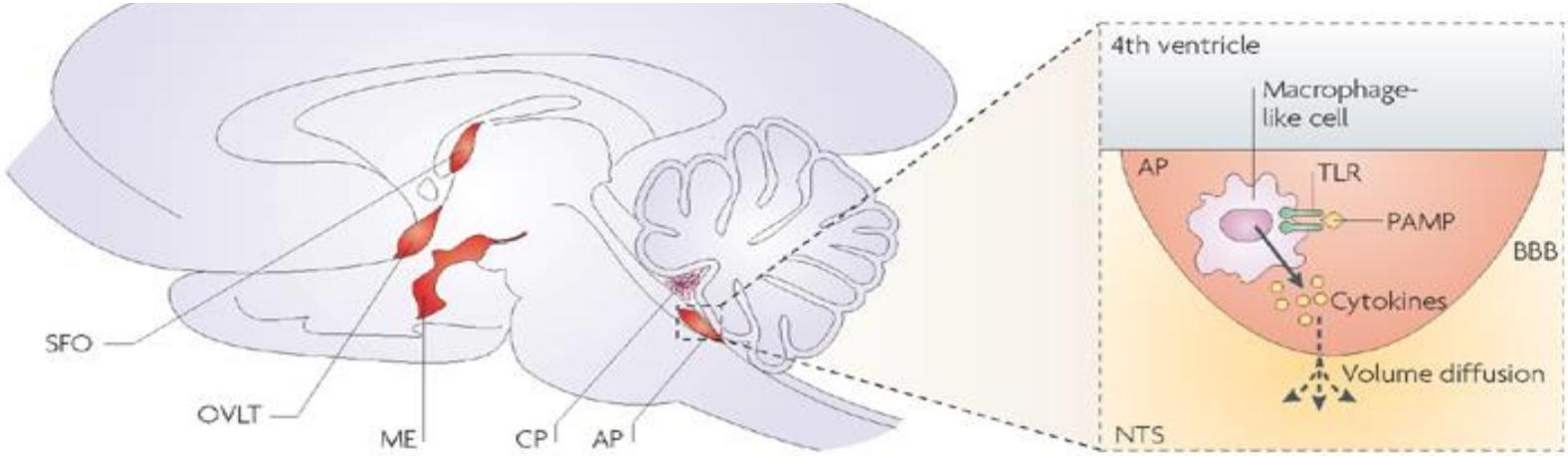
Comportement de maladie avec son accompagnement métabolique et neuroendocrinien

Comment l'inflammation monte à la tête

A. La voie nerveuse (révélée par l'expression de Fos)



B. La voie humorale (révélée par le décours de l'expression d'IL-1β dans les organes circumventriculaires et le parenchyme cérébral)



Nature Reviews | Neuroscience

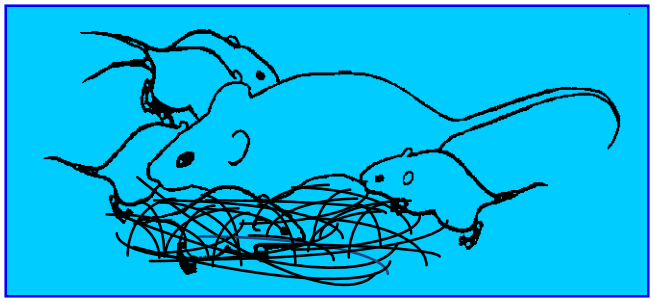
Les cytokines réorganisent les priorités comportementales (Aubert et al., Brain Behav Immun 1997, 11:229-238)

Interprétation médicale

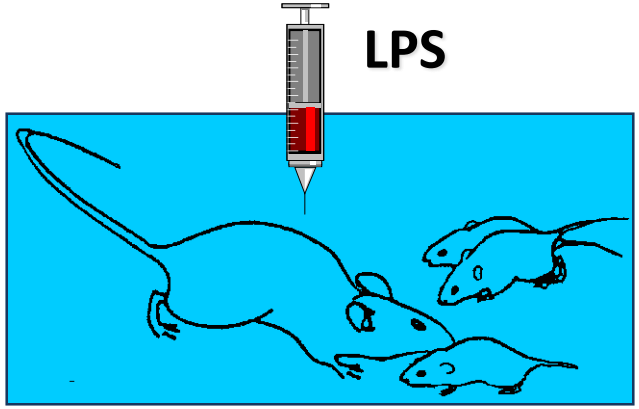
Cytokines → Etat interne (faiblesse) → Altérations comportementales

Inteprétation motivationalle

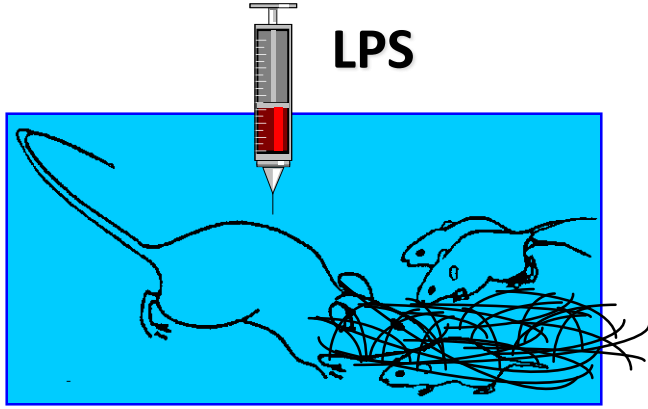
Cytokines → Etat interne → Contingences environnementales → Altérations comportementales



24°C

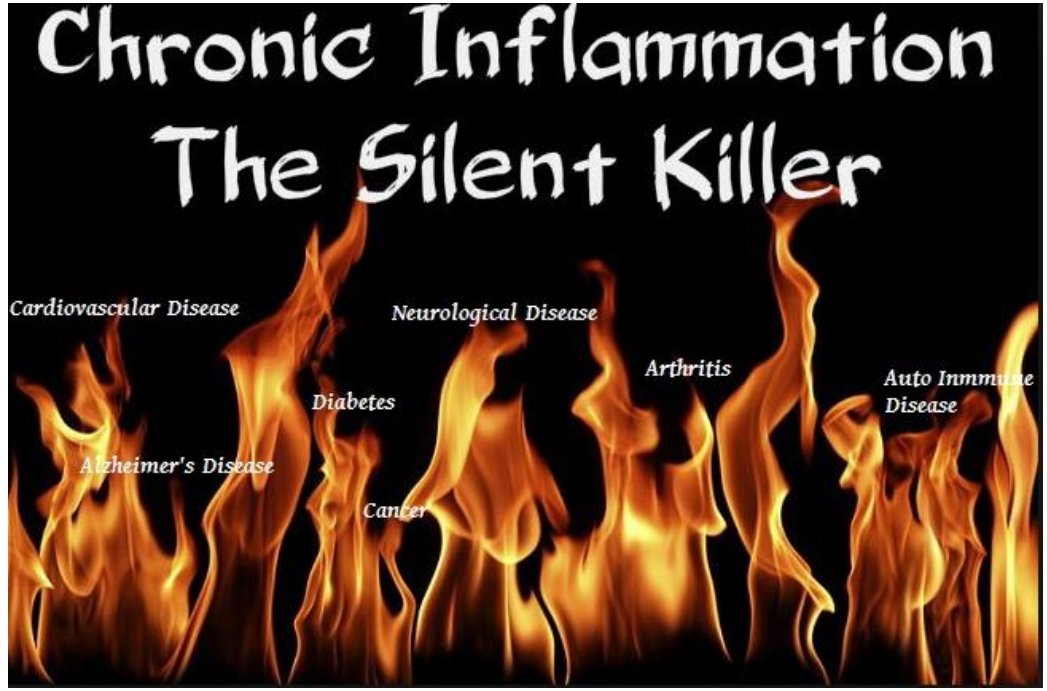


24°C



6°C

23 Février 2004



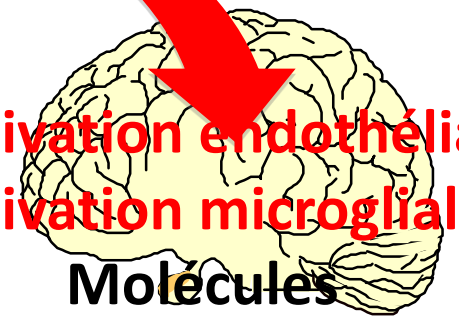
La santé est la vie dans le silence des organes
René Leriche, 1936

Etre en bonne santé c'est pouvoir tomber malade et s'en relever
Georges Canguilhem, 1943 et 1966

La communication immunité-cerveau, nouvelle cible en nutrition et santé?

Voies de communication du système immunitaire au cerveau

Molécules inflammatoires périphériques



Activation endothéliale
Activation microgliale

Molécules inflammatoires cérébrales

Inflammation chronique périphérique

Souffrance et mal-être

Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 82 (2010) 295–303

Contents lists available at ScienceDirect

Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids

journal homepage: www.elsevier.com/locate/plefa

Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being

Sophie Layé *

Psychoneuroimmunology, Nutrition and Genetic (PsyNuGen), UMR INRA 1286, CNRS 5226, University Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33077 Bordeaux, France

A B S T R A C T

The innate immune system of the brain is principally composed of microglial cells and astrocytes, which, once activated, protect neurons against insults (infectious agents, lesions, etc.). Activated glial cells produce inflammatory cytokines that act specifically through receptors expressed by the brain. The functional consequences of brain cytokine action (also called neuroinflammation) are alterations in cognition, mood and behaviour, a hallmark of altered well-being. In addition, proinflammatory cytokines play a key role in depression and neurodegenerative diseases linked to aging. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) are essential nutrients and essential components of neuronal and glial cell membranes. PUFA from the diet regulate both prostaglandin and proinflammatory cytokine production. n-3 fatty acids are anti-inflammatory while n-6 fatty acids are precursors of prostaglandins. Inappropriate amounts of dietary n-6 and n-3 fatty acids could lead to neuroinflammation because of their abundance in the brain and reduced well-being. Depending on which PUFA are present in the diet, neuroinflammation will, therefore, be kept at a minimum or exacerbated. This could explain the protective role of n-3 fatty acids in neurodegenerative diseases linked to aging.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

De la même façon que la peur est l'expression d'un état motivationnel qui réorganise les priorités du sujet exposé au danger…

Danger → **Peur** →

- Mental
- Comportement
- Métabolisme

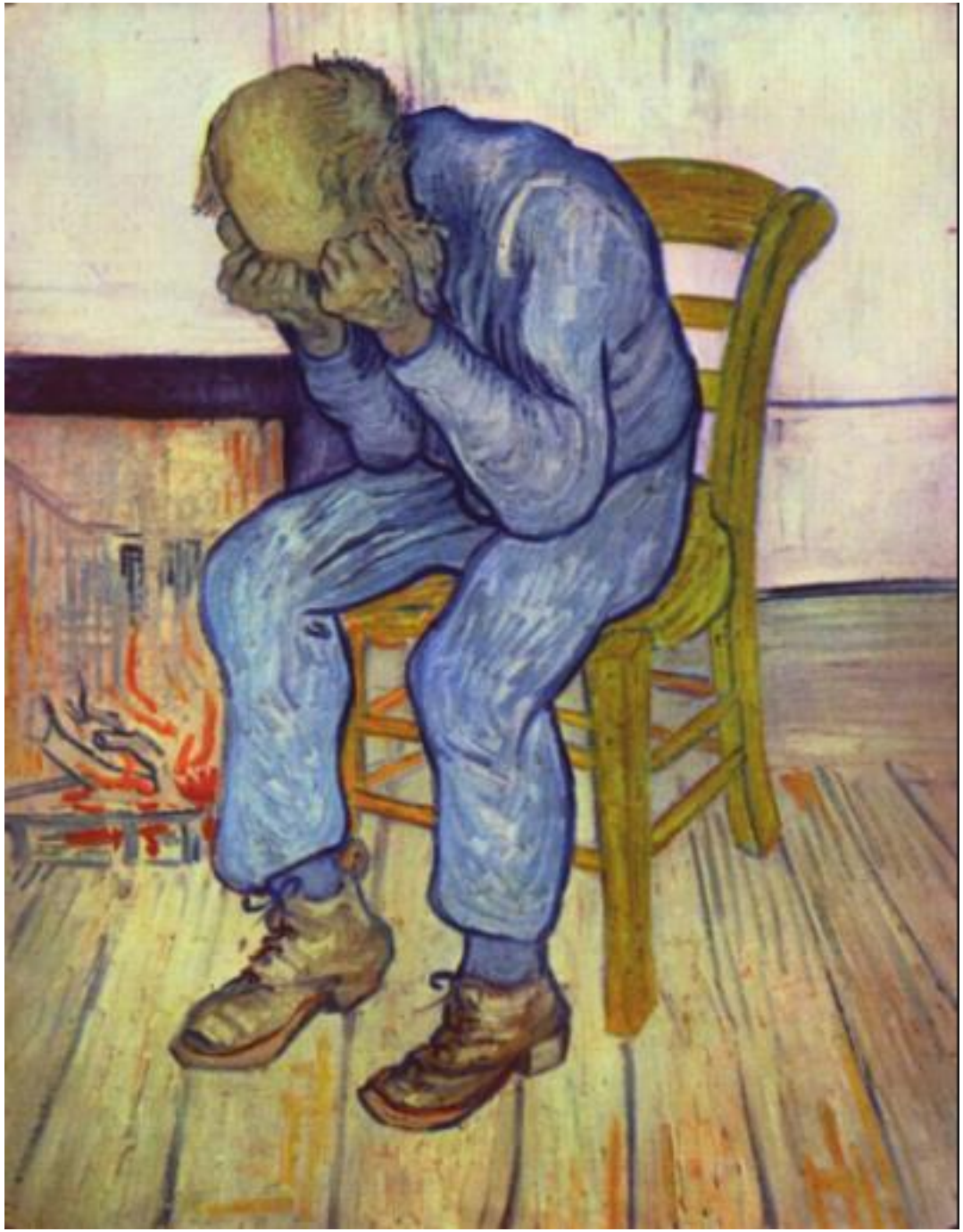
… le comportement de maladie est l'expression d'un état motivationnel qui réorganise les priorités de l'individu malade

Danger → **Peur** →

- Mental
- Comportement
- Métabolisme

Organismes pathogènes → **Maladie** →

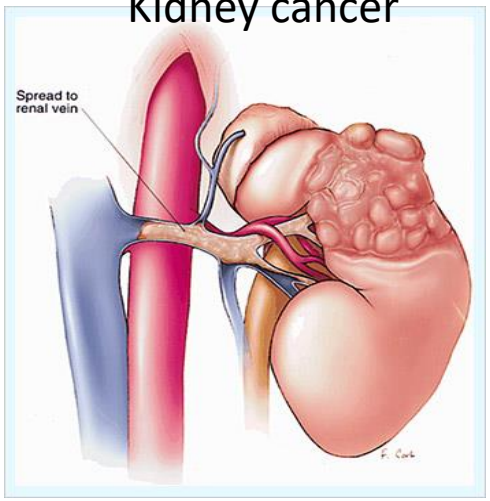
- Mental
- Comportement
- Métabolisme



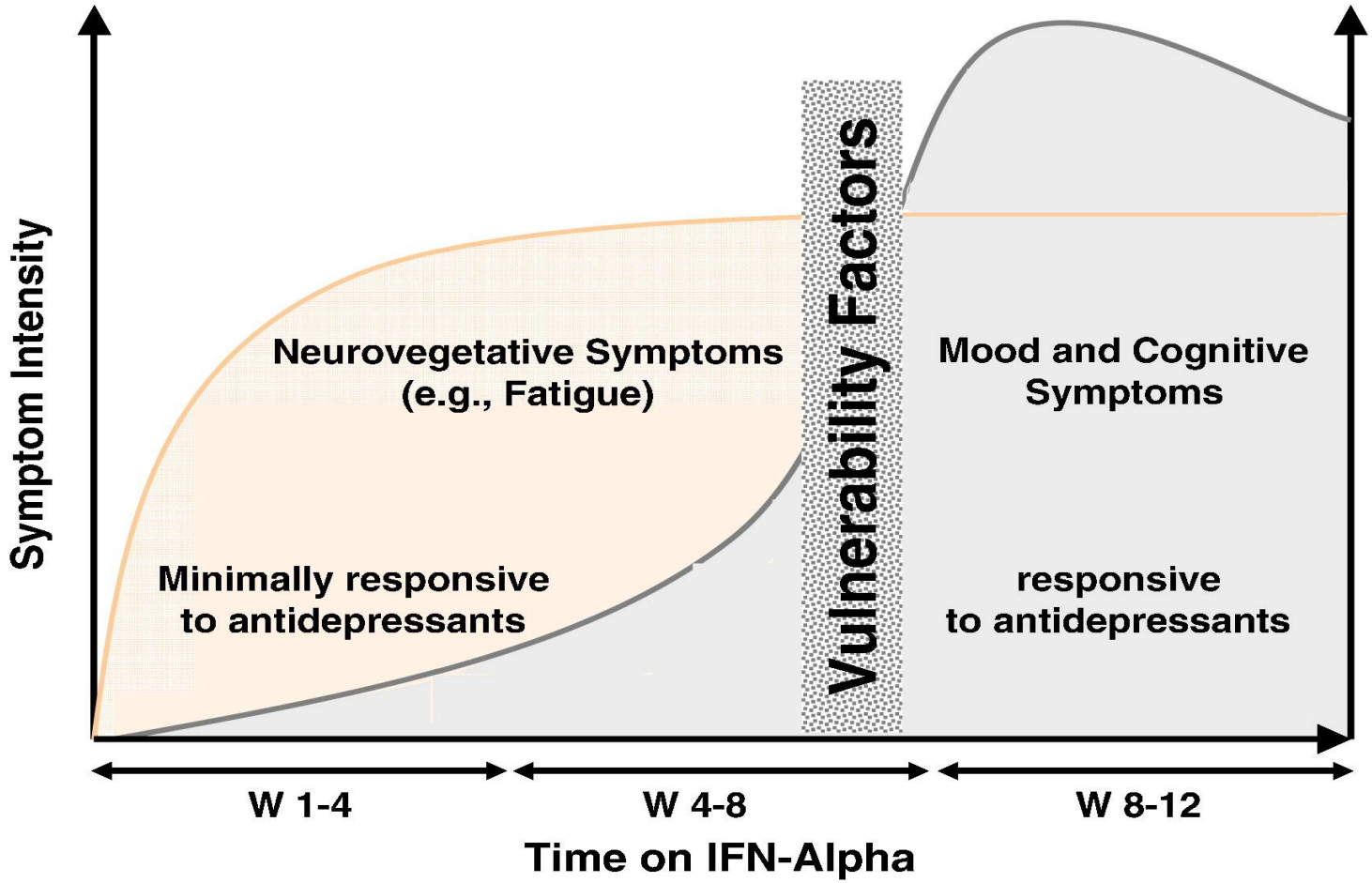
Du comportement de maladie à la dépression

Chez les patients cancéreux traités par l'interféron-alpha les troubles dépressifs apparaissent sur fond de comportement de maladie

Kidney cancer



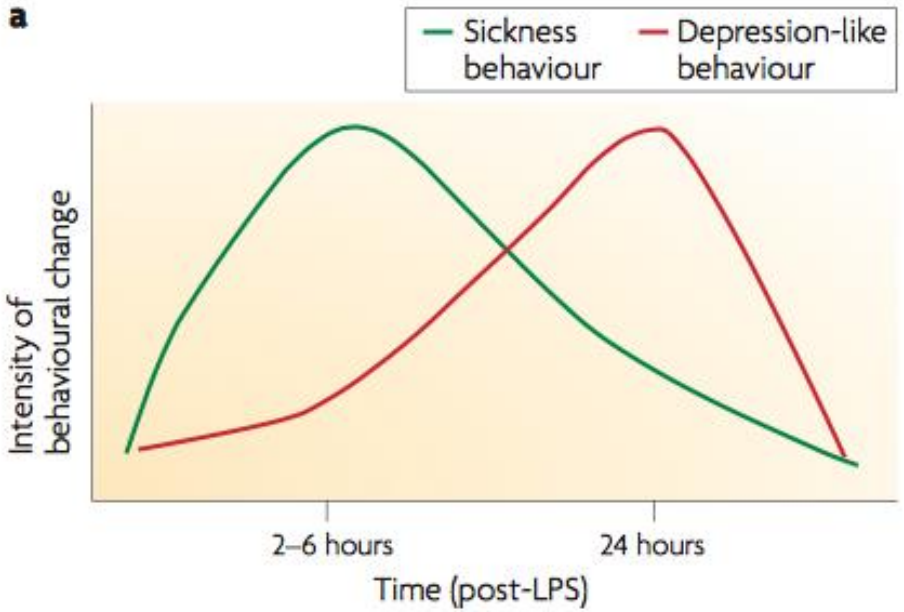
Melanoma

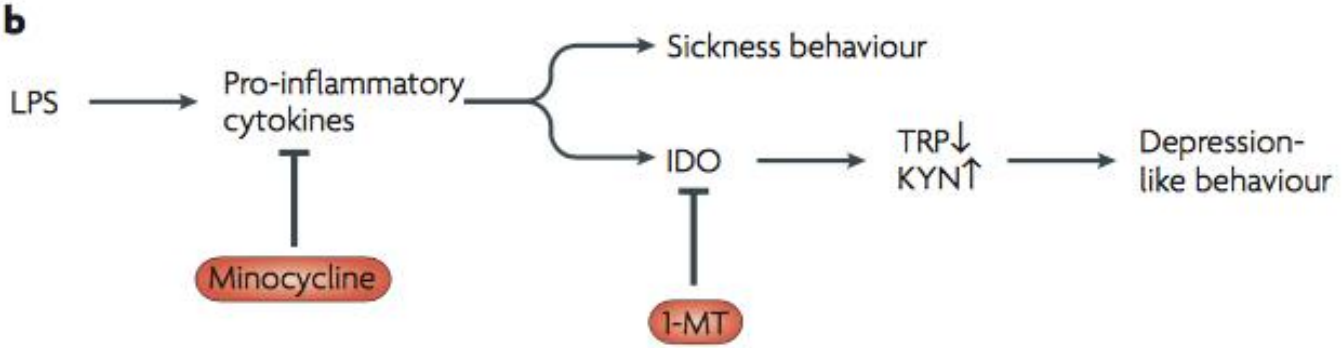


(Capuron L, Miller AH, Pharmacol Therap, 2011)

Les travaux précliniques sur les modèles animaux de dépression inflammatoire montrent que la transition du comportement de maladie à la dépression est sous-tendue par l'activation de la voie métabolique de la kynurénine

Acute: Lipopolysaccharide IP
Chronic: Bacillus Calmette-Guerin





Dantzer et al., Nature Rev Neurosci, 2008

From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain

Robert Dantzer[*‡], *Jason C. O'Connor*[*], *Gregory G. Freund*[*‡], *Rodney W. Johnson*[*] *and Keith W. Kelley*[*‡]

Abstract | In response to a peripheral infection, innate immune cells produce pro-inflammatory cytokines that act on the brain to cause sickness behaviour. When activation of the peripheral immune system continues unabated, such as during systemic infections, cancer or autoimmune diseases, the ensuing immune signalling to the brain can lead to an exacerbation of sickness and the development of symptoms of depression in vulnerable individuals. These phenomena might account for the increased prevalence of clinical depression in physically ill people. Inflammation is therefore an important biological event that might increase the risk of major depressive episodes, much like the more traditional psychosocial factors.

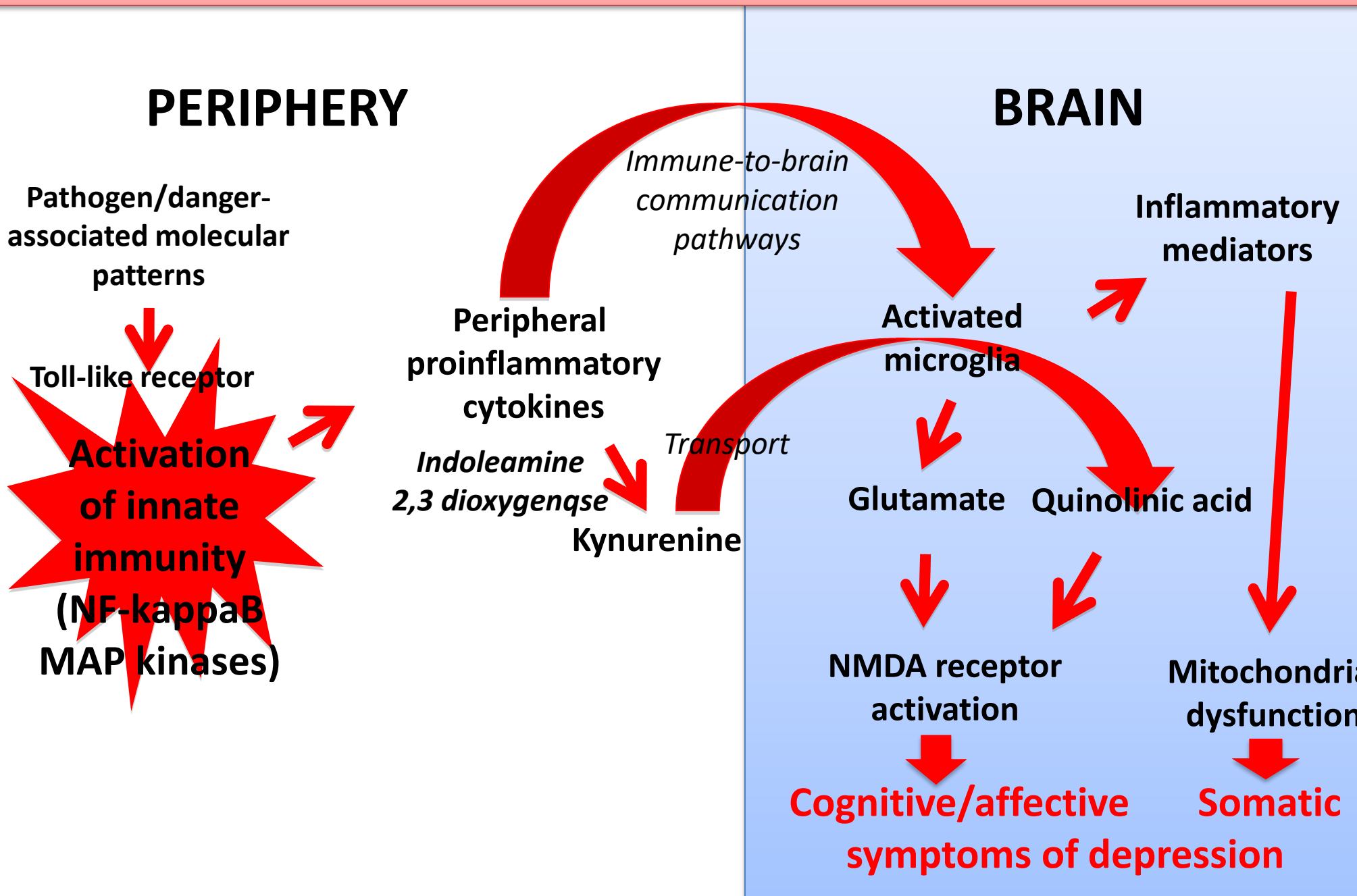
Nature Rev Neurosci, 2008, 46-56 (citations totales > 2000)

Relations entre inflammation et dépression

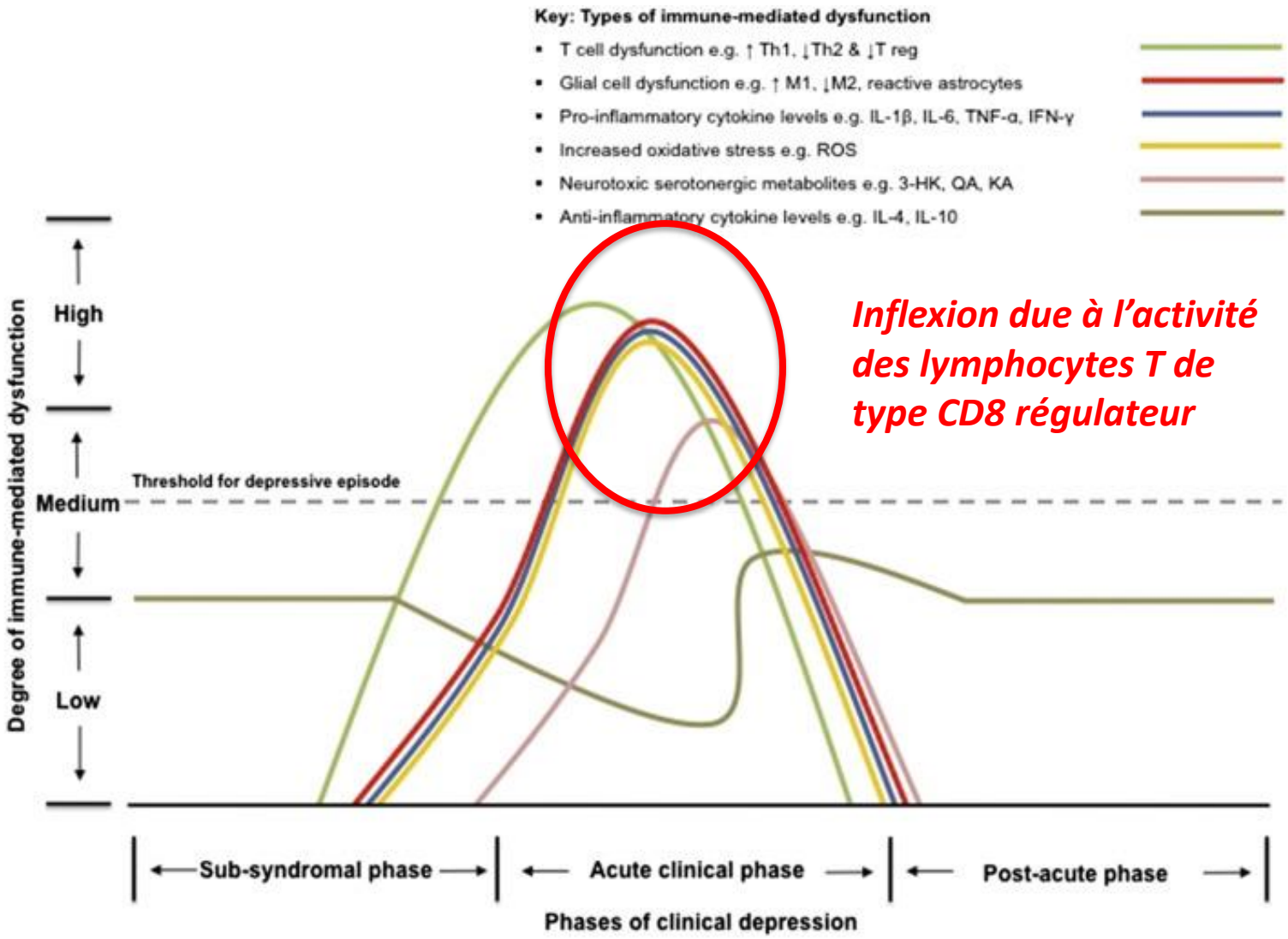
- Le risque de dépression est plus élevé dans les maladies inflammatoires chroniques que dans la population générale
- Les patients déprimés présentent fréquemment des signes biologiques d'inflammation chronique
- Ces signes biologiques sont souvent associés à des dépressions résistantes aux traitements anti-dépresseurs
- Les traitements biologiques anti-inflammatoires diminuent l'intensité des symptômes dépressifs chez les patients somatiques mais aussi chez les patients dépressifs avec des signes biologiques d'inflammation

La communication immunité-cerveau, de nouvelles pistes pour la mise au point d'anti-dépresseurs?

Pathophysiologie de la dépression inflammatoire

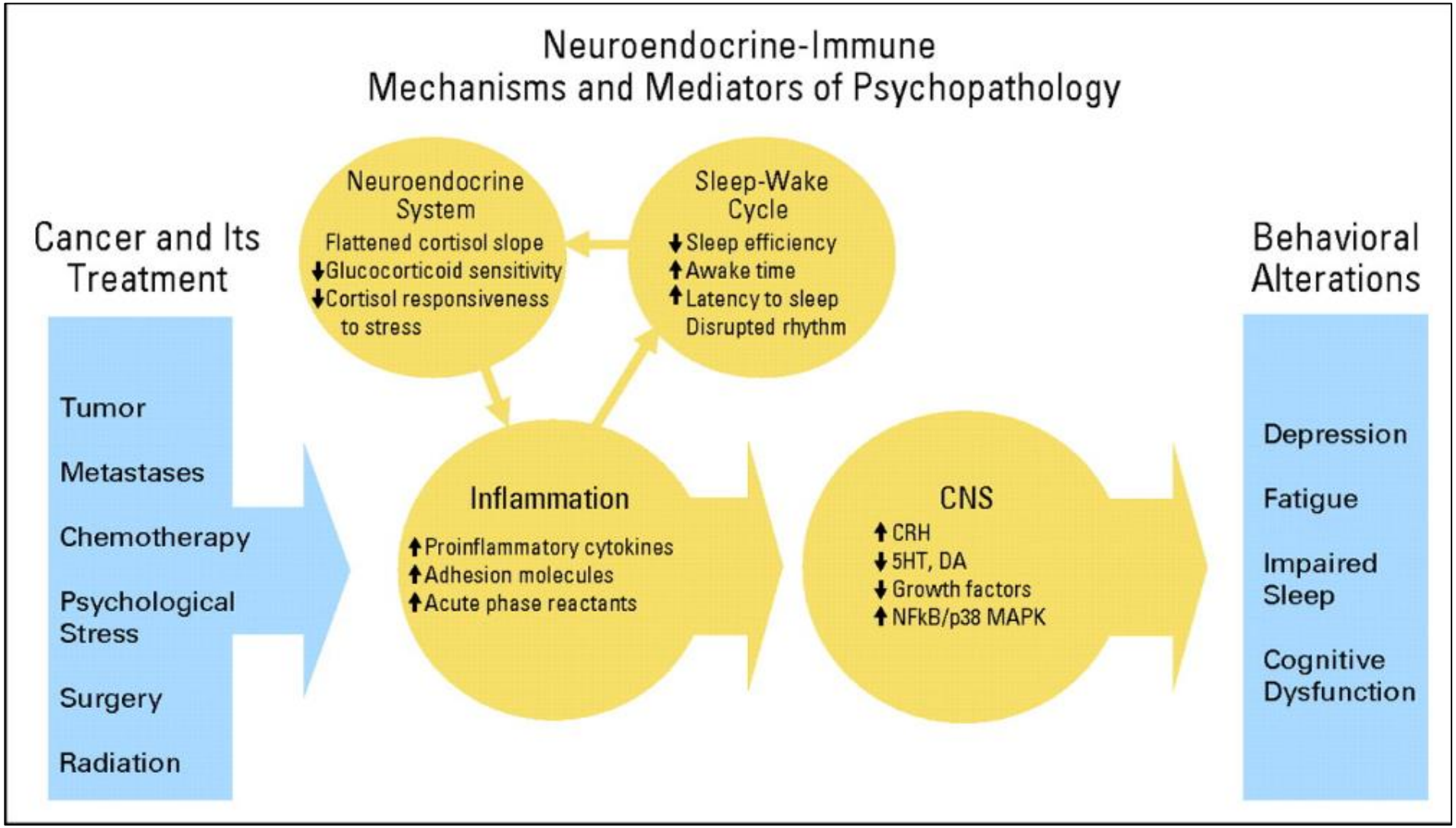


Des mécanismes du développement de la dépression à ceux de sa rémission



(Eyre et al., Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiat, 2014)

La triade dépression, fatigue et troubles du sommeil



(Miller et al., J Clin Oncol, 2008, 26, 971-82)

La fatigue des patients cancéreux est-elle due à l'inflammation?

Review

Cell PRESS

The neuroimmune basis of fatigue

Robert Dantzer[1], Cobi Johanna Heijnen[1,2], Annemieke Kavelaars[1], Sophie Laye[3], and Lucile Capuron[3]

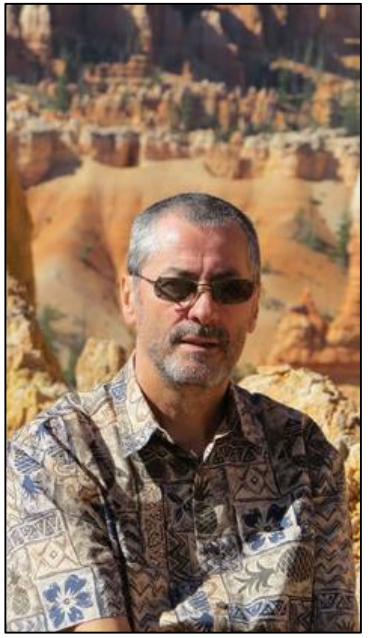
[1] The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Division of Internal Medicine, Department of Symptom Research, Houston, TX 77030, USA
[2] University Medical Center, Laboratory of Neuroimmunology of Developmental Origin of Disease, Utrecht, The Netherlands
[3] NutriNeuro, INRA, UMR 1286, University of Bordeaux 2, Bordeaux, France

The exact nature and pathophysiology of fatigue remain largely elusive despite its high prevalence in physically ill patients. Studies on the relationship between the immune system and the central nervous system provide a new perspective on the mechanisms of fatigue. Inflammatory mediators that are released by activated innate immune cells at the periphery and in the central nervous system alter the metabolism and activity of neurotransmitters, generate neurotoxic compounds, decrease neurotrophic factors, and profoundly disturb the neuronal environment. The resulting alterations in fronto-striatal networks together with the activation of insula by inflammatory interoceptive stimuli underlie the many dimensions of fatigue including reduced incentive motivation, decreased behavioral flexibility, uncertainty about usefulness of actions, and awareness of fatigue.

(Dantzer et al., Trends Neurosci, 2014)

Une épopée gastronomique?

Ou plutôt une histoire de partage avec des hommes et des femmes passionnés par la recherche? Le stress en élevage



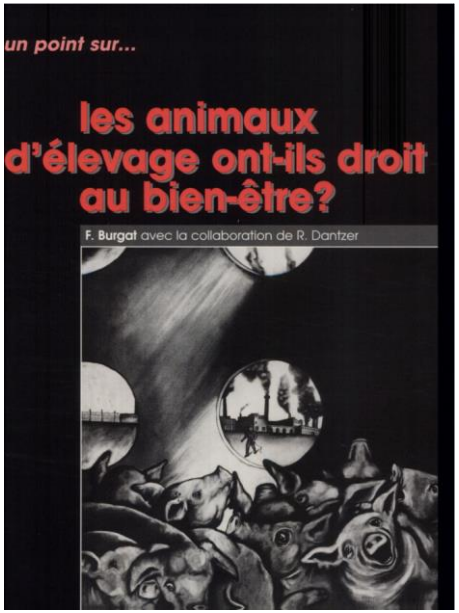
Pierre Mormède

Claude Labouche Directeur de Recherches

Paul Mornet Inspecteur général, en charge des Recherches vétérinaires

Gilbert Jolivet

Ou plutôt une histoire de partage avec des hommes et des femmes passionnés par la recherche? Le bien-être animal



Florence Burgat

Jocelyne Porcher

Joseph Bonnemaire

Isabelle Veissier

Frédéric Levy

Pierre Le Neindre

Alain Boissy

Ou plutôt une histoire de partage avec des hommes et des femmes passionnés par la recherche? Comportement de maladie et dépression

Michel Le Moal

Jean Didier Vincent

Patricia Parnet

Sophie Laye

Rose-Marie Bluthe

Lucile Capuron

Ou plutôt une histoire de partage avec des hommes et des femmes passionnés par la recherche? Le tournant vers nutrition-santé

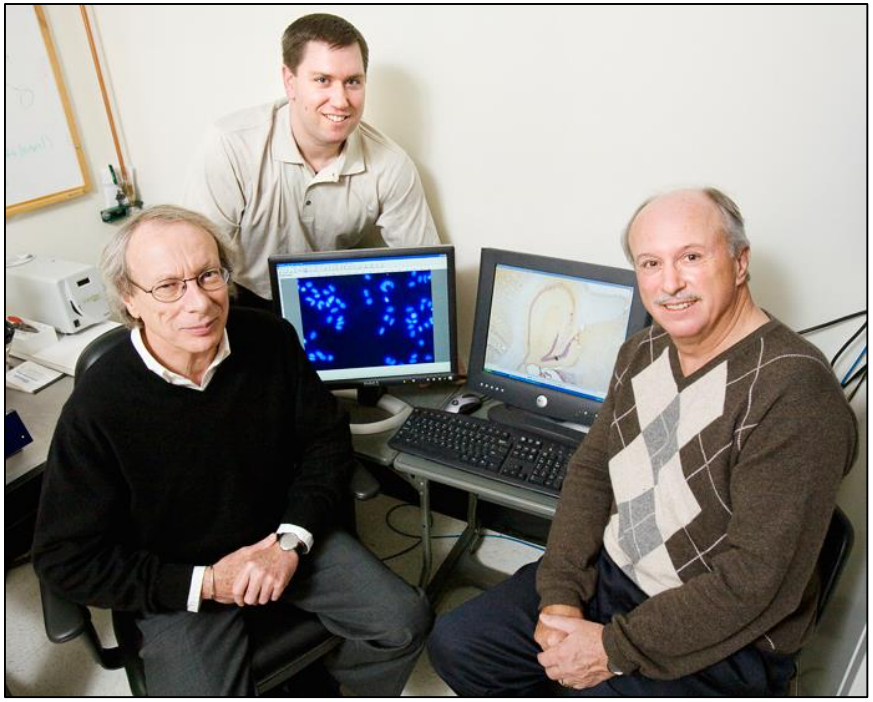
Xavier Leverve

Françoise Moos

Sophie Layé

Ou plutôt une histoire de partage avec des hommes et des femmes passionnés par la recherche? Le passage par le Midwest

Jason O'Connor



Keith Kelley

Ou plutôt une histoire de partage avec des hommes et des femmes passionnés par la recherche? Cancer, dépression et fatigue

Ou plutôt une histoire de partage avec des hommes et des femmes passionnés par la recherche? Cancer, dépression et fatigue