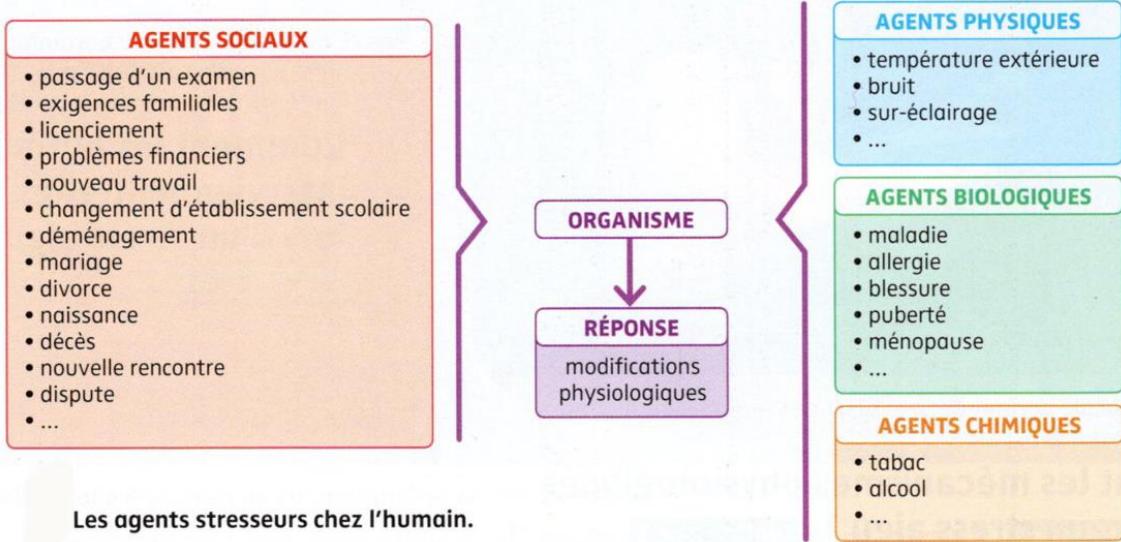


L'organisme face aux agents stresseurs

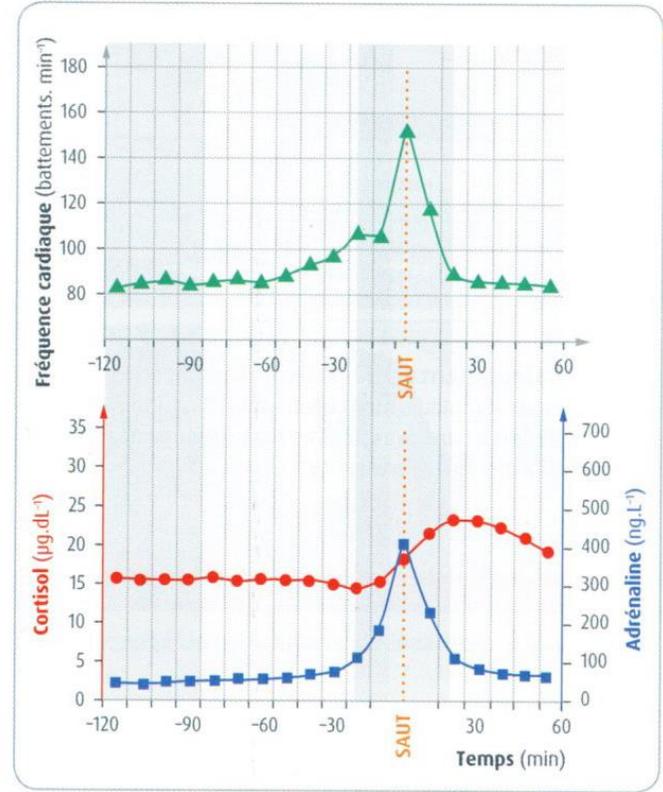


Les agents stresseurs chez l'humain.

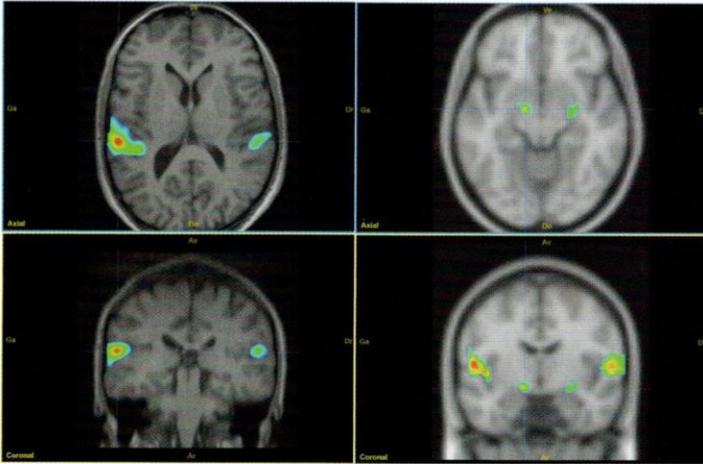


Trois exemples de réponses d'animaux face au stress induit par l'attaque d'un prédateur. Les éthologues distinguent 4 phases de réponse mises en place séquentiellement à la suite d'une menace. La première est l'étape d'immobilisation (« freeze ») pendant laquelle l'animal se fige, regarde et écoute. La seconde est une étape de fuite (« flight ») et la troisième une étape de combat (« fight »), dans le cas où la fuite aurait échoué. Enfin, une dernière étape serait une immobilisation totale (« fright ») face au prédateur.

Suivi de l'évolution 3 paramètres liés au stress lors d'un saut en parachute. 43 volontaires effectuent un saut en parachute à une altitude de 3500 mètres. Des prélèvements sanguins sont effectués toutes les 10 minutes et leur fréquence cardiaque est enregistrée en continue avant, pendant et après le saut. On parle de phase d'alarme pour qualifier la réponse associée à la sécrétion d'adrénaline et de phase de résistance pour celle associée à la sécrétion de cortisol.

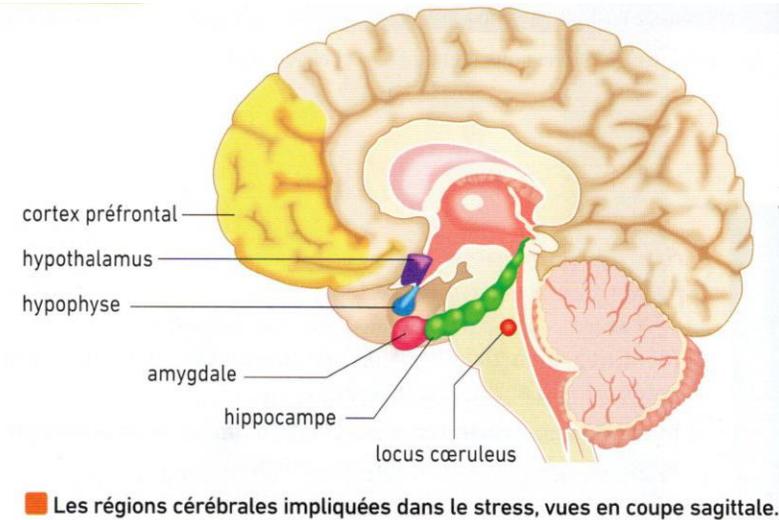


Le cerveau déclenche l'alerte lors d'un stress aigu



A Image par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) d'une personne écoutant un son neutre (à gauche), ou une musique tantôt effrayante, tantôt joyeuse (à droite).

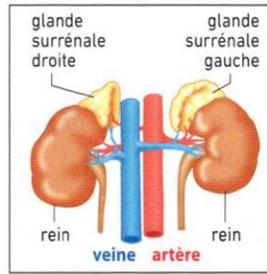
Aujourd'hui, de nombreuses expériences réalisées chez l'Homme ou sur des modèles animaux ont établi que les mécanismes du stress aigu sollicitent plusieurs régions cérébrales. Dans un premier temps, le **cortex préfrontal*** analyse les informations issues des cinq sens, en échangeant avec l'hippocampe* (impliqué dans la mémorisation) et avec l'amygdale* (site de traitement des émotions). Ces deux régions font partie du **système limbique***. Puis, le cortex préfrontal active l'**hypothalamus*** qui stimule à son tour le locus cœruleus*. Quelques secondes plus tard, le système nerveux sympathique* est à son tour activé.



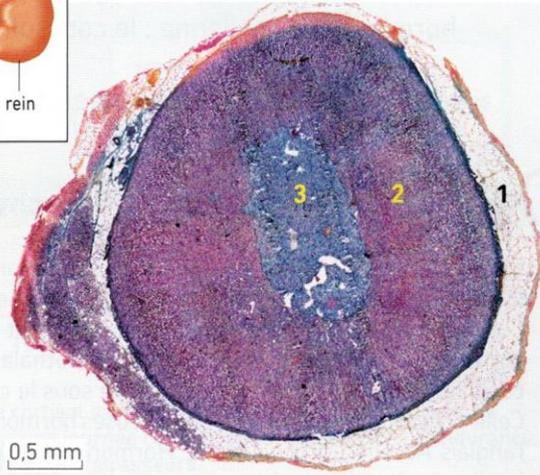
Le système nerveux est composée de trois parties; le système nerveux central (encéphale), le système nerveux périphérique (nerfs crâniens et rachidiens) et le système nerveux autonome subdivisé en sympathique et parasympathique qui régule les fonctions automatiques de l'organisme : respiration, digestion, rythme cardiaque, certaines glandes qui échappent à la volonté.

Les messages nerveux parcourant les nerfs sympathiques* provoquent immédiatement une stimulation du cœur et de l'appareil respiratoire. Au cours des secondes qui suivent, ils déclenchent la libération dans le sang d'une hormone : l'**adrénaline***. Cette molécule est fabriquée par les deux **glandes surrénales***, organes situés dans la cavité abdominale, au-dessus de chaque rein. La coupe transversale d'une glande surrénale (A) montre qu'elle est entourée de tissu adipeux* et comporte deux zones distinctes : au centre (ici coloré en violet), la médullosurrénale sécrète l'adrénaline ; en périphérie (ici de couleur rose), le cortex surrénalien sécrète une autre hormone, également impliquée dans le stress.

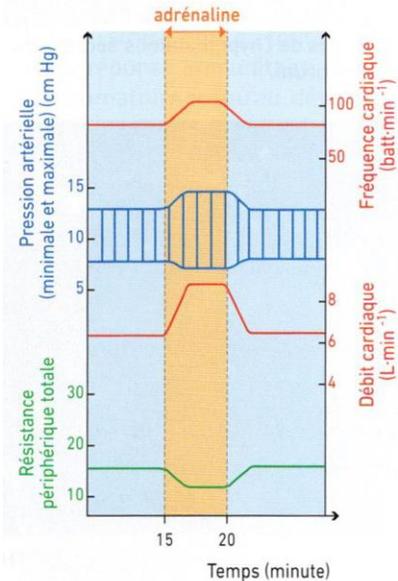
L'adrénaline a des effets physiologiques variés sur l'organisme. Elle provoque la dilatation pupillaire, modifie les paramètres cardiovasculaires (B) et agit sur les réserves de glycogène* de l'organisme (C).



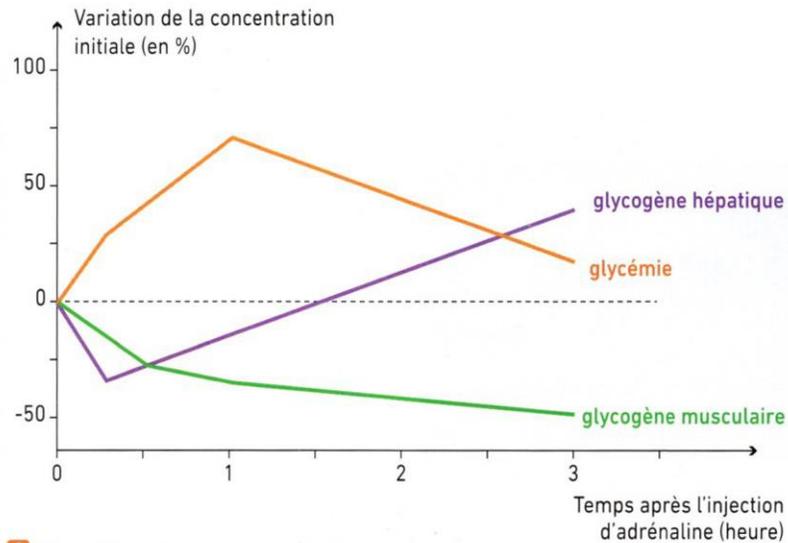
- 1 : tissu adipeux
- 2 : cortex surrénalien
- 3 : médullosurrénale



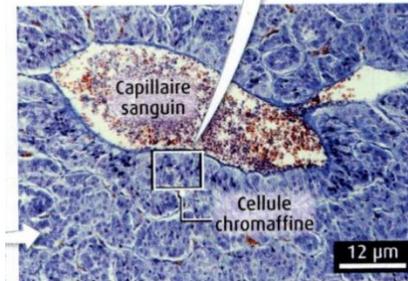
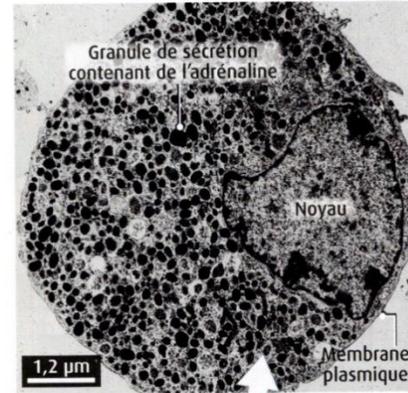
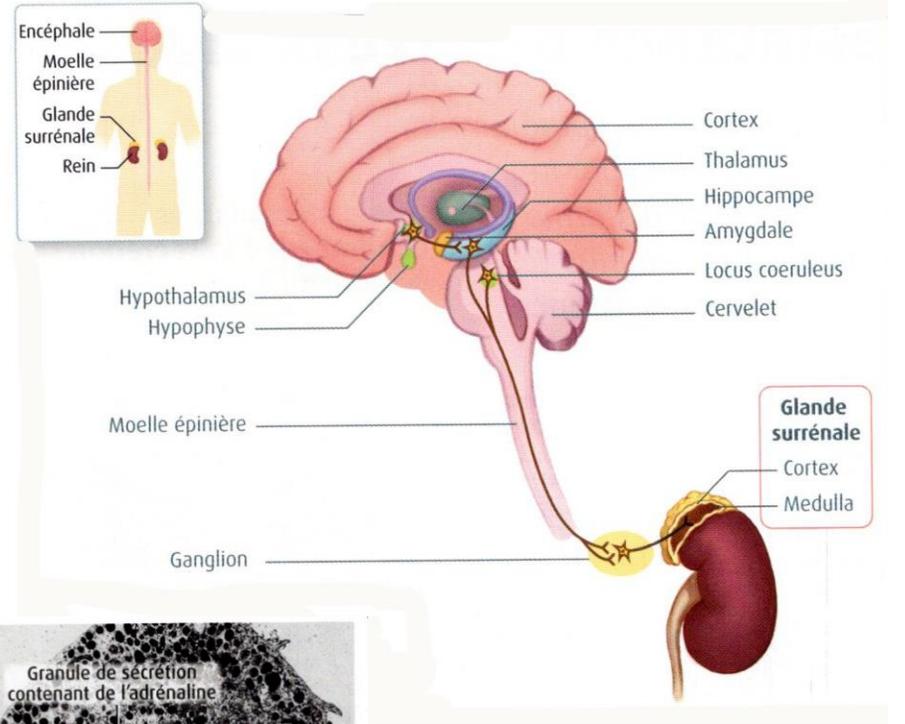
A Coupe transversale d'une glande surrénale de rat observée au microscope optique.



B Modifications cardiovasculaires provoquées par une perfusion* intraveineuse lente d'adrénaline.



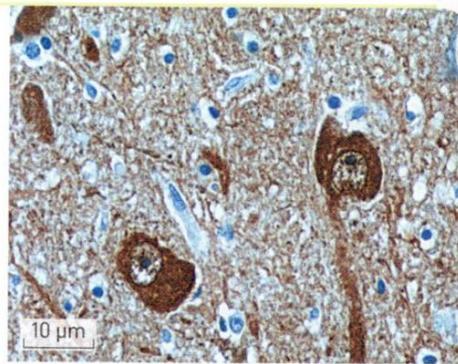
C Effets d'une injection d'adrénaline sur les réserves de glycogène et sur la glycémie chez un rat alimenté.



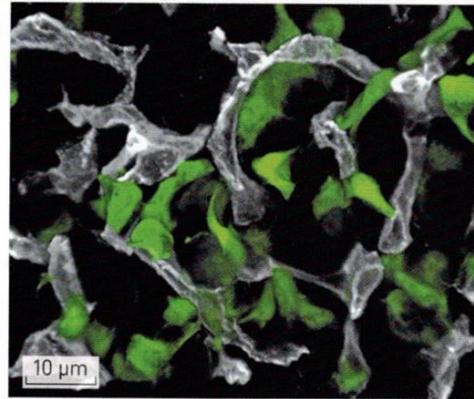
La glande médullo-surrénale à différentes échelles. Les cellules chromaffines sont connectées à des neurones. Lorsqu'un message nerveux circule dans ces derniers, cela déclenche l'exocytose de l'adrénaline dans le sang.

Phase d'alarme du stress aigu

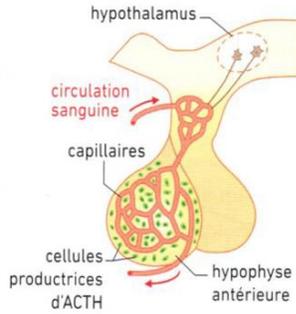
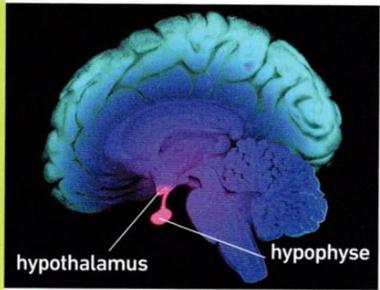
L'hypothalamus (A) est une petite zone cérébrale dont les neurones (B) ont la particularité de fabriquer des hormones comme la CRH* (de l'anglais Corticotropin Releasing Hormone) qui intervient dans la sécrétion de cortisol* par le cortex surrénalien (E). L'hypothalamus est relié par des capillaires sanguins à une glande située sous le cerveau, l'hypophyse. Celle-ci produit également de nombreuses hormones, dont l'ACTH* (de l'anglais Adreno Cortico Tropic Hormone) (C). L'ACTH est, elle aussi, impliquée dans la sécrétion de cortisol. En 1955, R. Guillemin prouva qu'une hypophyse cultivée *in vitro* ne produisait ses hormones qu'à la condition d'être mise en présence de fragments d'hypothalamus prélevés dans le cerveau. La démonstration d'un lien chimique entre les deux organes était faite. Des études ultérieures précisèrent la nature chimique et la concentration sanguine de ces hormones. Les taux hormonaux sanguins de CRH, ACTH et de cortisol ont ainsi pu être modélisés lors de l'action d'un agent stressueur (D).



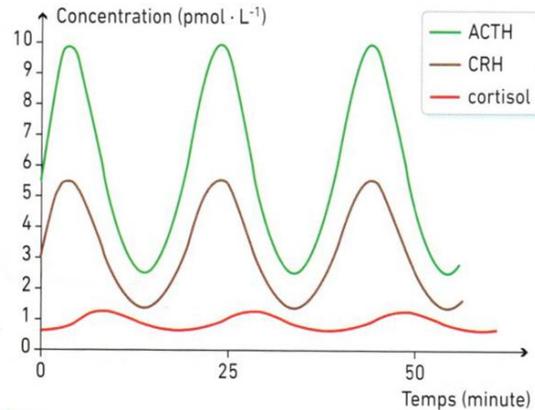
B Les neurones de l'hypothalamus sécréteurs de CRH (en brun).



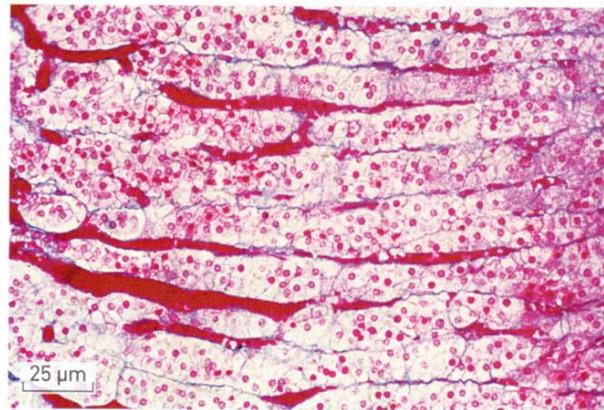
C Les cellules de l'hypophyse sécrétrices d'ACTH (en vert) entourées par des capillaires (en gris).



A Position de l'hypothalamus et de l'hypophyse sur une coupe sagittale d'encéphale (IRM 3D, fausses couleurs) et schéma des relations entre ces deux organes.

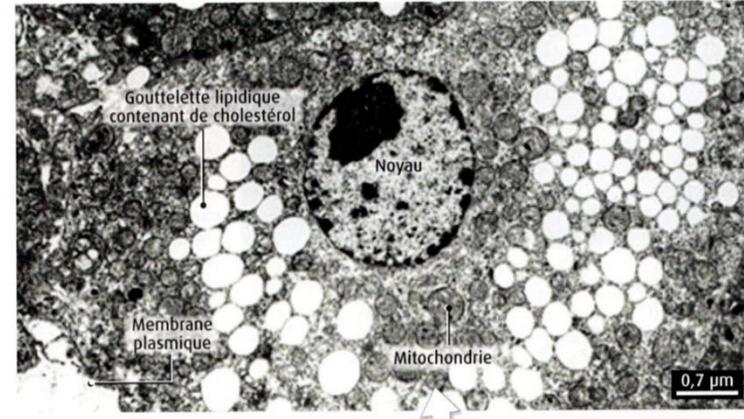


D Sécrétion des hormones CRH, ACTH et cortisol en présence d'un agent stressueur.

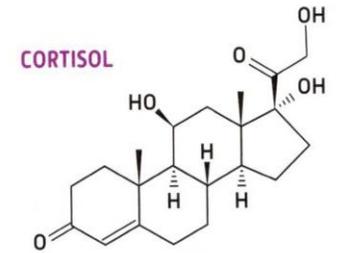


E Cellules du cortex surrénalien sécrétrices de cortisol.

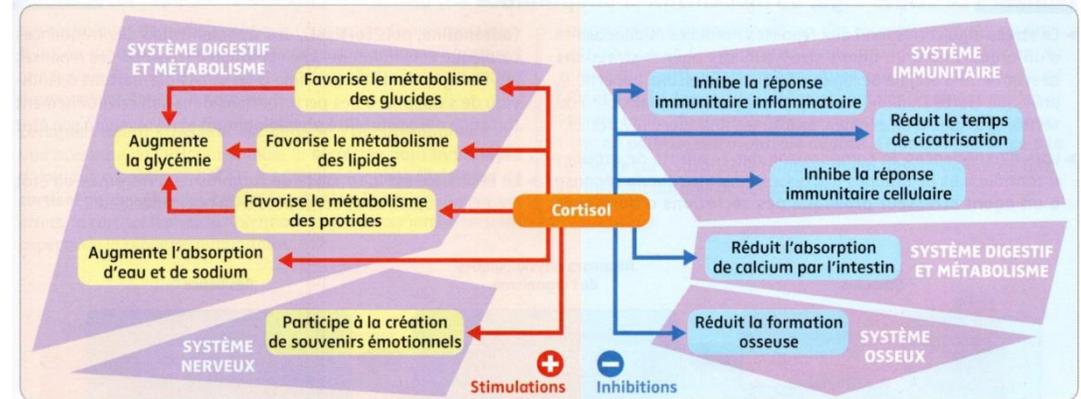
Phase de résistance du stress aigu



Les cellules de la cortico-surrénale synthétisent du cortisol à partir du cholestérol puis sous l'effet de l'ACTH le libère dans le sang.



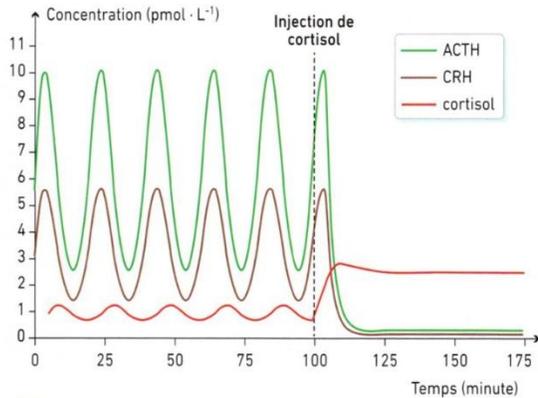
De très nombreuses cellules de l'organisme possèdent des récepteurs au cortisol. Ainsi, le cortisol a plusieurs organes cibles et de multiples effets.



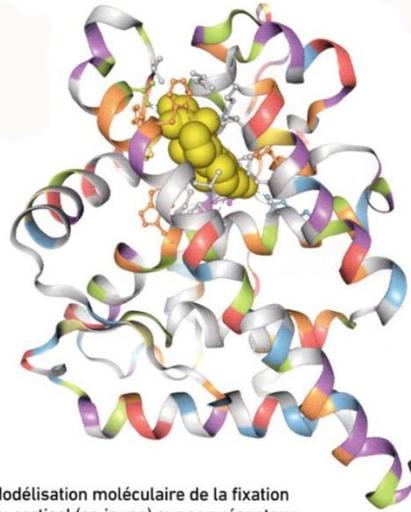
Quelques effets du cortisol.

La régulation du taux de cortisol

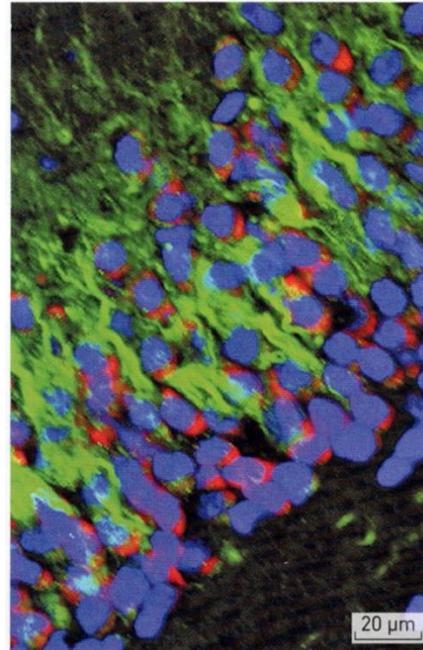
Une fois libéré, le cortisol agit sur des cellules cibles, comme les cellules hépatiques. Ces cellules possèdent des récepteurs* cytoplasmiques au cortisol (A). Plus surprenant, ces mêmes récepteurs sont aussi présents dans les neurones de plusieurs régions cérébrales, dont l'hypothalamus et l'hippocampe (B). Suite à la liaison entre les récepteurs cérébraux et le cortisol, la concentration sanguine de l'hormone est modifiée (C).



C Influence d'une injection unique de cortisol chez un individu sain, à t = 100 minutes.



A Modélisation moléculaire de la fixation du cortisol (en jaune) sur son récepteur.

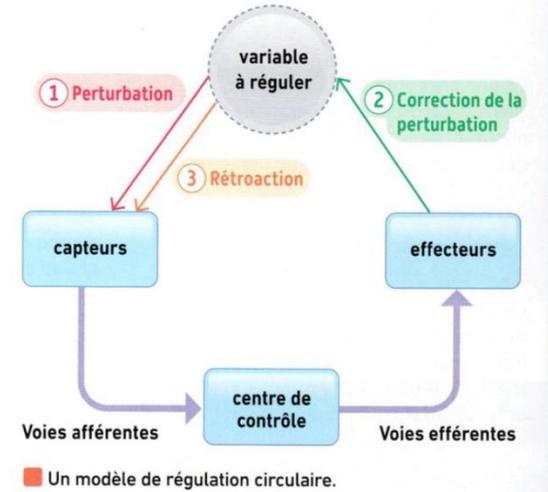


B Récepteurs au cortisol (en vert) à l'intérieur de neurones (en rouge et bleu). Coupe d'hippocampe de rat en microscopie confocale.

Un modèle simple de système de régulation

Un système de régulation, en biologie, peut se définir comme un ensemble de processus capables de maintenir une variable biologique à une valeur de référence en compensant négativement ses variations à la hausse, et en compensant positivement ses variations à la baisse.

Le taux sanguin d'une hormone est soumis en permanence à des perturbations de sa valeur de référence (la sécrétion de l'hormone augmente sa concentration sanguine, tandis que la dégradation naturelle de l'hormone et sa fixation sur les cellules-cibles la diminuent). Ce taux sanguin est perçu en permanence par des capteurs, qui transmettent cette information à un centre de contrôle. Celui-ci est capable d'agir sur des organes effecteurs afin qu'ils ramènent le taux sanguin de l'hormone à sa valeur de référence. Tous ces éléments constituent une boucle de régulation. En effet, après avoir été corrigée, la valeur de la variable est réinsérée dans le système. Ce retour constitue un **rétrocontrôle négatif**.



La résilience, un retour au calme

La **résilience*** est la capacité d'un individu, mais aussi d'une espèce, d'un écosystème ou encore d'une structure comme une ville ou une entreprise à retrouver un état d'équilibre après un événement exceptionnel. Pour l'organisme humain, il s'agit de retrouver un fonctionnement normal après avoir subi une perturbation, engendrée ici par un agent stresseur.

La résilience peut être mise en évidence expérimentalement. Le taux de cortisol dans l'organisme a été évalué au sein d'un groupe de quatorze jeunes personnes volontaires, toutes en bonne santé, sur une durée de deux heures. Après une phase d'accueil, les volontaires ont lu des magazines jusqu'à la 22^e minute. De la 23^e à la 48^e minute, ils se sont préparés à un entretien individuel d'embauche, ont passé cet entretien et obtenu une réponse (agent stresseur). Ensuite, jusqu'à la 120^e minute, ils se sont relaxés comme ils le souhaitaient. Au cours de cette expérience, huit prélèvements individuels de salive ont été effectués. L'évolution du taux de cortisol salivaire reflète celle du taux de cortisol sanguin.



■ Résultats des mesures du taux de cortisol salivaire.

Bilan: l'adaptabilité de l'organisme au stress

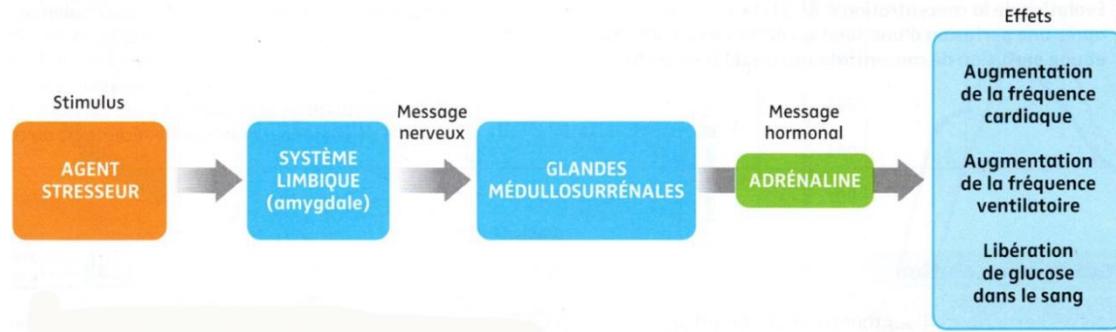
1°) Le stress aigu: un ensemble de réponses adaptatives

Les agents stressants peuvent être d'origine biologique, physique, chimique ou sociale: ils sont très variés. En revanche la réponse est toujours la même, elle est stéréotypée.

Le stress aigu est donc une réponse normale et ponctuelle de l'organisme à un agent stressant. Cette réponse consiste à une libération d'hormones, adrénaline puis cortisol qui vont provoquer une perturbation des paramètres physiologiques et métaboliques permettant à l'individu de s'adapter à des perturbations de son environnement et revenir à son état initial. Cette adaptabilité permet ainsi la résilience.

2°) La réponse immédiate à l'agent stressant (phase d'alarme)

Lorsque l'agent stressant (stimulus) est détecté, le système limbique est activé notamment les structures impliquées dans les émotions comme l'amygdale. Ces structures envoient alors des messages nerveux qui sont transmis à différents organes cibles dont les glandes médullosurrénales. Celle-ci libère alors une hormone dans le sang: l'adrénaline dont l'action produit une augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire, une libération de glucose dans le sang, une dilatation des pupilles...



3°) Une réponse plus tardive et le retour à l'équilibre (phase de résistance)

L'agent stressant produit aussi une activation de l'hypothalamus qui libère une hormone CRH (corticotropin releasing hormone), Celle-ci stimule l'hypophyse qui libère à son tour une deuxième hormone, l'ACTH

(adreno cortico trophic hormone) dont l'action sur les glandes corticosurrénales provoque une libération de cortisol. Les effets du cortisol sont nombreux entre autres la libération de glucose et l'inhibition de la réponse immunitaire.

Le cortisol se fixe aussi sur des récepteurs hypothalamiques ce qui provoque par rétrocontrôle négatif, une inhibition du complexe hypothalamo-hypophysaire et par conséquent une diminution de la libération de CRH et ACTH, donc au final de cortisol. Cela permet un retour à la normale, c'est la résilience.

