

## Chapitre II :

### NEURO-PHYSIOLOGIE DU LE STRESS

#### INTRODUCTION

Le stress est une stimulation ponctuelle, agressive ou non, (détresse ou eustress) qui déclenche un ensemble de réactions non spécifique de l'organisme impliquant des réponses neuronales, neuroendocrines, métaboliques et comportementales. Ces réponses se rassemblent dans le syndrome général d'adaptation au stress qui permet à un individu de faire face au stress/stresseur de manière plus ou moins adaptée.

#### I. PRISE EN CHARGE DU STRESSEUR

La réponse de l'organisme au stress met en jeu le SNC, SNP et S endocrinien (SE) qui prennent en charge le stress selon 3 phases:

- 1- Réception du stress par les organes sensoriels et leurs innervations afférentes.
- 2- Programmation de la réaction au stress au niveau du cortex et du système limbique (SL) (amygdale, bulbe olfactif, hippocampe, septum, corps mamillaire...). le couple Cortex/SL est un système d'analyse comparative utilisant comme banque de données des "souvenirs" issus d'expériences affectives et de l'apprentissage. Ainsi, le cerveau compare la situation nouvelle (le stress) à des expériences passées afin d'élaborer une réponse adaptée.
- 3- Déclenchement de la réponse de l'organisme via l'amygdale et l'hippocampe qui agissent sur l'hypothalamus et la formation réticulée du tronc cérébral afin d'activer le SNVO et le SE (glandes surrénales). La formation réticulée déclenche plus particulièrement la réaction d'alarme dont l'amplitude est modulée par le SL.

#### Schéma de la Prise En Charge du Stress

#### II LE SYNDROME GENERAL D'ADAPTATION

Le syndrome générale d'adaptation est donc la réponse de l'organisme élaboré par le cortex et le SL et transmise en vue de sa réalisation au SNVOS et au SNE par l'intermédiaire de l'hypothalamus et de la formation réticulée.

Le syndrome général d'adaptation se développe en 2 temps:

stade 1 : la réaction d'alarme qui met en jeu via la formation réticulée et l'hypothalamus la médullosurrénale, si la situation stressante persiste alors on a la deuxième étape  
stade 2 : la phase de résistance qui est basée sur l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien.

##### 1) La réaction d'alarme.

Elle résulte de l'activation orthosympathique stimulant les organes impliqués dans la défense (appareil cardio-vasculaire, les poumons, le foie et les muscles) et inhibant les fonctions inutiles (digestion, reproduction).

L'activation orthosympathique a un retentissement particulier sur la médullosurrénale qui est une glande endocrine dont les cellules chromafines libèrent, dans le sang, essentiellement de l'adrénaline lorsque la médullosurrénale est stimulée par le SNVOS.

Ainsi les messagers moléculaires utilisés dans la réaction d'alarme pour stimuler les organes de défense sont la NA pour la voie empruntant l'innervation OS des organes et l'A pour la voie surrénalienne

Les effets de l'adrénaline et de la NA sur les organes impliqués dans la défense de l'organisme face au stress sont les suivants: Effets cardiovasculaires et respiratoires. Elévation de la pression artérielle. Elévation du débit cardiaque et redistribution de l'irrigation sanguine par un jeu de vasodilatation et vasoconstriction en faveur des organes de défense (muscles striés, cerveau...) et au détriment des autres viscères et de la peau. Ceci favorise l'apport d'oxygène et de glucose aux organes répondant à l'agression extérieure.

Elévation du rythme respiratoire et dilatation des bronches (par relâchement des muscles lisses des bronches) pour é apport en oxygène et l'élimination du CO<sub>2</sub>.

Contraction de la rate sous l'effet de l'adrénaline pour é quantité de globules rouges (é apport en oxygène et lutte contre les hémorragies).

### **Effets métaboliques**

Elévation de la dégradation du glycogène en glucose au niveau des muscles et du foie et renforcement de l'utilisation du glucose par le cerveau

Elévation de la dégradation des lipides (lipolyse) dans le tissu adipeux pour produire de l'énergie

Elévation de la synthèse des catécholamines et réductions de leur catabolisme.

### **Effets au niveau du cerveau**

Activation des voies noradrénergiques issues du locus coeruleus afin d'augmenter la vigilance par leurs impacts sur le cortex et le SL

Libération centrale de bêta endorphines pour lutter contre la douleur (réaction analgésique)

### **Autres effets**

Relâchement des muscles lisses de la vessie (réduire l'envie uriner) et réduction du peristaltisme intestinal

Dilatation de la pupille (amélioration de la vision lointaine et en obscurité)

## **2) La phase de résistance**

Elle fait suite à la réaction d'alarme si l'exposition au stress persiste et résulte en l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Lequel active la sécrétion des hormones glucocorticoïdes par les glandes corticosurrénales

### *a) stimulation de la sécrétion.*

Les neurones sécréteurs parvocellulaires du noyau arqué de l'hypothalamus sont activés par l'amygdale et l'hippocampe, ils libèrent dans le système "porte" de la circulation hypophysaire des neurohormones CRF (pour corticotropin releasing factor ou corticolibérine).

En plus de l'activation par le système limbique, l'hypothalamus est stimulé par l'innervation noradrénergique issue en particulier du locus Coeruleus et du noyau du tractus solitaire, ce qui renforce la libération de CRF.

Le CRF a pour cibles les cellules endocrines (cellules corticotropes) de l'adénohypophyse qui répondent au CRF en sécrétant l'hormone hypophysaire ACTH (adrénocorticotropin hormone ou corticostimuline). L'ACTH est libérée dans la circulation générale et active à distance les cellules de

la corticosurrénale qui produisent les hormones corticoïdes (glucocorticoïdes, sexocorticoïdes, minéralocorticoïdes) En fait pendant la phase de résistance l'ACTH induit spécifiquement la libération des glucocorticoïdes (cortisol, cortisone et corticostérone).

*b) les effets des glucocorticoïdes*

Augmentation de la néoglucogenèse hépatique : dégradation des protéines en acides aminés afin de produire du glucose

Augmentation de la lipolyse

Diminution de la consommation de glucose dans la peau et les viscères

Régulation de la vasodilatation induite pendant la réaction d'alarme afin d'éviter l'hypotension.

Stimulation du SL, du LC et des noyaux du Raphé par les glucocorticoïdes et le CRF afin d'adapter au mieux la réponse au stress

Inhibitions par les glucocorticoïdes du système immunitaires et par les glucocorticoïdes, l'ACTH et le CRF des fonctions inutiles pour faire face à un stress (reproduction, croissance)

En somme, les glucocorticoïdes maintiennent la production de glucose à un niveau élevé afin de répondre au besoin à moyen terme des muscle du cerveau et du cœur.

Grâce aux glucocorticoïdes il y a un apport constant en glucose, après que les réserve immédiates en glucose (sous forme de glycogène) aient été utilisé sous de l'A et de la NA lors de la réaction d'alarme.

### 3) Epuisement et pathologies

Lorsque le stress devient chronique (exposition prolongée et/ou répétée au stresser), les capacités énergétiques de l'organisme s'épuisent, le % de glucose circulant chute, les cellules ne sont plus nourries correctement. Il se produit aussi une dérégulation de plusieurs systèmes neuronaux et endocriniens provoquant une élévation constante du taux de glucocorticoïdes. Des expériences menées chez l'animal indiquent que le stress chronique est associée à une diminution du rétrocontrôle négatif qu'exercent les glucocorticoïdes sur l'axe HH. Les possibilités de l'organisme sont dépassées, l'épuisement est atteint, c'est un état qui favorise l'apparition de pathologies. D'autant plus que les sécrétion en glucocorticoïdes restent élevées et que les glucocorticoïdes ont un effet supprimeur sur l'immunité, qu'il y a un % élevé de cholestérol sanguin (associé à la lipolyse)

**Pathologies somatiques** : hypertension, athérosclérose, infarctus du myocarde (maladies cardiovasculaires), constipation, colite, ulcère (troubles gastroentériques) arthrite rhumatisantes, diabète (car les glucocorticoïdes induisent une résistance à l'insuline), obésité, mort.

**Pathologies psychiques** : indifférence, introversion, passivité, résignation, dépression et anorexie mentale, troubles anxieux.

**Trouble du comportement socio-professionnel** : irritabilité, risque d'accident accru.

### III. ASPECTS COGNITIFS.

#### 1) programmation de réponses spécifiques.

La plupart de découvertes importantes ayant été faite lors de l'exposition à des stress très puissants lors desquels la douleur ou le risque vital entraînent des activations importantes des SNVOS et SNE, on a longtemps penser que le syndrome général d'adaptation était une réponse générale stéréotypée. En fait le conditionnement de sujet, ayant pour but de les préparer au stress, montre que la réponse n'est pas aussi stéréotypée, ainsi :

Une exposition brutale au froid ou au chaud entraîne une réaction stéréotypée avec la stimulation de la production de corticoïdes.

Par contre, si l'on habitue le sujet auparavant à l'environnement teste pour diminuer l'effet "nouveau" on observe alors des réponses spécifiques telles que l'augmentation des corticoïdes lors de l'exposition au froid (ce qui est thermogène) et l'inverse pour l'exposition au chaud c a d une diminution des corticoïdes ce qui réduit la thermogénèse.

Ces observations conduisent à deux constatations :

La réponse au stress peut être spécifique. L'intensité de la réponse est fonction du caractère inattendu de l'apparition du stress. Il apparaît donc que la réaction générale peut être modulée spécifiquement en fonction de l'expérience du sujet. C'est le système limbique qui est directement impliqué dans cette modulation de la réaction hypothalamique en fonction du vécu puisque :

Le système limbique reçoit les informations issues de l'environnement et du corps.

Ils utilisent ces infos lors de l'apprentissage (conditionnement).

Il les stocke par la mémorisation afin que l'expérience acquise lors d'un stress puisse servir de référence au cortex pour l'analyse d'une nouvelle situation stressante (mise à jour de la banque de données limbique) et pour la programmation d'une stratégie de réponse la plus appropriée à ce nouveau stress.

## **2) modulation de l'impact du stress par des facteurs cognitifs (Stress subi/stress contrôlé)**

L'évaluation du stress par le complexe système limbique/cortex est donc plus importante que le stress lui-même pour la programmation et l'exécution de la réponse de stress. Ici, l'acquis ou l'entraînement sont essentiels pour produire facilement une réponse spécifique.

Dans une situation stressante (stress positif ou négatif), un sujet naïf, non entraîné se sent incapable de contrôler ou de changer cette situation, il éprouve une émotion forte et ne possède pas dans son répertoire cognitif de stratégie préétablie pour se défendre efficacement.

La stimulation hypothalamique entraîne une réponse générale stéréotypée inappropriée au stress ce qui accroît l'impact du stress et la décharge émotionnelle.

Dans la même situation stressante, un sujet entraîné ne se sent pas fortement ému car il a le sentiment de contrôler la situation, il a confiance en ses capacités. Au niveau cortico/limbique il existe une stratégie préétablie qui permet au sujet entraîné de produire facilement une réponse appropriée et donc efficace, le système cortico/limbique stimule de manière spécifique l'hypothalamus et la formation réticulée afin de produire une réponse de défense appropriée qui réduit ou abolit le stress et la décharge émotionnelle.

Le sentiment de contrôle de la situation stressante (acquis par l'entraînement) a un effet retour sur le stress qui en diminue de l'impact sur le système limbique. Par contre, le sentiment de subir la situation stressante entraîne une amplification de l'impact du stress.

## **3) Bases neurobiologiques de la modulation cognitive**

Dans le SNC de l'animal, lors d'une situation stressante il y a une augmentation de la libération de NA et 5HT. Cette libération accrue est compensée par la synthèse de NA et 5HT lorsque l'individu contrôle la situation, par contre il n'y a pas de compensation lorsque l'individu subit le stress. Le sujet entraîné maintient son cerveau à un niveau fonctionnel optimal alors que le sujet naïf ne le fait pas.

Parallèlement, au niveau du SNP, le contrôle de la situation est associée à une hyperactivité du SNVOS, alors que l'absence de contrôle est associée à une hyperactivité du système corticosurrénalien. On retrouve ici deux types de réponse au stress dont la spécificité est dépendante de facteurs cognitifs.

Inversement les performances cognitives peuvent être influencée par le fonctionnement de l'hypothalamus, de la formation réticulée et des structure qu'ils commandent : ainsi, un individu dont le système corticosurrénalien est chroniquement élevé réagit plutôt de manière passive à un stress en subissant la situation, alors qu'un sujet dont le SNVOS est chroniquement élevé tente de garder le contrôle de la situation stressante.

Certaines expériences conduites chez l'animal laissent penser que dans le contrôle du stress chez un sujet entraîné se produisent des phénomènes neurologiques comparables à la phase d'hyposensibilité au stress observée chez la femelle allaitante : Dans ce cas, il y aurait une baisse de la production de CRF suggérée par la chute de la synthèse des ARNm du CRF dans l'hypothalamus. Ceci entraînerait une réduction de la réponse de l'axe Hypothalamo-hypophysaire et de la décharge émotionnelle au niveau préfrontal (diminution de l'excitation médiée par le CRF) en cas de stress.

De même, chez des animaux nouveau-nés manipulés par un expérimentateur pendant leur période d'allaitement, on a observé une réduction de la réponse au stress lorsqu'ils ont atteint le stade adulte. Cette hyposensibilité au stress n'est pas due au stress néonatal de la manipulation mais au fait que la manipulation a pour conséquence d'accroître les interactions entre la mère et ses petits (la mère nettoie les petits pour les débarrasser de l'odeur de l'homme due aux manipulations). Au niveau moléculaire, ces animaux hyposensibles au stress présentent une faible expression du gène du CRF et une augmentation de la synthèse des récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hypothalamus. Ce qui a pour effet de renforcer le rétrocontrôle négatif, comme le montre le fait que ces animaux présentent un retour aux valeurs de bases des concentrations plasmatiques en ACTH et corticostérone plus rapide que des animaux « contrôle » après une exposition à un stress. Attention, ceci ne peut s'appliquer aux bébés humains nés à terme car leur niveau de développement est trop avancé pour permettre une telle adaptation au stress.

#### 4) L'effet débilant du stress

On vient d'entr'apercevoir sans le mentionner clairement qu'il y a au moins trois causes cognitives de stress qui viennent s'ajouter au stress exogène, environnemental:

- (i) l'absence de stratégie de réponse dans le répertoire cortico/limbique (phase de programmation).
- (ii) l'utilisation de stratégie de réponse inadéquat ayant des conséquences indésirables et aggravantes (erreur d'évaluation du stress).
- (iii) les réactions émotionnelles (angoisse, panique, joie, rire) perturbant la défense car elles induisent des réactions inappropriée qui, elles mêmes accroissent le stress et les émotions. Cette perturbation des performances cérébrales par le stress et les émotions associées est l'effet débilant

#### **exemple du cinéma en flamme :**

"Dans un cinéma un groupe de spectateur regarde un film lorsqu'un incendie se déclare, quelques personnes se ruent vers les sorties et essayent des les ouvrir en poussant, les portes demeurent fermées, pris de panique, les gens poussent plus fort, frappent les portes, se jettent contre les portes mais leur efforts sont vains les portent restent fermées. Plus tard un pompier essaie les portent qui s'ouvrent facilement, elles n'étaient pas verrouillées mais elles s'ouvrent vers l'intérieur"

L'étude de tels cas révèle que les émotions perturbent la programmation de réponse adaptée et induisent des réponses stéréotypées inefficaces. De plus, les émotions diminuent la perception de la

situation stressante, l'attention est polarisée sur un seul aspect de la situation ce qui empêche d'élaborer des solutions de rechange lorsque la défense mise en jeu a échoué.

Devant cet échec, la seule stratégie est de répéter plus fort l'action défensive. La répétition de tentatives infructueuses où la force est chaque fois accrue, est l'expression de l'incapacité de s'adapter au stress.

Epilogue en guise de conclusion. Afin de lutter contre l'effet débilant du stress il est parfois plus facile et efficace de modifier l'environnement que de modifier les réactions humaines. Ainsi, dans les salles de réunions publiques les portes s'ouvrent maintenant vers l'extérieur. De même, dans les édifices publics, les escaliers s'achèvent au rez-de-chaussée. Les escaliers menant aux sous-sols sont séparés des escaliers principaux et on y accède par une porte s'ouvrant en tirant. Car en cas d'urgence les gens courent dans les escaliers et descendent jusqu'à la fin des escaliers. Cette réaction de fuite stéréotypée a provoqué des drames lors d'incendie ou tremblement de terre dans des immeubles anciens disposant d'un seul escalier, où des personnes se sont retrouvées prisonnières dans le sous-sol car prises de panique elles ont raté la sortie du rez-de-chaussée.

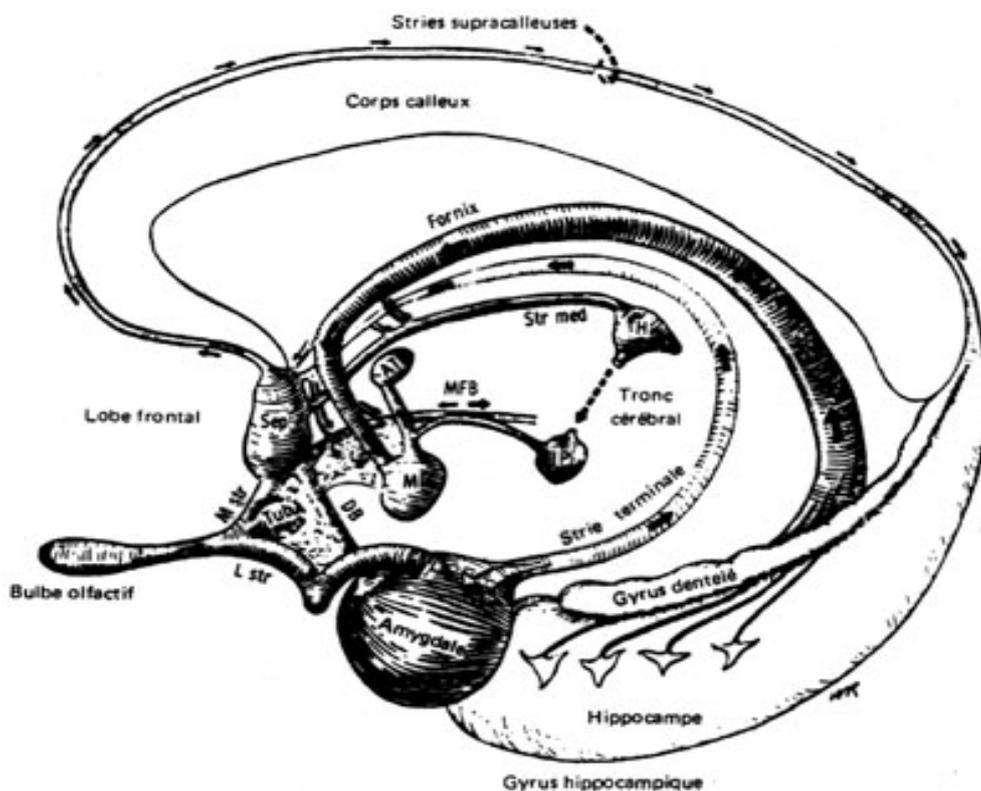
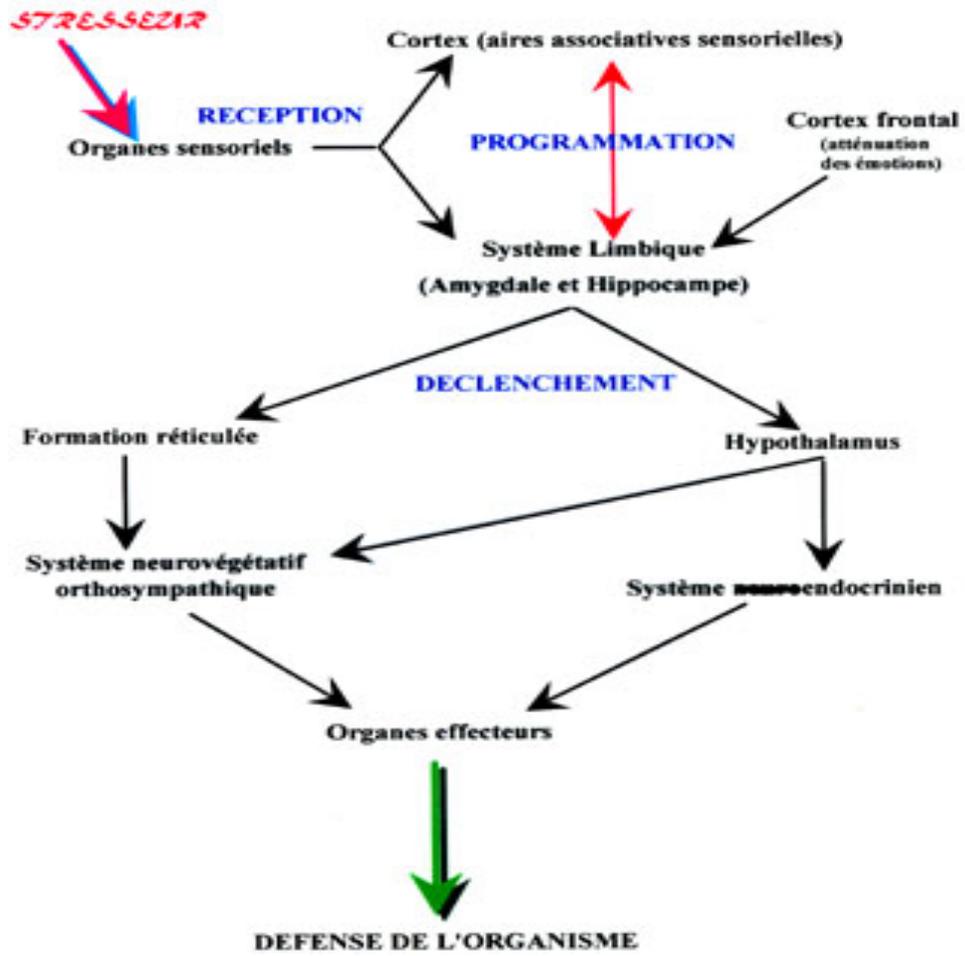
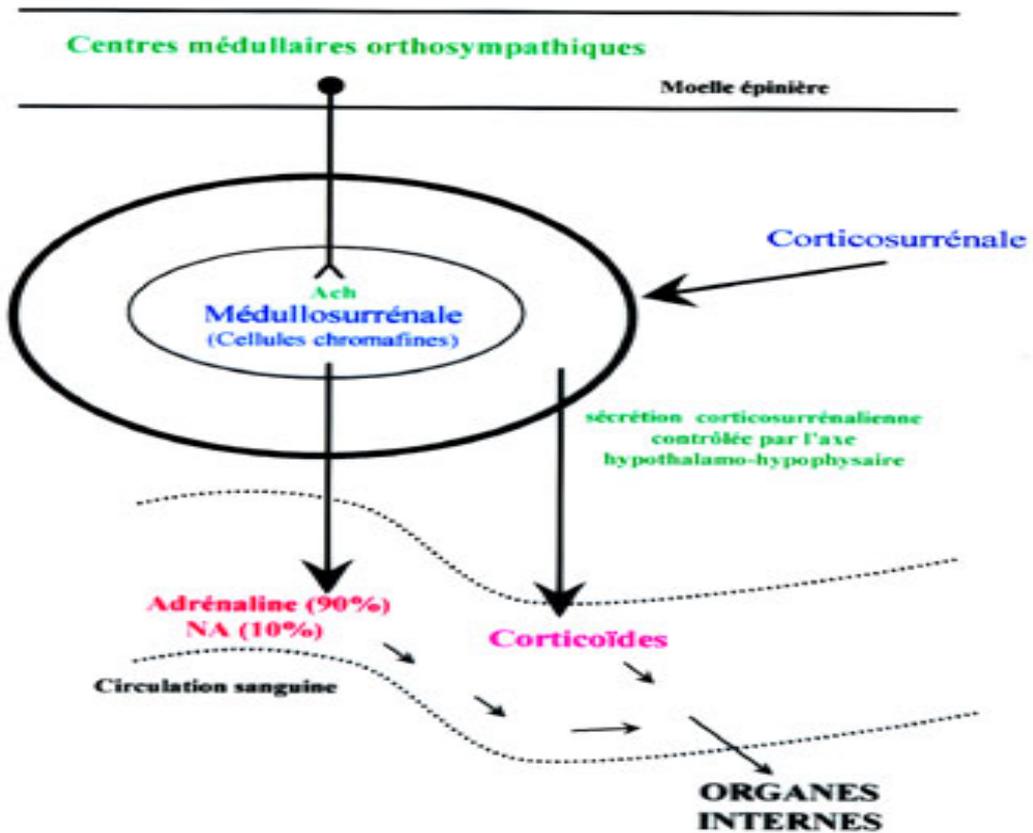
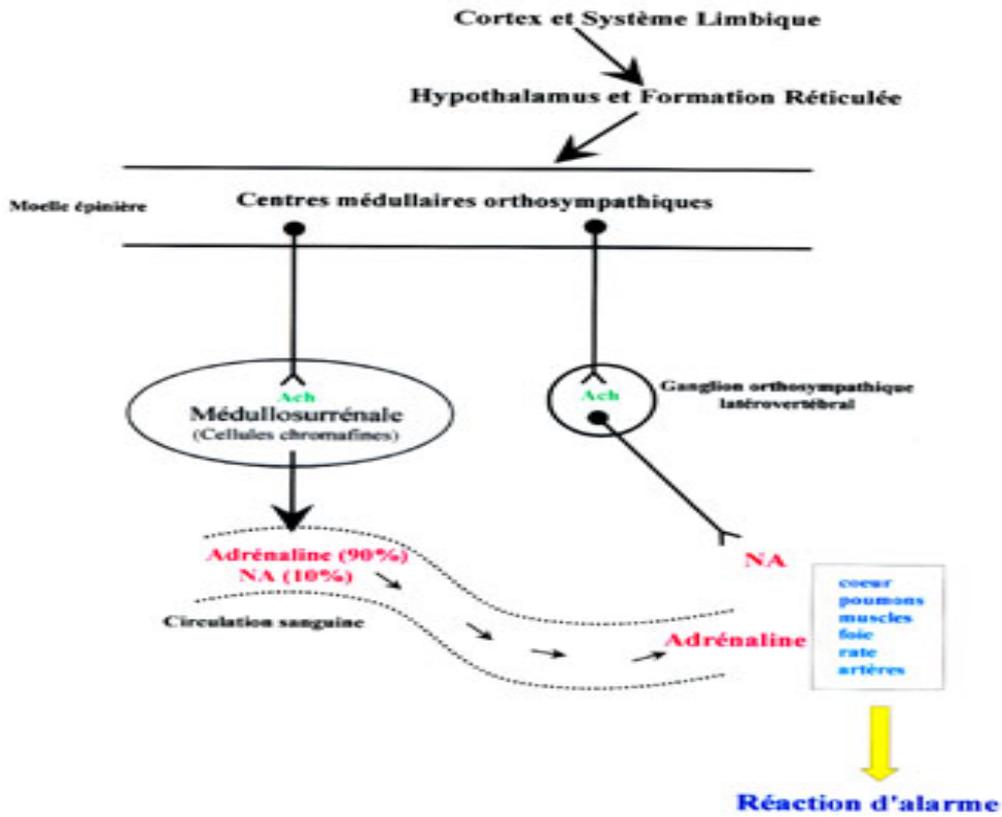


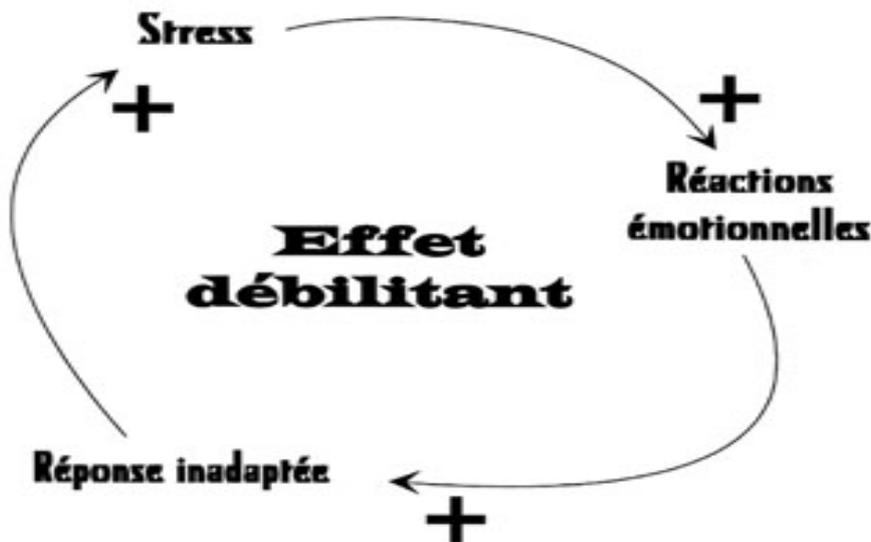
FIG. 15-2. Schéma des principales connexions du système limbique. M str, L str : stries olfactives médianes et latérales ; Str med : stries médullaires ; Tub : tubercule olfactif ; DB : bandelette diagonale de Broca ; Sep : septum ; AT : noyaux antérieurs du thalamus ; M : corps mamillaire ; H : habenula ; IP : noyaux interpedunculaires ; MFB : faisceau olfacto-septal. (D'après KRIEG. Reproduit, avec permission, de MAC LEAN : Psychosomatic disease and the visceral brain. *Psychosom. Med.*, 11: 338, 1949.)





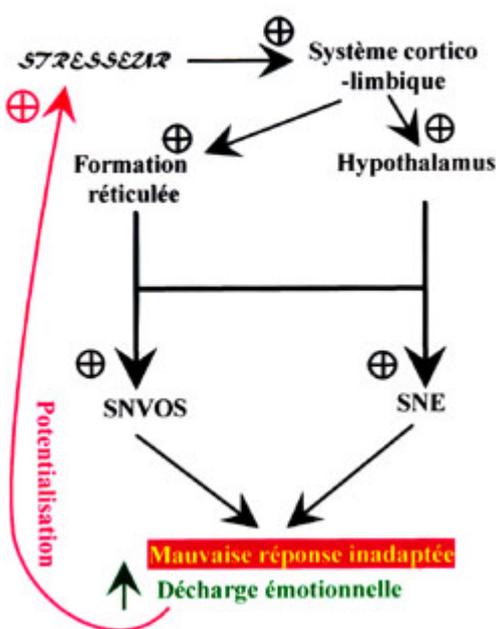
Les glandes surrénales se composent d'une partie extérieure, la corticosurrénale, qui produit les hormones corticoïdes lorsqu'elle est stimulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. La partie interne

est la médullosurrénale qui libère dans le sang de l'adrénaline et un peu de noradrénaline. Cette sécrétion est contrôlée par l'innervation orthosympathique.



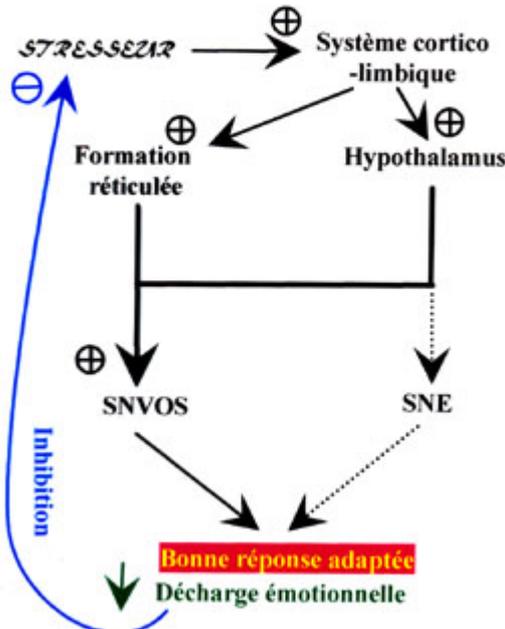
**Sujet "naïf", non entraîné**

**Stress subi** Pas de stratégie

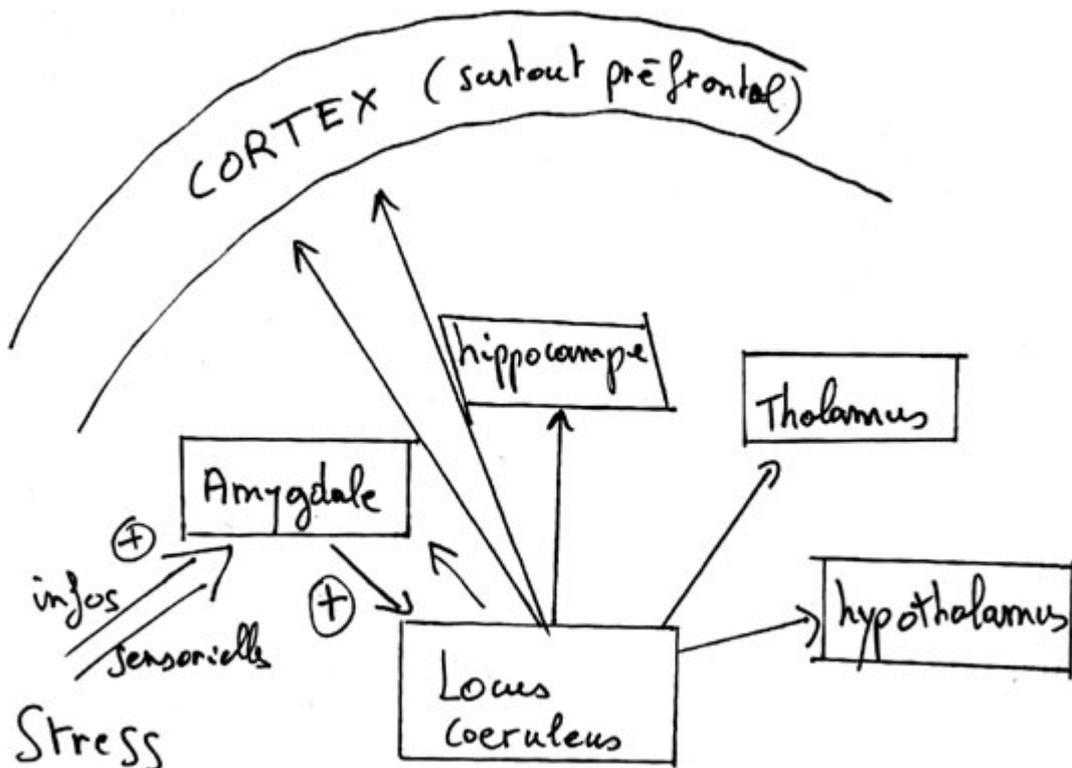


**Sujet "conditionné", entraîné**

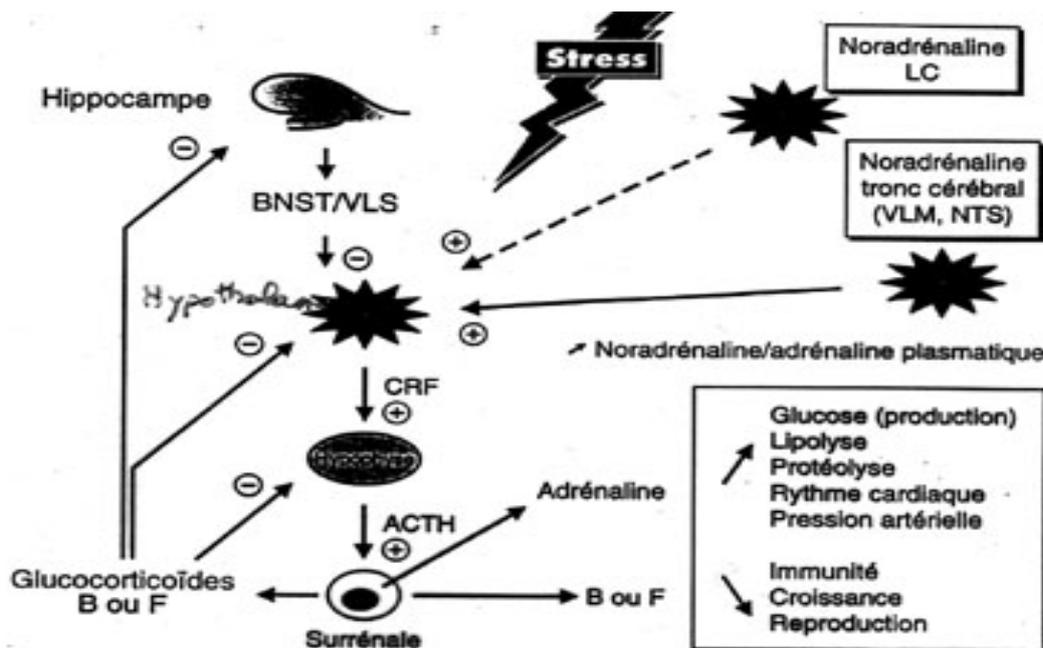
**Stress contrôlé** Stratégie pré-établie



L'amygdale intègre les informations sensorielles pendant le stress et stimule le locus coeruleus. La large répartition de l'innervation noradrénergique issue du locus coeruleus permet à ce dernier de moduler rapidement et globalement les fonctions cérébrales au cours d'un stress.



Lors d'un stress, l'hypothalamus reçoit des stimulations directes du système limbique (BNST et VLS) ainsi que des stimulations noradrénergiques provenant du locus coeruleus (LC) et du noyau du tractus solitaire (NTS). En réponse à ces stimulations, l'hypothalamus libère dans le sang le CRF qui active l'adénohypophyse. Celle-ci libère à son tour l'ACTH qui stimule la corticosurrénale afin qu'elle produise les glucocorticoïdes corticostérone (B, chez les rongeurs) et cortisol (F chez les humains). Ces derniers agissent sur de nombreux organes mais aussi sur les structures cérébrales afin de réguler leur propre sécrétions (flèches avec signe moins).



- LC : Locus Coeruleus**
- VML : Medulla ventrolatérale du tronc cérébral**
- NTS : Noyau du tractus solitaire**
- BNST : Strie terminale du système limbique**
- VLS : Septum (système limbique)**
- CRF : Corticotropin releasing factor (ou CRH ou corticolibérine)**
- ACTH : Adrenocorticotropin hormone (ou corticostimuline)**