1 • Un mécanisme d'adaptation au danger

Négatif, dangereux pour la santé, le stress serait l'un des fléaux de notre société contemporaine. Mais, derrière ce terme se cache d'abord un processus physiologique qui contribue à notre survie.

PAR **Mathias Germain,**
journaliste.

Le stress est le plus souvent perçu de manière négative. À cela rien d'étonnant, puisque l'étymologie du mot « stress » renvoie au latin *stringere*, qui signifie « rendre raide », « serrer », ou encore « presser ». Présent dans de nombreux textes médicaux dès le XVII[e] siècle, le terme fait surtout référence à l'idée d'oppression, de dureté de vie ou de peine.

Pourtant, sur le plan physiologique, il correspond avant tout à un mécanisme d'adaptation normal chez les animaux et les hommes. *« Le stress est une réponse du cerveau à une menace. Il donne la force de fuir ou de combattre »*, explique Sonia Lupien, directrice du Centre d'études sur le stress humain à Montréal, au Canada.

Lorsque l'individu est stressé, les sens s'aiguisent. Les pupilles se dilatent pour mieux voir. Les poils se dressent afin d'augmenter la sensibilité du toucher. Le rythme cardiaque s'accélère pour envoyer plus de sang vers les muscles. Les narines, la gorge et les poumons s'élargissent pour laisser entrer plus d'air dans l'organisme. La respiration devient plus profonde, ce qui permet aussi de crier plus fort. Tout l'organisme est prêt à l'action. La compréhension de ces réactions aux niveaux physiologique et biologique est relativement récente. *« Il faut attendre le milieu du XIX[e] siècle pour que Claude Bernard donne une interprétation des effets d'un* stimulus *sur notre comportement »*, rappelle Muriel Koehl, du neurocentre Magendie, à Bordeaux. Le médecin français a établi le concept de « milieu intérieur ». Constitué par le sang et la lymphe, ce milieu apporte les nutriments et l'oxygène nécessaires à l'activité des organes et des muscles. Et pour lui, les réactions dues au stress visent à *« préserver constantes les conditions de vie du milieu intérieur »*, par exemple la température du corps. Autrement dit, elles maintiennent l'équilibre de notre organisme.

Cette idée d'équilibre du milieu intérieur est affinée au début du XX[e] siècle par Walter Cannon, physiologiste à l'université Harvard, aux États-Unis. Pour lui, le maintien de cet équilibre correspond à une dynamique et non à un état fixe, comme le supposait Claude Bernard. C'est pourquoi, lorsque Cannon invente en 1926 le mot « homéostasie », qui définit cette capacité de l'organisme à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes extérieures, il choisit le préfixe d'origine grecque *homoios* (« semblable ») et non *homo* (« le même ») pour souligner l'aspect dynamique de l'adaptation [1]. Par exemple, notre organisme, pour maintenir constante sa température interne à 37 °C, ajuste sans cesse la composition du milieu intérieur en modulant notamment ses calories ou sa quantité d'eau.

Réponses biologiques. Mais face à un danger, une menace, l'organisme dispose-t-il d'un mécanisme biologique spécifique lui permettant de se mobiliser pour se défendre ? C'est Hans Selye, physiologiste canadien d'origine autrichienne, contemporain de Cannon, qui, le premier, remarque au cours d'études menées

L'essentiel

> HANS SELYE, physiologiste canadien, est, dans les années 1930, le pionnier de la recherche scientifique sur le stress.

> LES GLUCOCORTICOÏDES ET L'ADRÉNALINE sont les deux familles d'hormones impliquées dans le mécanisme d'adaptation au danger déclenché par le stress.

> UNE STIMULATION RÉPÉTÉE de ce mécanisme, ou une dérégulation des systèmes d'analyse ou d'autorégulation, peut devenir délétère pour la santé physique et mentale.

Le héros de *La Mort aux trousses* a de quoi être stressé ! S'il ne mobilise pas toutes ses ressources, des hormones au système nerveux sympathique, il risque fort de succomber à l'attaque de l'avion. © MGM/ THE KOBAL COLLECTION

dans les années 1930 à l'université de médecine de Montréal, que l'organisme réagit par une double réponse [2].

La première réponse correspond à une stimulation réflexe du cœur et des poumons par le système nerveux sympathique. Ce système nerveux contrôle un grand nombre d'activités inconscientes de l'organisme comme le battement cardiaque ou la contraction des muscles lisses situés dans les poumons, la vessie, les parois vasculaires. Il relie le cerveau à ces organes en passant par la moelle épinière. Et il les stimule en produisant au niveau des terminaisons neuronales de l'adrénaline, hormone impliquée dans l'accélération cardiaque, la pression artérielle et l'augmentation du volume des bronches.

La deuxième réponse correspond à une cascade de stimulations hormonales, que Selye nomme « l'axe corticotrope ». Elle débute dans le cerveau, plus précisément dans l'hypothalamus. Ce dernier sécrète des hormones qui activent l'hypophyse. Cette glande cérébrale délivre alors une autre famille d'hormones dans le sang. En circulant dans l'organisme, celles-ci incitent ensuite les surrénales, glandes placées au-dessus des reins, à produire des glucocorticoïdes et, à nouveau, de l'adrénaline. Les glucocorticoïdes ont la propriété de libérer les sucres et les acides gras stockés par les muscles, le tissu adipeux et le foie. Ces sucres et ces acides gras peuvent alors servir de combustible à l'organisme pour qu'il réagisse au stress. Pour Hans Selye, cette seconde réponse, qui correspond à l'activation de « l'axe corticotrope », se déclenche d'elle-même dès que l'homéostasie est perturbée. Selon lui, elle serait non spécifique, identique en toutes situations de stress, quelle que soit leur intensité. Peu importe que l'agent stressant soit d'origine physique ou psychique, interne ou externe, objectif ou subjectif, la seconde réponse serait stéréotypée.

La capacité à se surpasser. En outre, Selye met à jour les mécanismes de rétrocontrôle* des deux axes, sympathique et corticotrope. L'axe sympathique est inhibé par le nerf vague. Ce dernier permet notamment de ralentir la fréquence cardiaque. L'axe corticotrope est quant à lui freiné par les glucocorticoïdes. En effet, une fois sécrétés par les glandes surrénales, les glucocorticoïdes circulent dans le sang. Comme on l'a vu précédemment, ils favorisent la production d'énergie. Mais, lorsqu'ils arrivent dans le cerveau, notamment au niveau de l'hypothalamus qui dispose de récepteurs spécifiques, ils inhibent la stimulation de ce centre cérébral qui commande l'axe corticotrope. Ainsi, les glucocorticoïdes stoppent la >>>

* **LE RÉTRO-CONTRÔLE** est un mécanisme naturel de régulation du système hormonal par les hormones elles-mêmes.

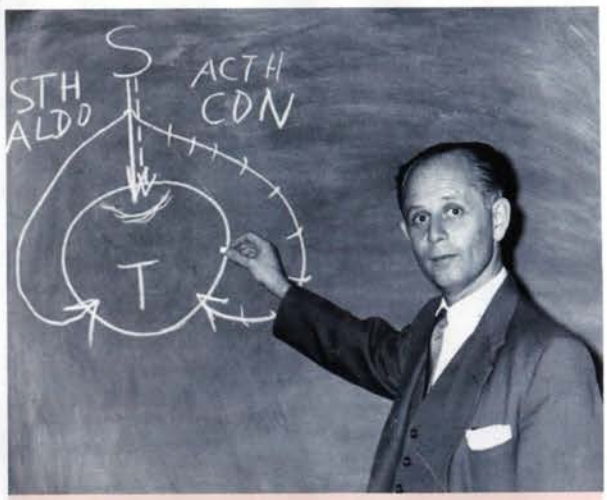
Un mécanisme d'adaptation au danger

>>> cascade hormonale qui aboutissait à leur production par les surrénales. Grâce à ce système, le « milieu intérieur », pour reprendre l'expression de Claude Bernard, retrouve son équilibre initial. Ainsi, les mécanismes du stress sont un stimulant qui permet à l'être humain de s'adapter aux dangers de son environnement et même, dans certains cas, de se surpasser, puis de retrouver son état normal.

Lutter jusqu'à la mort. À partir d'expériences sur les souris, Hans Selye distingue trois phases de stress. La première est l'alarme. L'organisme mobilise ses défenses pour faire face à l'agression. Cela se traduit par l'activation du système nerveux sympathique et de l'axe corticotrope, qui déclenche une réaction immédiate : le combat ou la fuite, pour lesquels force musculaire et réflexes sont temporairement augmentés.

La deuxième phase est la résistance. L'organisme s'adapte à l'agent agresseur. Cela correspond à une activation soutenue de l'axe corticotrope. Durant cette phase, les défenses de l'organisme sont augmentées vis-à-vis de l'agent stresseur en cause, mais diminuées vis-à-vis d'autres agressions. Par exemple, en cas d'agression physique, le corps mobilise les muscles, le cœur et les poumons, mais diminue les mécanismes de défense immunitaire.

La troisième phase est l'épuisement. Il survient quand toute l'énergie d'adaptation a été dépensée. Les rythmes cardiaque et respiratoire ralentissent, les muscles se relâchent. Au cours de ses expériences sur les souris, Selye montre que l'épuisement peut aller jusqu'au décès. Le phénomène de stress, au départ salvateur, peut devenir dangereux lorsque la quantité de demandes dépasse la capacité de réponses du sujet. Selye parle alors de stress négatif et de stress positif.



Dès les années 1930, Hans Selye étudie la réaction au stress, dont il distingue trois phases : alarme, résistance et épuisement.

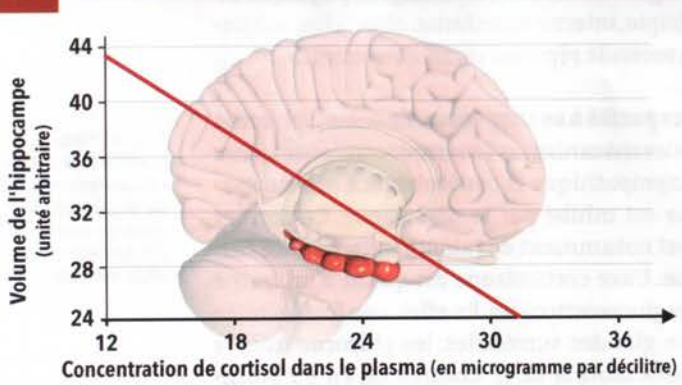
John Wayne Mason, médecin à l'Institut de recherche Walter de l'armée américaine, est un des continuateurs de l'œuvre de Selye. Il affine ses théories sur « l'axe corticotrope ». Il conduit notamment une expérience de stress physique sur deux groupes de singes en les privant de nourriture pendant plusieurs jours. Dans le premier groupe, les singes sont isolés dans leur cage. Dans le second groupe, ils peuvent voir depuis leur cage d'autres congénères être nourris quotidiennement.

Bien que les deux groupes subissent le même stress physique dû à la faim, Mason constate que les animaux du second groupe sécrètent plus d'hormones de stress. Il démontre ainsi qu'un *stimulus* psychologique est tout aussi puissant qu'une menace physique et qu'il déclenche également une réponse de l'organisme. Cette expérience prouve en outre que la réponse au stress, due à l'axe corticotrope, peut être modulée, contrairement à ce que pensait Selye. Ainsi, la cascade hormonale mise en jeu dans l'axe corticotrope est une réponse personnalisée.

Dans les années 1980, les psychologues américains Richard Lazarus et Susan Folkman, de l'université de Californie, à Berkeley, développent les idées de Mason. Selon eux, c'est la perception de la situation qui module l'intensité de la réponse de l'axe corticotrope. En fait, ce qui est important pour une personne, ce n'est pas

© DIVISION GESTION DE DOCUMENT ET ARCHIVES, UNIV. DE MONTRÉAL. FONDS HANS SELYE (P0359) 1 FP07534

Fig.1 L'impact du cortisol sur l'hippocampe



LE VOLUME DE L'HIPPOCAMPE (en rouge), zone cérébrale qui traite la mémoire, diminue avec la concentration moyenne dans le sang de cortisol, hormone du stress. Cette observation a été réalisée chez des personnes atteintes du « syndrome de Cushing », dérèglement de la sécrétion de cortisol. Elle est extrapolable aux situations de stress prolongé.

SOURCE : M. STARKMAN *ET AL., BIOL. PSYCHIATRY, 32,* 756, 1992. © INFOGRAPHIE BRUNO BOURGEOIS

tant ce qui lui arrive que ce qu'elle pense qui lui arrive. Ce ne serait donc pas l'intensité du *stimulus* qui explique la réponse plus ou moins forte, mais l'évaluation de la situation par la personne concernée et la signification que cette personne donne au *stimulus* qui enclenchent ou non les mécanismes du stress.

Effets toxiques. Des expériences conduites chez l'homme corroborent cette théorie. Dans les années 2000, des chercheurs de l'Institut de recherche pour les sports olympiques, à Jyväskylä en Finlande, ont mesuré les concentrations d'hormones de stress chez des parachutistes novices et expérimentés [3]. La veille du saut, les novices avaient des niveaux d'hormones normaux, mais les instructeurs avaient des niveaux élevés. Le jour du saut, les niveaux d'hormones des débutants étaient élevés alors que ceux des expérimentés étaient normaux. Les chercheurs ont alors conclu que, vingt-quatre heures avant le saut, les instructeurs anticipaient et qu'ils sécrétaient plus d'hormones parce qu'ils savaient à quoi s'attendre. Mais le jour du saut, la nouveauté et l'imprévisibilité de la situation ont stimulé la sécrétion d'hormones de stress chez les débutants, mais pas chez les instructeurs car ils étaient déjà préparés.

Avec ce type d'expérience, les biologistes ont montré l'importance des mécanismes cognitifs dans le déclenchement du stress, et de son intensité. Aujourd'hui, les spécialistes du stress, comme Sonia Lupien, ont établi que les mécanismes du stress débutent dans le cerveau par des échanges entre le cortex préfrontal, lieu d'analyse des informations qui proviennent des cinq sens, entre l'hippocampe (centre de gestion de la mémoire) et l'amygdale (centre des émotions). Ainsi, selon les caractéristiques propres à chaque individu, et liées à sa génétique et à son histoire personnelle, l'appréciation d'un stress et le retentissement qu'il aura peuvent fortement varier.

En outre, une stimulation répétée de ces mécanismes ou une dérégulation des systèmes d'analyse ou de rétrocontrôle peut devenir néfaste pour la santé physique et mentale. En effet, plusieurs études ont mis en évidence qu'une libération prolongée de glucocorticoïdes dans le cerveau a des effets toxiques [4] [Fig. 1]. Par exemple, chez des anciens combattants souffrant de syndrome post-traumatique, il a été montré qu'une concentration élevée de glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe est associée à une atrophie de cette partie du cerveau (lire « Le paradoxe de la mémoire post-traumatique », p. 34). Par ailleurs, des liens puissants ont été établis entre les glucocorticoïdes et la dépression, les comportements addictifs, ou encore les troubles du sommeil. L'activation de l'axe corticotrope, qui est au départ une réponse adaptative, se transforme alors en un mécanisme néfaste.

En outre, l'hypersécrétion de glucocorticoïdes et d'adrénaline dans tout l'organisme, liée au stress chronique, peut perturber le métabolisme. Cela contribue à plusieurs symptômes comme l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline pouvant évoluer vers un diabète, l'hypertension artérielle. L'ensemble de ces perturbations représente un facteur de risque pour le système cardiovasculaire.

À ces phénomènes s'ajoute le fait que lorsque les mécanismes du stress sont activés, le système de défense immunitaire est démobilisé. Les personnes soumises à un stress chronique sont donc plus vulnérables aux virus et aux bactéries pathogènes. Le stress, qui est initialement un cercle vertueux pour permettre à l'homme de s'adapter, devient alors un cycle infernal. ■

[1] J. W. Cannon, *Ann. Intern. Med., 9,* 1453, 1936.
[2] H. Selye, *Nature, 138,* 32, 1936.
[3] E. Hynynen *et al., Aviat. Space Environ. Med., 80,* 976, 2009.
[4] R. M. Sapolsky, *Science, 273,* 749, 1996.

La méditation, antidote à l'anxiété

La méditation de pleine conscience est à la mode. D'origine bouddhiste, elle apprend, par la concentration sur la respiration et le relâchement corporel, à développer une présence non réactive aux émotions et aux pensées. Or on sait que lorsqu'une personne se laisse envahir par des pensées répétitives et des émotions trop fortes, cela traduit une réaction négative au stress. D'où l'hypothèse, émise notamment par l'équipe de Richard Davidson, de l'université du Wisconsin-Madison aux États-Unis, que la méditation aiderait à gérer le stress.

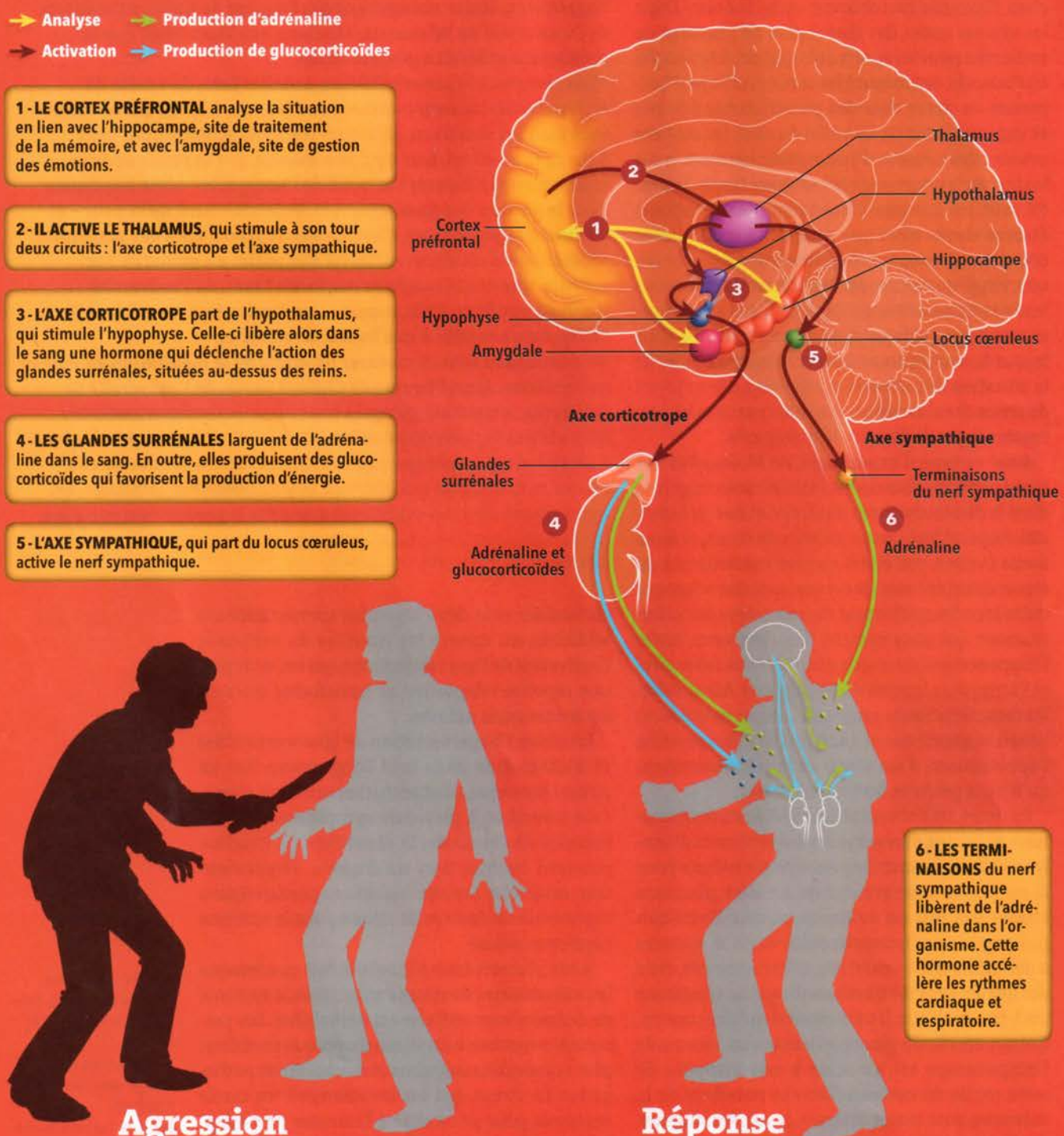
Mais comment le prouver ? Selon Antoine Lutz, du centre de recherche sur les neurosciences de l'Inserm, à Lyon, qui collabore avec Richard Davidson, plusieurs résultats scientifiques vont dans ce sens. Ainsi, leur équipe a montré que la pratique de la méditation fait baisser l'activité de l'amygdale – zone impliquée dans la gestion des émotions et le déclenchement de la peur – et diminuer la production d'hormones du stress, chez des personnes confrontées à un stress social tel que parler en public [1]. Par ailleurs, une étude conduite par Sarah Lazar, de l'université Harvard aux États-Unis, montre une diminution du volume de l'amygdale associée à une baisse du stress [2].

On commence aussi à mesurer les effets de la méditation au niveau moléculaire. Ainsi l'équipe de Clifford Saron, de l'université de Californie, a constaté qu'après trois mois de pratique intensive, des méditants présentent une meilleure résistance psychologique à un stress qu'un groupe non entraîné. Enfin, la production de télomérase, enzyme qui prévient le vieillissement cellulaire, est plus intense chez ces méditants que dans le groupe non entraîné.

[1] A.Lutz *et al., Journal of Neuroscience, 29,* 13, 2009.
[2] B.Hölzel *et al., Psychiatry Res., 191,* 36, 2011.

2 • La mobilisation des

Lorsqu'une personne est agressée, le cerveau déclenche l'alerte dans l'or par la production d'hormones comme les glucocorticoïdes et l'adrénaline.



1 - LE CORTEX PRÉFRONTAL analyse la situation en lien avec l'hippocampe, site de traitement de la mémoire, et avec l'amygdale, site de gestion des émotions.

2 - IL ACTIVE LE THALAMUS, qui stimule à son tour deux circuits : l'axe corticotrope et l'axe sympathique.

3 - L'AXE CORTICOTROPE part de l'hypothalamus, qui stimule l'hypophyse. Celle-ci libère alors dans le sang une hormone qui déclenche l'action des glandes surrénales, situées au-dessus des reins.

4 - LES GLANDES SURRÉNALES larguent de l'adrénaline dans le sang. En outre, elles produisent des glucocorticoïdes qui favorisent la production d'énergie.

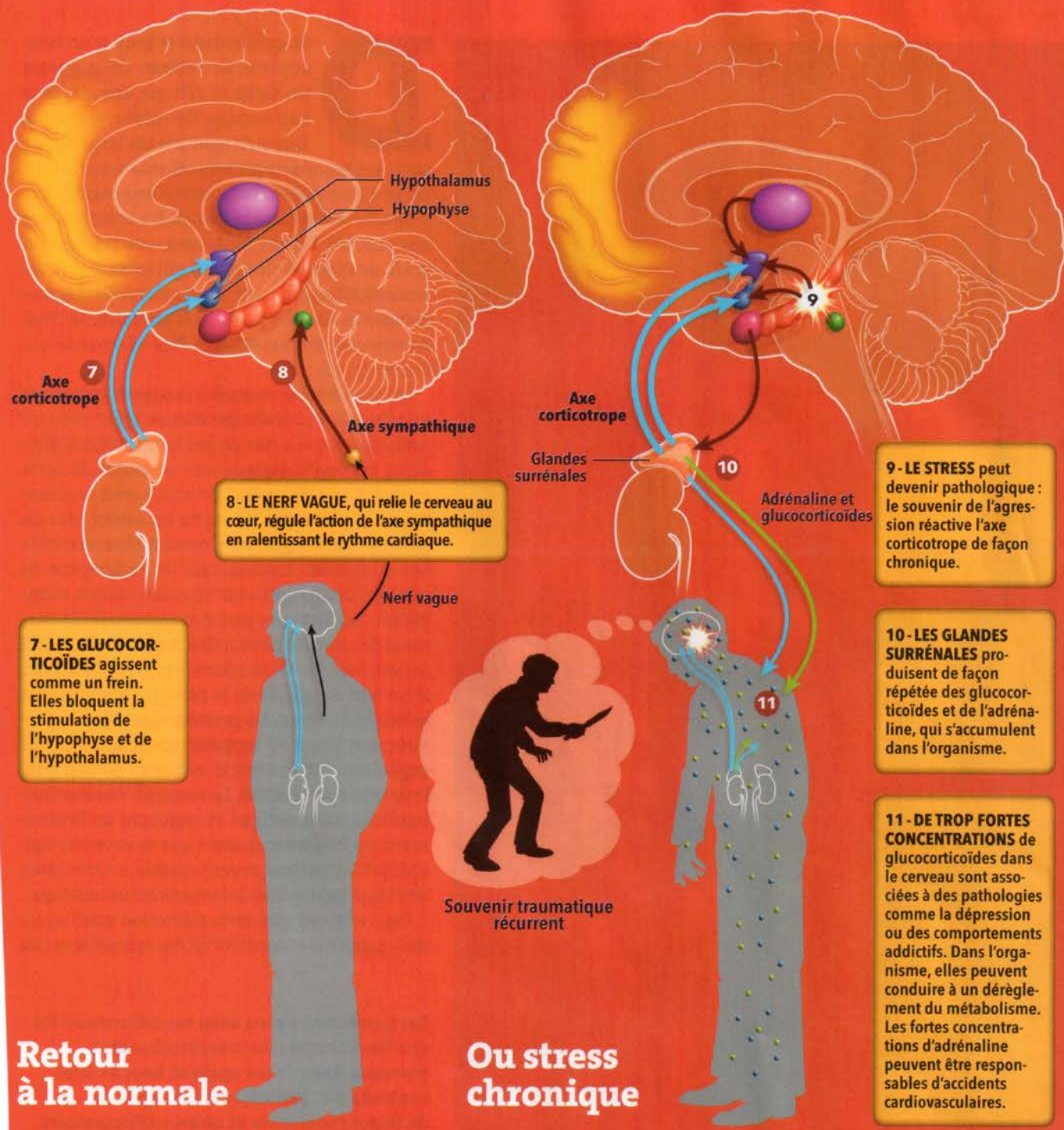
5 - L'AXE SYMPATHIQUE, qui part du locus cœruleus, active le nerf sympathique.

6 - LES TERMINAISONS du nerf sympathique libèrent de l'adrénaline dans l'organisme. Cette hormone accélère les rythmes cardiaque et respiratoire.

hormones

TEXTE : MATHIAS GERMAIN
INFOGRAPHIE : SYLVIE DESSERT

ganisme pour le préparer à la lutte, ou à la fuite. Cette mobilisation passe
Mais une concentration trop forte de ces hormones peut être néfaste.



3 • Le paradoxe de la mé

On parvient aujourd'hui à étudier ce qui se passe dans le cerveau de souris ayant développé une mémoire traumatique. À l'horizon : les premiers marqueurs biologiques de cette pathologie psychiatrique.

Dès qu'il entend le bruit d'un hélicoptère, ce vétéran de la guerre du Golfe se réfugie, apeuré, sous son bureau. De même, à chaque fois qu'il aperçoit un large sac de sport, cet homme se jette au sol, mains sur la tête, car cela lui rappelle l'explosion d'une bombe, lors d'un attentat terroriste auquel il a assisté douze ans plus tôt. De tels flash-back, suscités par un bruit, un objet ou une odeur qui évoque un événement effrayant, sont aussi incontrôlables que récurrents chez les personnes atteintes de l'état de stress post-traumatique (lire « La parole qui libère », p. 36).

De nombreuses données cliniques indiquent que de 25 % à 50 % des personnes ayant vécu un événement qui a mis en jeu leur intégrité physique ou psychologique sont atteintes de cette maladie appelée « état de stress post-traumatique » [1]. Bien que les sujets ne soient plus en situation de danger, des éléments plus ou moins liés à l'épisode traumatique les replongent au cœur du drame qu'ils ont vécu des années auparavant. Les victimes revivent alors tout l'événement de manière quasi hallucinatoire comme s'il se déroulait à nouveau dans le présent. Pourtant, si on leur demande de le raconter en précisant le lieu, le moment, les personnages, elles ne parviennent pas à se rappeler consciemment ni explicitement de tout le contexte dans lequel le drame s'est déroulé. Le souvenir émotionnel, implicite, automatique et récurrent de l'événement est très intense alors que le souvenir épisodique*, conscient et verbalisable, est très ténu. Voilà tout le paradoxe de la mémoire traumatique.

On a observé que cette altération qualitative de la mémoire est en fait l'un des symptômes clés

Les personnes ayant vécu un événement tel que les attentats du 11 septembre 2001 peuvent, des années après et hors de tout contexte dangereux, revivre l'épisode de façon récurrente et quasi hallucinatoire.

© AMY SANCETTA/ AP PHOTO / SIPA

moire post-traumatique

de l'état de stress post-traumatique. Certains éléments particulièrement saillants ont capté toute l'attention consciente du sujet au moment du drame, ce qui a créé une hypermnésie pour ces éléments et une amnésie concernant l'ensemble du contexte dans lequel il s'est déroulé. Or, on estime aujourd'hui que c'est cette amnésie qui, paradoxalement, contribuerait largement à l'expression de flash-back dans les situations neutres.

En effet, plusieurs études cliniques ont conduit à formuler l'hypothèse suivante : le refoulement du souvenir conscient de l'événement insupportable empêcherait tout travail sur cet événement, c'est-à-dire toute la verbalisation nécessaire pour replacer le traumatisme dans son contexte. Et cela bloquerait l'intégration du souvenir traumatique au système de mémoire consciente du sujet. Un cercle vicieux s'instaurerait alors. Le rappel conscient étant initialement vécu comme insupportable, il serait, par souci de protection à court terme, assez automatiquement et systématiquement évité. De ce fait, le souvenir « pathologique » du trauma n'aurait aucune chance d'être transformé en souvenir, certes pénible, mais néanmoins épisodique et donc « normal » [2]. Il perdurerait donc sous forme de rappels intrusifs : les flash-back.

Hypermnésie et amnésie. Au-delà de cette hypothèse psychologique sur l'enracinement du trouble, que connaît-on de ses bases neurobiologiques ? En fait, en dépit d'un tableau clinique précis, elles sont très peu décrites. En effet, on ne peut, pour des raisons éthiques, réaliser des manipulations expérimentales dans le cerveau humain pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent la maladie. On doit donc recourir à des modèles animaux. Mais encore faut-il que ces derniers miment le plus exactement possible la pathologie psychiatrique constatée chez l'homme.

Or, jusqu'à présent, la plupart des modèles animaux se focalisaient presque exclusivement sur l'hypermnésie vis-à-vis d'un élément de l'événement traumatique. Et l'on n'avait pas essayé de reproduire le caractère paradoxal de la mémoire traumatique, à savoir la coexistence d'une hypermnésie et d'une amnésie à l'égard du traumatisme. Comblant cette lacune, notre équipe a récemment mis au point un modèle animal qui imite ce caractère paradoxal [3]. Pour cela, nous avons d'abord conditionné des souris en leur apprenant à avoir peur d'un environnement particulier, – une cage différente de leur cage habituelle – par la présentation de chocs électriques d'intensité modérée dans cet environnement. Puis, un groupe de souris a reçu une injection de glucocorticoïdes* dans l'hippocampe, ce qui crée un état de stress plus intense, donc traumatique. De son côté, le groupe qui servait de contrôle a reçu une injection de solution saline.

Le lendemain, ce groupe contrôle avait une mémoire normale : les souris exprimaient une réaction de peur uniquement lorsqu'elles étaient à nouveau exposées au contexte dans lequel elles avaient reçu les chocs électriques la veille. Au contraire, les animaux ayant reçu l'injection de glucocorticoïdes présentaient, eux, une mémoire de type post-traumatique. Ils n'avaient presque pas peur du contexte associé aux chocs électriques ; en revanche, ils manifestaient une forte crainte envers un élément saillant – par exemple, un son – qui était présent pendant le conditionnement, mais de manière aléatoire par rapport à l'arrivée des chocs électriques. Ces animaux avaient en fait sélectionné le son au lieu du contexte comme prédicteur de la menace [3]. Avec cette expérience, nous avons réussi à montrer que la souris peut, comme l'homme, développer un souvenir post-traumatique d'un épisode de stress intense [Fig. 1].

En outre, nos derniers travaux indiquent que cette déformation du souvenir persiste plusieurs semaines chez la souris. Elle est donc bien >>>

PAR **Aline Desmedt,**
maître de conférences au neurocentre Magendie-Inserm et à l'université de Bordeaux. Elle a reçu le Prix *La Recherche* 2013.
© D.R.

*UN SOUVENIR ÉPISODIQUE est la représentation consciente et explicite d'un événement vécu dans le passé.

*LES GLUCOCORTICOÏDES sont les principales hormones libérées dans la circulation sanguine en réaction à une stimulation stressante.

L'essentiel

> LES VICTIMES DE STRESS post-traumatique présentent une hypermnésie pour un détail de l'événement dramatique qu'elles ont vécu et une amnésie pour le contexte de l'événement.

> UNE SURACTIVITÉ DE L'AMYGDALE, siège cérébral des émotions, inhiberait l'activité de l'hippocampe, carrefour de la mémoire, au moment de l'événement.

> CETTE HYPOTHÈSE EST TESTÉE avec un modèle animal de souris présentant cette mémoire paradoxale liée au stress post-traumatique.

Le paradoxe de la mémoire post-traumatique

>>> comparable à la mémoire durablement altérée observée chez les patients atteints d'un état de stress post-traumatique. Avec ce modèle, notre équipe dispose désormais d'un précieux outil expérimental pour identifier des causes neurobiologiques encore méconnues de la pathologie. Nous tentons actuellement de trouver des marqueurs biologiques de l'état de stress post-traumatique, qui permettraient d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques pour traiter cette pathologie, que l'on ne sait pas soigner efficacement aujourd'hui. Pour cela, il nous faut explorer plus à fond ce qui se produit dans le cerveau de nos souris.

Déficit d'activation cérébrale. Chez l'homme, des études d'imagerie cérébrale ont montré une altération de l'activité cérébrale dans deux zones impliquées dans la maladie : l'amygdale, qui joue un rôle central dans la mémoire émotionnelle, et l'hippocampe, qui est nécessaire à la mémoire déclarative, épisodique. Les patients présentent à la fois une activité accrue dans l'amygdale et diminuée dans l'hippocampe par rapport à des personnes ayant vécu un épisode traumatique mais n'ayant pas développé de trouble. L'idée qui fait consensus est la suivante : la suractivité de l'amygdale sous-tendrait l'hypermnésie vis-à-vis de certains éléments saillants du traumatisme ainsi que les flash-back, tandis que la sous-activité de l'hippocampe serait responsable de l'amnésie vis-à-vis du contexte traumatique [4].

Avec notre modèle animal, en comparant des souris atteintes de stress post-traumatique à un groupe contrôle, nous avons vérifié que nous retrouvions bien une sous-activation de l'hippocampe et une suractivation de l'amygdale comme chez l'homme [Fig. 2]. Nous pouvons donc utiliser ce modèle pour explorer plus avant les mécanismes cérébraux de cette pathologie psychiatrique, depuis les dysfonctionnements systémiques jusqu'aux mécanismes cellulaires et moléculaires.

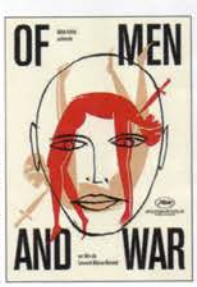
Sur le plan systémique, Barry Layton, de l'université Case Western Reserve de Cleveland, aux États-Unis, et Robert Krikorian, de l'université de Cincinnati, également aux États-Unis, ont proposé en 2002 une nouvelle hypothèse [5]. Dans des situations de stress modéré, on savait déjà que l'amygdale stimule l'hippocampe, favorisant ainsi la mémorisation de la situation vécue. Sur ces bases, les deux chercheurs ont émis l'idée que, dans des situations de stress intense, l'hyperactivité de l'amygdale inhiberait au contraire l'hippocampe. Nous testons actuellement ce lien de cause à effet dans notre modèle animal.

Nous nous intéressons aussi à ce qui se produit au niveau cellulaire. On sait que chez l'animal, un stress ou une exposition aux glucocorticoïdes peut induire une perte de neurones adultes, réduire la neurogenèse – l'apparition de nouveaux neurones –, altérer la structure des synapses et induire un déficit de potentialisation à long terme* de la

*LA POTENTIALISATION À LONG TERME est un accroissement durable de la transmission synaptique.

La parole qui libère

Aux États-Unis, près d'un million de vétérans des récentes guerres d'Irak et d'Afghanistan souffriraient de l'état de stress post-traumatique. Lorsqu'ils sont revenus du front, la plupart d'entre eux ont été examinés par un psychiatre, qui n'a rien remarqué. Pourtant, ils ne sont plus comme avant. La guerre resurgit à travers des cauchemars et de violentes crises d'angoisse. Un bruit peut suffire à déclencher un accès de panique. On dénombre des vagues de suicide, des implications dans des affaires violentes, voire des tueries collectives. Il existe cependant un espoir de traitement.



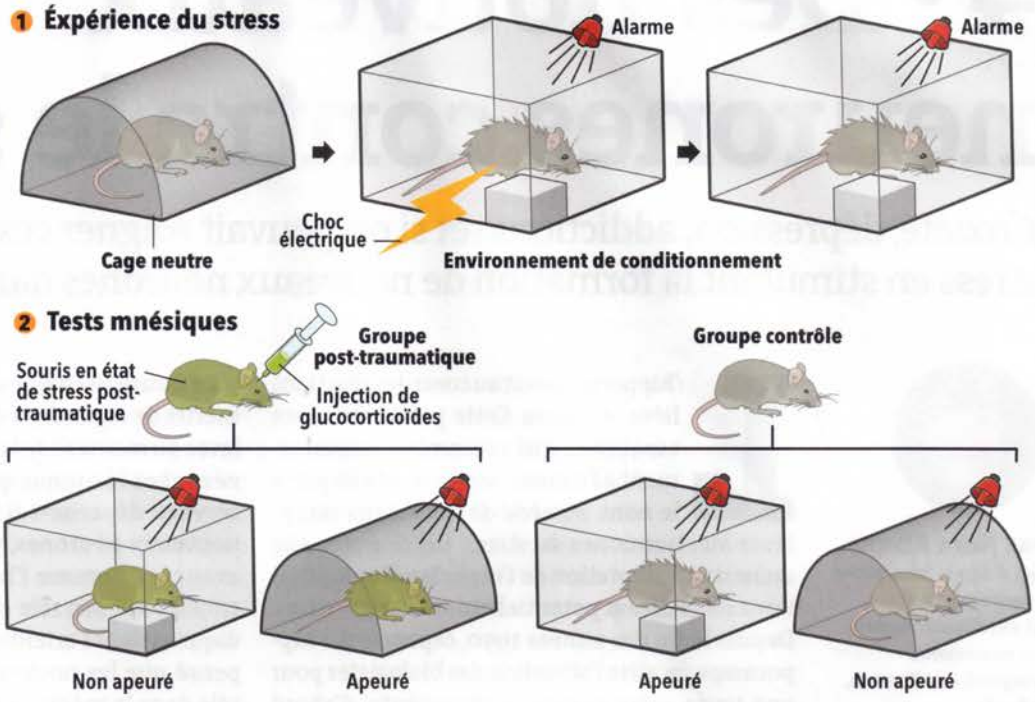
© WHY NOT PRODUCTIONS

C'est ce que montre le documentaire *Of Men and War*, sorti en salle en 2014 et réalisé par le Français Laurent Bécue-Renard. Ce dernier a posé sa caméra pendant quatorze mois au Pathway Home, centre de traitement californien fondé par Fred Gusman, thérapeute américain, lui-même vétéran de la guerre du Vietnam.

Laurent Bécue-Renard a filmé leurs séances de thérapie de groupe et les protagonistes ont oublié la caméra. Le principe de la thérapie ? Les vétérans doivent essayer de raconter pour la première fois, à voix haute et devant les autres, l'expérience qu'ils ont vécue au front. Car c'est seulement en verbalisant de manière consciente leurs souvenirs dramatiques et refoulés qu'ils pourront en faire des souvenirs normaux et se reconstruire.
La caméra a, semble-t-il, joué un rôle non négligeable dans leur motivation à s'engager dans un processus de guérison. Car, d'une certaine manière, en participant à ce film d'une sensibilité exceptionnelle, ils participent aussi, consciemment ou non, à une sensibilisation des spectateurs civils aux ravages psychologiques de la guerre. M.-L. T.

Fig.1 Modèle animal du stress post-traumatique

DEUX ÉTAPES sont nécessaires pour placer des souris dans un état de stress post-traumatique. 1) Des souris habituées à une cage neutre sont placées dans un environnement de conditionnement, où elles reçoivent un choc électrique : elles sont stressées. Le même environnement provoque ensuite le même stress sans choc électrique. 2) Des souris reçoivent une injection de glucocorticoïdes, hormones du stress. Elles n'ont plus peur de l'environnement de conditionnement mais elles ont peur lorsqu'elles sont réexposées à l'alarme, présentée dans la cage neutre. Le groupe contrôle réagit à l'inverse.



© INFOGRAPHIE BRUNO BOURGEOIS

transmission synaptique dans l'hippocampe [6]. Un tel déficit de la plasticité cérébrale pourrait être responsable de l'altération de la mémoire épisodique observée dans l'état de stress post-traumatique. Nous cherchons donc à montrer dans quelle mesure des altérations particulières de cette plasticité cellulaire et synaptique de l'hippocampe pourraient contribuer au développement spécifique de la maladie.

Certains de nos résultats très récents obtenus en collaboration avec Muriel Koehl et Nora Abrous, du neurocentre Magendie, à Bordeaux, indiquent déjà que, comparée à une mémoire émotionnelle normale, une mémoire traumatique est associée à une atrophie neuronale dans l'hippocampe, et ce vingt-quatre heures après l'épisode de stress, chez la souris. Nous cherchons aussi à vérifier si la mémoire traumatique est bien associée, comme nous le postulons, à un déficit de neurogenèse et de plasticité synaptique dans l'hippocampe (lire « Des nouveaux neurones contre le stress », p. 38).

Modifications épigénétiques. Au niveau moléculaire, des mécanismes dits « épigénétiques » favorisent ou, au contraire, répriment l'expression de gènes en fonction des expériences vécues par les sujets. Par exemple, au cours d'un apprentissage, certaines modifications de molécules appelées « histones » contribuent à l'expression de gènes impliqués dans la plasticité neuronale en promouvant la lecture de notre ADN et donc la production de certaines protéines. Ce mécanisme permet la consolidation de nos souvenirs et la formation d'une mémoire à long terme. D'autres modifications de ces histones, par exemple induites par un stress, vont bloquer l'expression de ces gènes en réprimant la lecture de l'ADN. Un déficit de mémoire peut en résulter.

Mais que se passe-t-il dans le cas de l'état de stress post-traumatique ? Les travaux que nous avons menés avec Nicole Mons, de l'institut de neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine, font apparaître que, comparée à une mémoire émotionnelle normale, la mémoire traumatique est associée à des modifications de certaines histones, lesquelles sont connues pour réprimer des phénomènes de plasticité dans l'hippocampe et les favoriser dans l'amygdale.

Ce résultat pourrait avoir des implications thérapeutiques fondamentales pour le stress post-traumatique. En effet, en injectant des molécules capables de modifier ces histones, on pourrait stimuler la plasticité neuronale dans l'hippocampe et réduire cette plasticité dans l'amygdale. Cela pourrait restaurer une mémoire émotionnelle normale ou prévenir le développement d'une mémoire traumatique juste après un stress extrême. Nous évaluons actuellement cette hypothèse afin de mettre au point une méthode pharmacologique pour traiter cette pathologie. ■

[1] DSM-5, *American Pychiatric publishing*, 2013.
[2] C.R. Brewin *et al.*, *Clin. Psy. Rev., 23*, 339, 2003.
[3] N. Kaouane *et al.*, *Science, 335*, 1510, 2012.
[4] B.M. Elzinga *et al.*, *J. Affect Disorder, 70*, 1, 2002.
[5] B. Layton *et al.*, *J. Neuropsy Clin. Neurosci., 14*, 254, 2002.
[6] R. Sapolsky, *Science, 749*, 1996.

4 • Des nouveaux neurones contre le stress

Anxiété, dépression, addictions : et si on pouvait soigner ces maladies du stress en stimulant la formation de nouveaux neurones dans le cerveau ?

PAR **Nora Abrous,**
qui dirige le laboratoire « neurogenèse et physiopathologie » du neurocentre Magendie de l'Inserm, à Bordeaux.

ET **Muriel Koehl,**
chargée de recherche à l'Inserm, Bordeaux.

L'hippocampe est au cœur des réactions liées au stress. Cette petite structure cérébrale, qui ressemble curieusement à l'animal marin dont elle porte le nom, possède de nombreux récepteurs aux hormones du stress. Grâce à eux, elle orchestre l'adaptation de l'organisme aux situations nouvelles et potentiellement dangereuses. Depuis la fin des années 1990, cependant, l'hippocampe focalise l'attention des biologistes pour une toute autre raison : la découverte, d'abord chez l'animal puis chez l'homme, qu'il est le siège d'une activité jugée jusqu'ici invraisemblable, la neurogenèse, c'est-à-dire la naissance de nouveaux neurones tout au long de la vie (lire « La neurogenèse dure toute la vie », p. 39).

De cette découverte est née l'idée qu'il y aurait peut-être un lien entre le traitement du stress par l'hippocampe et la plasticité neuronale due à la neurogenèse. Aujourd'hui, les premières investigations confirment que le stress affecte la neurogenèse et que ce mécanisme sous-tendrait l'émergence de nombreuses pathologies liées aux émotions – comme l'anxiété, la dépression et les addictions – ou à la mémorisation, tels les troubles de la mémoire spatiale. Réciproquement, on peut se demander si agir sur la neurogenèse permettrait de traiter des pathologies liées au stress.

L'essentiel

> LA CORTICOSTÉRONE, l'une des hormones du stress, inhibe la production de nouveaux neurones dans le cerveau.

> CETTE BAISSE DE NEUROGENÈSE provoque des troubles de l'anxiété chez le rat.

> ON A RÉUSSI À RÉTABLIR une neurogenèse normale chez des rats nés anxieux parce que leur mère avait été stressée avant leur naissance, pendant la gestation.

Ce nouveau champ de recherche pourrait permettre de répondre à une question qui a été soulevée au moment de la découverte de la neurogenèse chez l'homme : pour quelle fonction notre cerveau dépense-t-il tant d'énergie à créer de nouveaux neurones, y compris à des âges très avancés ? Comme l'hippocampe était surtout connu pour son rôle clé dans la mémoire épisodique et dans l'orientation spatiale, on a d'abord pensé que les nouveaux neurones jouaient un rôle dans la mémoire épisodique, celle qui nous permet de nous souvenir des épisodes vécus de notre vie. Depuis dix ans, de nombreux travaux chez le rongeur ont d'ailleurs confirmé cette hypothèse : les nouveaux neurones s'intègrent aux réseaux préexistants et participent bien à l'élaboration de traces mnésiques.

Mais la neurogenèse pouvait aussi être perturbée par la réponse au stress, qui constitue une autre forme d'adaptation à notre environnement et une autre spécialité de l'hippocampe.

Dérégulation hormonale. Hélas, l'imagerie médicale n'est pas encore assez précise pour observer l'apparition de nouveaux neurones chez un homme vivant. Ceux-ci ne peuvent être identifiés que par des analyses anatomiques de cerveau *post mortem*. Seules des études sur l'animal permettent donc d'explorer les liens entre stress et neurogenèse. Plusieurs modèles expérimentaux ont été mis au point pour étudier l'impact du stress, qu'il soit physique ou psychologique, aigu ou chronique : exposer l'animal à l'odeur d'un prédateur, l'isoler, lui appliquer des chocs électriques, restreindre ses mouvements. En répétant l'opération de manière imprévisible, on soumet l'animal à un stress chronique, qui provoque des symptômes similaires à ceux observés dans de nombreuses pathologies humaines liées au stress.

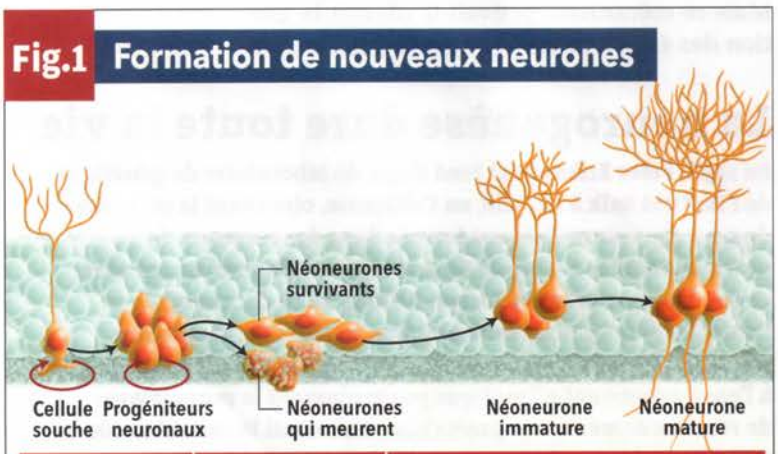
Ces modèles animaux ont permis à Elisabeth Gould de mener des études pionnières sur la rela-

Des nouveaux neurones contre le stress

>>> des maladies ? La première pathologie étudiée fut la dépression, en raison d'une abondante littérature liant stress, dépression et hippocampe. Dans les cas de dépression majeure, on constate en effet une dérégulation dans la production des hormones du stress (notamment la corticostérone) et une atrophie de l'hippocampe. Les premiers travaux ont été menés chez l'animal par le laboratoire de Ron Duman, de l'école de médecine l'université de Yale aux États-Unis, en 2000. Il a montré que les antidépresseurs et les thérapies par les électrochocs, qui améliorent l'humeur chez les patients, stimulent la naissance de nouveaux neurones dans l'hippocampe [2].

Deux ans plus tard, le laboratoire de René Hen, à l'université Columbia, aux États-Unis, fit la preuve que l'amélioration du comportement que l'on observe chez des individus stressés sous antidépresseurs dépend de cette production neuronale [3]. En 2011, à l'université de Tours, l'équipe de Catherine Belzung soulignait le rôle clé des nouveaux neurones dans le contrôle des hormones du stress chez les animaux stressés : les nouveaux neurones engendrés grâce à l'action des antidépresseurs rétablissent une régulation des hormones du stress et, à terme, normalisent les fonctions émotionnelles [4]. Toutes ces données, et bien d'autres, semblent indiquer que la neurogenèse joue un rôle clé dans l'action stabilisatrice des antidépresseurs.

Fig.1 Formation de nouveaux neurones



LES CELLULES SOUCHES (à gauche) situées dans l'hippocampe - zone du cerveau liée à la gestion du stress - se divisent en progéniteurs neuronaux. Ceux-ci se divisent et donnent naissance à des néoneurones dont seule une partie survit. Puis ces derniers s'intègrent progressivement au réseau de neurones existants.

© INFOGRAPHIE SYLVIE DESSERT

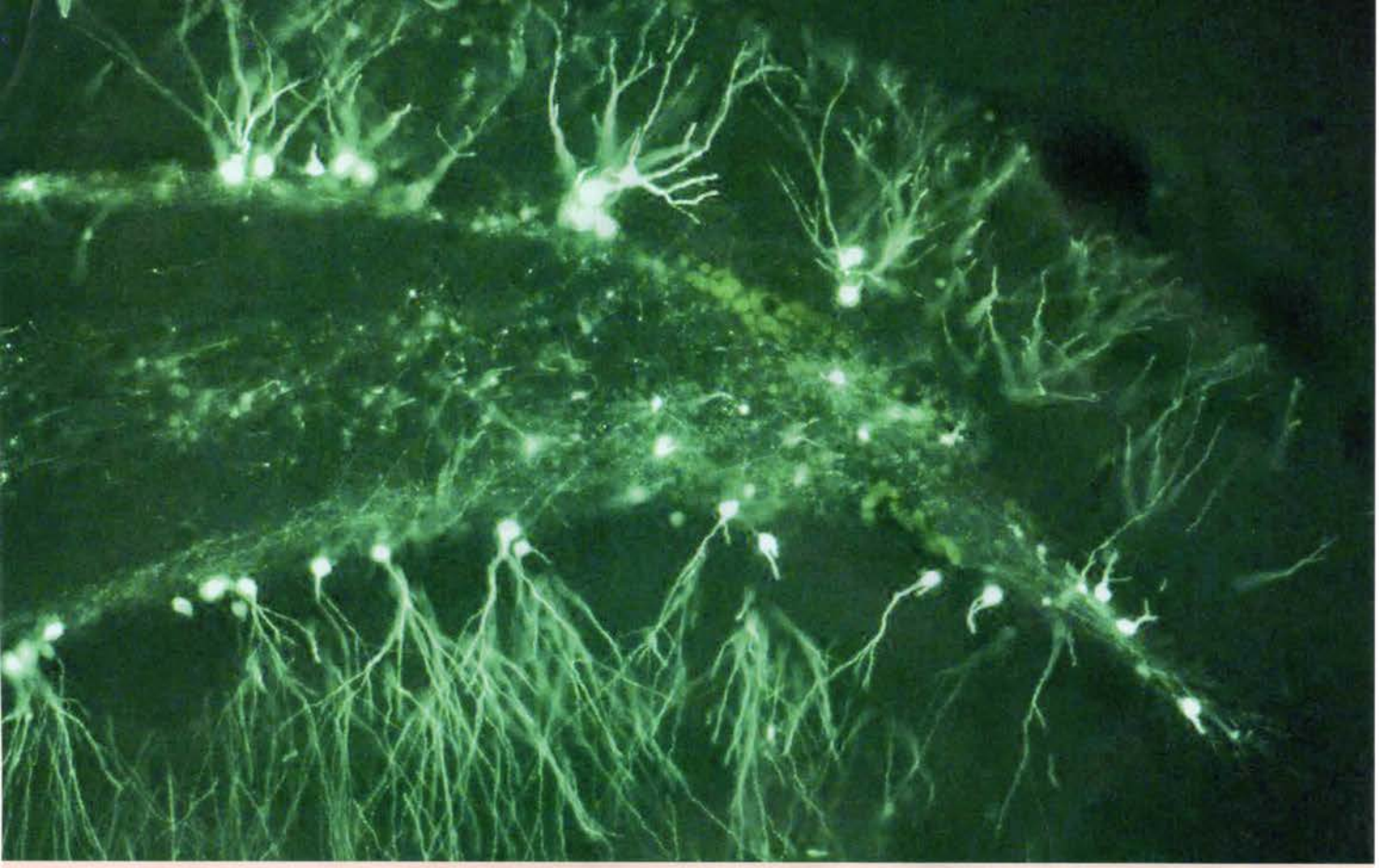
Bloquer la neurogenèse devrait donc provoquer des symptômes dépressifs. Depuis 2007, des dizaines de tentatives expérimentales ont été menées dans ce sens, en utilisant des animaux mutés, en irradiant les cellules souches à l'origine des nouveaux neurones ou en utilisant des molécules qui empêchent les divisions de ces cellules. Mais les résultats n'ont pas été convaincants : le comportement de ces animaux incapables de produire des nouveaux neurones évoque rarement la dépression. Le lien exact entre dépression et neurogenèse reste difficile à cerner.

Aggravation de l'anxiété. La dépression étant souvent associée à l'anxiété, nous avons de notre côté cherché à savoir si la baisse de neurogenèse joue un rôle dans les troubles de l'anxiété. L'anxiété se manifeste notamment par une accélération du rythme cardiaque et de la pression artérielle permettant d'augmenter l'afflux sanguin vers les muscles, et une diminution de la fonction des systèmes digestifs et immunitaires. C'est une réponse physiologique qui permet à l'individu de faire face à l'environnement et de s'adapter à un conflit ou à une menace. Mais cet état peut devenir pathologique quand les *stimuli* de l'environnement, *a priori* inoffensifs, sont perçus comme exagérément menaçants. C'est le cas dans les troubles d'anxiété généralisée, les phobies, les états de stress post-traumatique (lire « Le paradoxe de la mémoire post-traumatique », p. 34).

On mesure l'état d'anxiété d'un animal en observant la façon dont il se comporte face à un environnement qui peut lui paraître dangereux : va-t-il l'explorer ou l'éviter ? Par exemple, quand on place une souris dans un espace ouvert et illuminé, avec la possibilité de se cacher dans un cylindre sombre, elle se réfugie d'autant plus vite dans le cylindre qu'elle est anxieuse. Ce faisant, elle échappe à la menace que représente pour elle l'espace ouvert, où elle se sent à la merci d'éventuels prédateurs. Avec ce protocole, nous avons montré que des souris, chez lesquelles nous avions bloqué la neurogenèse, se montrent nettement plus anxieuses que la moyenne [5].

D'autres travaux de même nature sont venus, par la suite, confirmer qu'une production insuffisante de nouveaux neurones intervient dans l'apparition des troubles de l'anxiété. Cette faible neurogenèse priverait l'hippocampe des moyens d'analyser des informations correctement. Perçues de manière erronée comme anxiogènes, ces informations conduiraient à une réponse « émotionnellement » inappropriée.

© VINCENT PROTON/ NEUROGENESIS & PATHOPHYSIOLOGY/ INSERM 862



Des neurones sont produits dans le cerveau adulte de rats. Dans l'hippocampe, les nouveaux neurones (en vert clair) participent au traitement de l'information, émotionnelle ou spatiale. L'altération de cette plasticité structurale par des stress chroniques entraîne des troubles de la sphère émotionnelle et cognitive.

© VINCENT PROTON/ NEUROGENESIS & PATHOPHYSIOLOGY/ INSERM 862

tion entre stress et neurogenèse dans le laboratoire de Bruce McEwen, à l'université Rockfeller de New York [1]. Elle montra dès 1992 que l'hormone du stress, la corticostérone, inhibe la production de nouveaux neurones chez le rat.

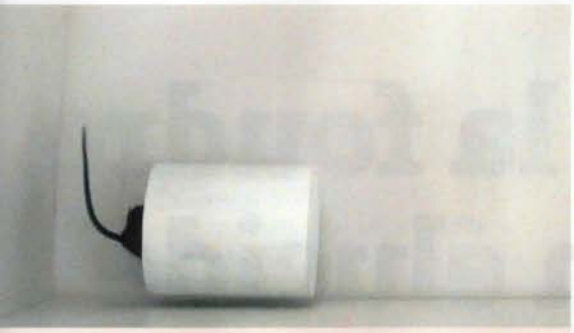
En 1997, elle collabora avec l'équipe d'Eberhard Fuchs, du centre de primatologie de Göttingen, en Allemagne. Elle observa alors les effets du stress sur des toupayes de Belanger, petits mammifères ressemblant à des écureuils, tellement sensibles au stress qu'un grand bruit peut les faire mourir d'une crise cardiaque... L'équipe montra que, lors d'une rencontre entre deux toupayes, l'animal le plus stressé, celui qui adopte le rôle du dominé, voit sa production neuronale chuter en quelques heures. L'année suivante, Elisabeth Gould publiait des résultats comparables chez le ouistiti, tout petit singe d'Amérique du Sud.

Ces travaux ont été suivis de nombreux autres qui ont détaillé, chez le rongeur, les effets de différents types de stress, qu'ils soient psychosociaux ou physiques, sur les différentes étapes conduisant à la genèse de nouveaux neurones. Ils démontrent que plus les stress se prolongent et plus ils sont imprévisibles, plus leurs répercussions sont importantes et durables. Dans ce cas, la chute de la prolifération cellulaire intervient au début de la neurogenèse [Fig. 1]. C'est la raison pour laquelle on observe que le nombre de neurones nouvellement formés diminue pendant la période de stress. La neurogenèse reprend, en général, lorsque l'animal retrouve une vie paisible.

On avait donc démontré qu'un stress chronique peut faire diminuer la neurogenèse. Mais ce mécanisme pouvait-il affecter la gestion des émotions au point de déclencher >>>

La neurogenèse dure toute la vie

En 1998, Peter Eriksson et Fred Gage, du laboratoire de génétique de l'Institut Salk à La Jolla, en Californie, observent la présence de neurones nouvellement formés dans des cerveaux de patients décédés à l'âge de 60 ans environ. Ils confirment ainsi ce que leur compatriote Joseph Altman avait découvert chez l'animal en 1965, mais sans être pris au sérieux : le système nerveux central est en construction permanente. L'adaptation à l'environnement n'implique pas seulement le remodelage de réseaux de neurones préétablis, mais aussi la formation de nouveaux réseaux de neurones distincts. Le phénomène reste cependant limité. La région la plus étudiée et pour laquelle l'existence d'une neurogenèse a sans conteste été démontrée chez de nombreux mammifères, y compris l'homme, est le gyrus dentelé, qui se trouve dans l'hippocampe. Cette région est connue pour être impliquée dans la mémoire épisodique, le traitement d'informations spatiales et la gestion du stress. Des fonctions dans lesquelles la neurogenèse pourrait jouer un rôle essentiel.



Une souris chez laquelle on a bloqué la neurogenèse se montre plus anxieuse que la moyenne. Dans un espace ouvert et illuminé, elle se sent menacée et choisit de se réfugier dans un cylindre sombre.

La démonstration d'un impact délétère du stress sur la production de nouveaux neurones à l'âge adulte fait cependant craindre des effets bien plus importants s'il intervient à des stades précoces du développement, à des âges où la plasticité du cerveau est extrême. Comment les stress de l'enfance affectent-ils le développement du système nerveux central ? C'est une question que nous nous posons depuis des années. Nous avons ainsi entrepris de stresser des rates gestantes en les enfermant dans des tubes lors de trois séances quotidiennes de quarante-cinq minutes depuis la seconde semaine de gestation jusqu'à la mise bas. Les conséquences observées sur leur portée se sont révélées dramatiques [6].

Retour à la normale. Une fois devenus adultes, les rats nés de ces mères stressées présentent une production de corticoïdes supérieure à la normale et de nombreux troubles du comportement. Ils sont plus anxieux, plus déprimés et souffrent de problèmes de mémoire. Ils ont aussi tendance à s'administrer des drogues telles que la cocaïne. Les conséquences sur la neurogenèse sont manifestes : de l'adolescence à la vieillesse, la production de nouveaux neurones est fortement diminuée et le déclin de la neurogenèse normalement observé au cours du vieillissement est accéléré [7]. Le cerveau est moins plastique. Un tableau clinique assez noir... Mais qui n'est pas irréversible !

Il existe en effet un moyen d'abaisser le niveau de production d'hormones du stress chez les animaux dont la mère a été stressée durant la gestation. La méthode consiste à séparer la portée de sa mère chaque jour pendant de petites périodes. Ces séparations de quinze minutes sont trop brèves pour générer un stress. Et les retrouvailles sont l'occasion pour la mère d'exprimer un comportement apaisant et protecteur, avec des séances importantes de léchage. Ces séances normalisent la production d'hormones du stress ainsi que le comportement des animaux face aux situations nouvelles.

En outre, nous avons montré que des nouveaux neurones sont à nouveau créés normalement dans le cerveau de ces animaux stressés avant la naissance et soumis à de telles séances de « cocooning » par leur mère. Leur cerveau retrouve sa plasticité et ce pendant toute leur vie [8] ! Ce retour à la normale pourrait constituer une arme efficace contre le vieillissement, souvent associé à l'accumulation de stress au cours de la vie.

Dépression, anxiété, addictions, vieillissement : si les effets du stress sur la production neuronale se révèlent importants, il existe bel et bien des moyens de les prévenir ou de les contrecarrer. Reste à démontrer que l'on peut obtenir des effets aussi bénéfiques chez l'homme. ■

[1] E. Gould *et al.*, *J Neuroscience, 12,* 9, 3642, 1992.
[2] J. Malberg *et al.*, *J. Neuroscience, 20,* 9104, 2000.
[3] L. Santarelli *et al.*, *Science, 301,* 5634, 2003.
[4] A. Surget *et al., Mol. Psychiatry, 16,* 1177, 2011.
[5] J.M. Revest *et al., Mol. Psychiatry, 14,* 959, 2009.
[6] M.Koehl *et al., Neurotox. Res., 3,* 65, 2001.
[7] V. Lemaire *et al., PNAS, 97,* 11032, 2000.
[8] V. Lemaire *et al, Biol Psychiatry, 59,* 786, 2006.

Pour en savoir plus

Livres et revues

> Michel Le Van Quyen, *Les Pouvoirs de l'esprit,* Flammarion, 2015.

> Elana Rosenbaum, *Se sentir bien « malgré » la maladie,* De Boeck, 2014.

> Sonia Lupien, *Par amour du stress,* Les Éditions au carré, 2010.

> Jean-Michel Thurin et Nicole Baumann, *Stress, pathologies et immunité,* Flammarion, 2003.

> Hans Selye, *Le Stress de la vie,* Gallimard, 1975.

> H. Selye, *BMJ, 4667,* 1383, 1950.

> S. Lupien *et al., Nature Reviews Neuroscience, 10,* 434, 2009.

> Y. M. Ulrich-Lai *et al., Nature Reviews Neuroscience, 10,* 397, 2009.

> P. Nasse, P. Légeron, « Rapport sur la détermination, la mesure et le suivi des risques psychosociaux au travail », La Documentation française, 2008.

DVD

> Jean-Michel Carré, *J'ai très mal au travail,* Éditions Montparnasse, 2007.

La Recherche a publié

> Martine Lochouarn, « Le stress, facteur de vieillissement ? », septembre 2003, p. 22.

> Rémy Lestienne, « La bonne influence de nos émotions », juillet 2009, p. 58.

> Anne Debroise, « La mémoire post-traumatique modélisée », octobre 2013, p.117.

> Mathias Germain, « La peur en héritage », janvier 2015, p. 50.

Sur le Web

> **www.stresshumain.ca**
Un site d'informations très complet proposé par le centre d'études sur le stress humain de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal.

> **http://tinyurl.com/inrs-stress-au-travail**
Une animation de l'Institut national de recherche et de sécurité sur les effets du stress sur l'organisme.

> **www.stress.org**
Un site de l'Institut américain du stress, qui regroupent médecins, chercheurs et politiques.