Réflexions biologiques

Le stress ' (de l'anglais : contrainte) peut se définir comme la cascade des mécanismes qui permettent à un organisme vivant de s'adapter à des contraintes environnementales, le terme 'environnement' étant pris au sens large du terme, contextuel, social et psychologique. Derrière une connotation négative, on a moins l'habitude de penser que cette contrainte peut induire des réactions d'adaptation positive. En cela, le stress est essentiel et bénéfique à la Vie. Tout se joue dans la balance entre les mécanismes délétères et ceux qui permettront à l'être vivant, l'Humain nous concernant, de s'adapter de manière positive et pérenne à une pression environnementale négative, mécanisme dénommé **résilience**. Cet équilibre parfois délicat est en grande partie assuré par un grand nombre de médiateurs hormonaux, chimiques, facteurs de régulation génétique qui, en fonction de chaque contexte individuel, permettra à la personne de trouver l'homéostasie psychobiologique et de lutter, si ce n'est même de s'adapter définitivement à un contextuel stressant. Il est important de distinguer même virtuellement les mécanismes de réponse à un stress aigu, post traumatique par exemple, situation scientifiquement très étudiée, de ceux de la neurobiologie, plus complexes, qui sont destinés à induire autant de réponses que nécessaire face à des facteurs psychologiques et sociaux, base de la résilience, tels les stratégies d'adaptation positive induisant à moyen et long terme des émotions positives et une réaction positive aux craintes, une flexibilité des pensées, une augmentation de l'attention et de la concentration et au final une ouverture des relations sociales. Au contraire de la dépression induite par le stress aigu ou chronique, délicate balance d'adaptation devant laquelle nous ne sommes pas égaux en fonction de notre patrimoine génétique.
Sans nul doute, (**C**orticotropin-**R**eleasing-**H**ormone) représente une étape prédominante de la réponse au stress, avec en aval de la cascade hormonale, production de cortisol par la glande surrénale. Le cortisol et ses dérivés, molécules ô combien bénéfiques dans les situations aigues et en court terme, mais très délétères en cas de production chronique avec des effets directs notamment sur le système cardiovasculaire, le métabolisme et l'équilibre immunitaire. L'hypothalamus est le **centre neuro-végétatif** du diencéphale et reçoit des informations de la partie la plus ancienne du télencéphale, le rhinencéphale, et le thalamus. Il émet des signaux hormonaux vers l'hypophyse, glande endocrine, et nerveux vers le tronc cérébral.
L'hypothalamus contrôle aussi de ce fait **le** système nerveux dit autonome (ortho) sympathique, base notamment des fonctionnements de type réflexe. Par ses deux relais fondamentaux, le diencéphale et l'hypothalamus sont un centre de coordination principal du système nerveux sympathique chargé de la régulation du rythme cardiaque, de température interne du corps, du métabolisme de l'eau et des principales macromolécules de l'organisme (glucides, lipides), du comportement sexuel, et de la coordination du système endocrinien. Ainsi, hypertension artérielle, diabète, troubles de la libido, et un certain degré de déficit immunitaire peuvent être secondaires à des situations d'exposition prolongée au stress négatif. Il a été démontré que **l'excès chronique de cortisol peut même induire une atrophie neuronale**, et de ce fait une fragilisation 'neurologique' de la personne, source de dépression et de pathologies psychiatriques plus sévères. A titre d'exemple, les bouffées délirantes aigües ou autre décompensation psychotique sont probables chez les sujets prédisposés soumis à une pression intolérable de l'environnement. Par ailleurs, la structure et la fonction des récepteurs cellulaires à la CRH et aux corticostéroïdes est fondamentale dans la capacité individuelle de réponse aux stress, première base d'un fondement génétique de la résilience. D'autres hormones dont la très connue **DHEA** (**D**e **H** ydro **E** pi **A**ndrosterone) est démontrée pour avoir un effet anti 'cortisone' dans le cerveau et son taux relatif augmenté dans des études centrées sur des sujets à forte résilience. De plus, son action sur le système **GABA-** ergique (**GABA** ou acide γ-aminobutyrique), le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux encéphalique chez les mammifères et dont l'action régulatrice est essentielle au fonctionnement harmonieux d'un grand nombre de territoires fonctionnels

du cerveau. Les récepteurs de ce médiateur sont ainsi la cible d'agents thérapeutiques essentiels dans l'épilepsie et de la plupartdes anxiolytiques de la famille des benzodiazépines.
Le second système physiologique impliqué dans la réaction au stress est celui des **catécholamines** , et notamment de la **noradrénaline** et de la **dopamine** . La noradrénaline est produite dans le système nerveux central (en particulier le *locus coeruleus* , périphérique (système orthosympathique) et dans les glandes surrénales. Précurseur métabolique de l'adrénaline, elle est principalement responsable de **la décharge** adrénergique suite à un stress aigu ou effort intense, réaction physiologique normale de l'organisme, mais susceptible dans des conditions extrêmes ou fragilisées (risque cardiovasculaire) de conduire à des accidents cardiaques ou cérébro-vasculaires. Dilatation des vaisseaux et des bronches, stimulation cardiaque en sont les bases physiologiques. Au niveau central, la stimulation noradrénergique va influer sur plusieurs structures cérébrales fondamentales dans la relation cognitive et le comportement émotionnel, telles le **complexe** amygdalien, impliqué dans l'évaluation de la composante émotionnelle des stimuli sensoriels, l'apprentissage associatif et les réponses comportementales et végétatives associées à la peur et l'anxiété. D'autres cibles sont le noyau *accumbens*, qui joue un rôle central dans le circuit de la récompense, **l'hippocampe** , également membre du **système limbique** de contrôle des émotions, impliquée dans la mémoire déclarative et l'orientation temporo spatiale, **le thalamus** dont les nombreuses projections neuronales GABA-ergiques vers le cortex cérébral explique sa fonction essentielle dans le transfert et filtrage des informations sensorielles, l'alternance veille sommeil et la vigilance, **le cortex préfrontal** , très développé chez l'Homme, siège de fonctions cognitives supérieures comme le langage, la mémoire de travail, le raisonnement, nombre de fonctions exécutives et **l'aire** tegmentale ventrale (**ATV**), groupe de neurones localisés dans le mésencéphale et riches en dopamine, qui projettent leurs réseaux de connexion vers de nombreuses régions du cerveau. Elle est fonctionnelle dans le circuit de la récompense, dans la motivation et certains processus cognitifs, impliquée également dans des pathologies comme l'addiction aux drogues et certaines maladies psychiatriques.
Toutes ces zones fonctionnelles sont interconnectées par des réseaux activateurs et inhibiteurs, essentiels à leur fonctionnement coordonné. Il est à noter que l'imagerie fonctionnelle par **R**ésonance Magnétique **N**ucléaire (**IRM**) avec métabolites marqués, un progrès récent de la technologie médicale, permet des études de plus en poussées sur toutes ces interrelations. Ainsi, on dénote une forte activation fonctionnelle du complexe amygdalien lorsque des sujets souffrant de dépression ou maladie bipolaire sont exposés à des visages exprimant des émotions extrêmes, peur ou grande joie. L'IRM fonctionnelle est aussi utile pour aborder la difficile question de la **prédisposition génétique** à une faible résilience en situation de stress. Par exemple, l'enzyme qui dégrade la noradrénaline et la dopamine, la COMT (Catéchol-O-Methyl-Transférase) existe avec une variation génétique qui affaiblit sa fonction enzymatique et induit des taux en moyenne plus élevés de ces deux neuromédiateurs, une activation en IRM de plusieurs zones du système limbique, compatibles chez les patients étudiés avec l'accroissement d'un état anxieux et une diminution de la résilience. Au sein de ce vaste réseau fonctionnel, la sérotonine joue un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur et la réponse neuronale au stress, avec des effets variables selon les zones du cerveau décrites ci-dessus. La dopamine, outre sa fonction régulatrice fondamentale dans la motricité, voit sa production stimulée dans le circuit de la récompense, les émotions positives et au contraire inhibée en situation de stress (peur, par exemple). Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) sont activés par la 'récompense' (repas, interaction sociale, libido) mais comme pour la sérotonine, une activation de ces zones est observée dans certaines situations de stress, donnant à la dopamine également un rôle critique dans la régulation de l'humeur. Plus récemment, d'autres médiateurs tels **le neuropeptide Y** (**NPY**) ou **le BDNF** (**B**rain-Derived **N**eurotrophic **F**actor) ont été démontrés comme facteurs de régulation de la résilience. Ainsi, le NPY serait capable de contrer les effets 'anxiogéniques' de la CRH dans l'hippocampe, l'hypothalamus et le *locus coeruleus* , et le **BDNF** , facteur de croissance des cellules

neurones parmi d'autres, telles des cellules souches potentielles situées dans l'hippocampe, voit sa production stimuler par le stress chronique, phénomène potentiellement considéré comme un **facteur de défense et de survie neuronale** dans ces situations délétères.
Au-delà du fait que l'hétérogénéité génétique dans la population humaine des gènes codant tous ces neuromédiateurs, ou leurs récepteurs, peut expliquer la variabilité individuelle de nos réactions à court, moyen et long terme face aux situations de stress, une passionnante découverte réalisée par M.J. MEANEY et son équipe en 2005 met en avant le rôle de **l'épigénétique**, un concept basé sur une modification de la chromatine, la gaine de régulation de nos gènes, alors directement influencée par le contexte environnemental.
L'étude initiale était centrée sur la comparaison de jeunes rats qui avaient vécu soit avec des mères **très protectrices** (ensemble de comportements maternels protecteurs), soit **non protectrice** . Il fut clairement démontré que les zones de régulation du gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) étaient modifiés en structure (processus dit de méthylation ou *modification chimique du promoteur des gènes*) chez les jeunes rats avec mère non protectrice, de manière à ce que le taux d'expression du récepteur soit très diminué, avec pour conséquence un effet plus délétère (troubles du comportement) lié aux effets toxiques des corticostéroïdes circulants dans les zones cérébrales sus citées. A l'inverse, les jeunes rats ayant des mères protectrices voit leur taux de GR plus élevé et une diminution significative de la réponse au stress. Fait étonnant, cet effet de l'environnement maternel était constaté comme pérenne jusqu'à l'âge adulte. On imagine de ce fait toutes les conséquences et applications à l'Homme, dans le vaste domaine de la psychopathologie de l'enfant et des conséquences de la vie sociale sur les troubles du comportement. Cette étude, complétée par d'autres, a donné une nouvelle importance à l'influence de l'environnement de vie sur notre capacité à gérer les stress, quelle que soit leur nature.
Ce bref tour d'horizon, malheureusement non exhaustif, de la (neuro) biologie du **stress** et de son antidote naturel, la **résilience** , démontre l'implication de circuits neuronaux classiquement dénommés de la peur, de la récompense et de l'émotion, les trois composantes de l'homéostasie psychobiologique avec des zones anatomiques précises et un très grand nombre de médiateurs chimiques. Jusqu'à l'empathie, reconnaissance sociale des sentiments et émotions de l'autre, dont l'étude est maintenant réalisée par des approches d'IRM fonctionnelle. Au terme de cette réflexion, il est inutile d'insister sur le rôle fondamental des '**ART' thérapies** dans le domaine de la gestion du stress et de nombre de pathologies neuropsychiatriques, art thérapies qui par un mécanisme de la **stimulation sensorielle multiple et combinée** , *via* les musiques, espaces de jardins et paysages, lieux de sérénité et méditation, contacts avec le milieu naturel et les animaux, projets artistiques divers, activités physiques harmonieuses, sont certainement les meilleures stratégies de complément thérapeutique et d'encadrement des personnes soumises aux déséquilibres et pressions de la Vie.
Un mystère demeure cependant sur **les mécanismes potentiels** qui permettent à un sujet soumis à cette stimulation multi sensorielle positive de bénéficier et ressentir un mieux-être psychologique et physiologique.
L'exemple des Jardins d'environnement thérapeutique, développés dans les Hôpitaux ou Institutions d'accueil de patients), jeunes ou moins jeunes, atteints de maladies neuro-dégénératives (autisme, maladie d'Alzheimer, de 'Parkinson', d'épilepsies avec troubles cognitifs est démonstratif, parmi toutes les ART – thérapies, du bienfait de la Nature sur la santé humaine. Il s'agit de comprendre comment le stimulus sensoriel peut influer physiologiquement sur des aires cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur, et au-delà de toutes les actions cognitives ou motrices positives qui caractérisent l'amélioration clinique du patient 'stressé' ou dépressif.
En effet, dans ce domaine, il n'existe pas de barrière nette entre les situations de stress génératrices de dépression ou autres décompensations psychiatriques, et le vaste champ des maladies du système nerveux central.
Un premier niveau de compréhension se situe dans **l'organisation anatomique** du cerveau.

Le cortex cérébral, sommet hiérarchique du système nerveux, est divisé en aires primaires motrices, impliquées dans les mouvements, et **primaires sensorielles** . Ces dernières sont situées dans les lobes pariétal, temporal et occipital et sont à la base de la conscience des sensations. Le goût, l'odorat, la vision, le toucher, et l'audition seront ainsi respectivement sous le contrôle des aires primaires **gustatives**, **olfactives**, **visuelles**, **somesthésiques** et **auditive**. Sites de réception des stimuli, ces aires « des 5 Sens » ont pour fonction d'intégrer les signaux sensoriels. Point important, et autour de ces aires primaires, existent les **aires dites associatives** qui participent à la reconnaissance et l'interprétation des signaux sensoriels. Ainsi, les lésions de l'aire visuelle primaire induisent une cécité fonctionnelle. Les lésions de l'aire visuelle associative permettent la vision, mais les personnes atteintes ne comprennent pas ce qu'elles observent. De même l'interprétation des sons, musique, harmonie et nature des bruits, est réalisée par l'aire auditive associative. Véritable porte d'entrée du cortex cérébral, le thalamus contient de nombreux noyaux fonctionnels qui communiquent en réseaux neuronaux denses avec toutes ces aires associatives.
Ces afférences sensitives sont à l'origine, dans une vue certes simplifiée, de **la sensation** agréable ou désagréable que nous pouvons éprouver devant une stimulation sensorielle donnée, quel que soit le Sens concerné. Une grande partie des influx nerveux envoyés au cortex cérébral passent par les noyaux thalamiques, et notamment ceux de la régulation des émotions. Le thalamus est en étroite interaction avec le système limbique, et l'intègre en partie par son noyau antérieur. Dans ce système, l'hippocampe, l'hypothalamus et une partie du complexe amygdalien jouent un rôle majeur dans la régulation des émotions.
Ainsi les odeurs suscitent des réactions émotionnelles et des souvenirs car une grande partie du système limbique trouve son origine dans le rhinencéphale, soit l'encéphale olfactif primaire.
La seconde approche met en avant le **système de récompense / renforcement**, système fonctionnel fondamental des mammifères, situé au niveau cérébral le long du faisceau médian du télencéphale (**A**ire Tegmentale **V**entrale ou **ATV** , pallidum ventral, noyau *accumbens* , hypothalamus latéral, septum et cortex préfrontal). Ce système est indispensable à la survie, car il fournit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés, permettant de préserver l'individu et de manière plus large, l'espèce. Le système de renforcement fait intervenir une composante **affective**, le plaisir provoqué par les 'stimuli positifs ou récompenses', ou au déplaisir provoqué par les 'stimuli négatifs ou punitions', une composante **motivationnelle** , correspondant à la motivation à obtenir la 'récompense' ou à éviter la 'punition' et en dernier lieu une composante **cognitive** , correspondant aux apprentissages induits par ces stimulations répétées. Les principaux neuromédiateurs impliqués dans ces mécanismes sont la dopamine, pour la composante **motivationnelle** et les opioïdes et cannabinoïdes endogènes, pour la composante **affective** .
Un troisième niveau de l'analyse des processus conduisant aux effets positifs de la multi-sensorialité est celui de **la plasticité neuronale et synaptique**, désignant tous les phénomènes qui résultent des changements dans le temps des propriétés de traitement de l'information d'un réseau neuronal, par multiplication de cellules souches neuronales et surtout la mise en place de nouvelles connexions synaptiques. C'est la base même de l'apprentissage et de la mémorisation. Poussée à l'extrême, cette conception suggère que le maintien en conditions hyper-stimulantes est capable d'induire une régénération neuronale locale, ou la régression de lésions focalisées, comme cela a été démontré en 2005 dans des modèles transgéniques de souris génétiquement modifiées pour développer la maladie d'Alzheimer. Un message clair : **la stimulation sensitive et/ou motrice** permet un certain degré de régénération neuronale !! .. Les voies de recherche sont innombrables dans ce domaine, très prometteur en termes de prise en charge thérapeutique.
De manière très schématique, le scénario du **TRIPLE FILTRAGE** suggère que dès lors qu'une information provient du monde extérieur : la nouveauté et l'inattendu sont signalés par libération de noradrénaline, la motivation intervient au niveau du noyau *accumbens* , et la valeur affective de l'information agit par l'action du système limbique sur cette dernière

région. Une fois ces « filtrages » successifs franchis avec succès, l'aire tegmentale ventrale totalement stimulée libère de la dopamine qui vient activer l'hippocampe pour permettre la consolidation de la mémoire et son transfert ultérieur dans les zones corticales, 'magasins de la mémoire' à long terme. Les mécanismes moléculaires commencent à être décryptés, avec l'espoir de nouvelles approches thérapeutiques dans les dépressions graves induites par le stress. Au sein même du *noyau accumbens* , la concentration du facteur de transcription **FosB** est fortement diminuée chez les sujets dépressifs, et les modèles animaux démontrent l'importance de cette molécule en association avec ses partenaires (JunD) dans la régulation directe et génique de l'expression de récepteurs liant des neuromédiateurs importants dans cette zone fonctionnelle.
Ainsi, depuis les concepts anatomiques jusqu'aux réseaux moléculaires, un jour viendra où nous serons capables de décrire en détail les bases physiologiques des sensations que chacun peut ressentir soit en situation de stress, *une forme d'étouffement de la cognition* , soit à l'inverse en situation de bien être, *ce dynamisme* intérieur tant psychique que moteur qui nous pousse parfois à « franchir les murs » et à réaliser l'impossible.

L'approche cognitive et psychologique des personnes en souffrance est fondamentale, mais ne doit pas oublier les **grands schémas de régulation des réseaux neuronaux** . Un exercice difficile mais **d'importance majeure dans la thérapie cognitive.**

Professeur Alain Calender
Médecin des Hôpitaux de Lyon,
spécialisé en génétique des cancers et maladies neurologiques

Références

ESCH T. and STEFANO G.B. (2010) The neurobiology of stress management.
Neuro Endocrinol Lett . **3** :19-39
JOELS M.J and BARAM T.Z. (2009) The neuro-symphony of stress.
Nature Rev Neuroscience , **10** : 459-466
MEANEY M.J. and SZYF M. (2005) Environmental programming of stress responses through DNA methylation : life at
the interface between a dynamic environment and a fixed genome.
Dialogues Clin. Neurosci. **7** : 103-125
RUTTER M. (2006) Implications of resilience concepts for scientific understanding.
Ann NY Acad. Sci . **1094** : 1-12
SAVITZ J. and DREVETS W.C. (2009) Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmentaldegenerative
divide. *Neurosci Biobehav Rev.* **33** : 699-771
VIALOU V. et coll. (2010)
FosB in brain reward circuits mediates resilience to stress and antidepressant responses.

Nature Neuroscience, **13** : 745-752