



Éléments de physiologie et de physiopathologie du stress

Frédéric Canini

DANS **REVUE DE NEUROPSYCHOLOGIE** 2019/4 **Volume 11**, PAGES 251 À 258
ÉDITIONS **JLE ÉDITIONS**

ISSN 2101-6739

DOI 10.1684/nrp.2019.0520

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://stm.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2019-4-page-251?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Flashez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



Distribution électronique Cairn.info pour JLE Éditions.

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur [cairn.info/copyright](https://stm.cairn.info/copyright).

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

Éléments de physiologie et de physiopathologie du stress*

Stress: physiology and pathophysiology

Frédéric Canini

Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA),
1, place Valérie-André, BP73,
91223 Brétigny-sur-Orge cedex, France
<frederic.canini@intradef.gouv.fr>

Pour citer cet article : Canini F. Éléments de physiologie et de physiopathologie du stress. *Rev Neuropsychol* 2019 ; 11 (4) : 251-8
doi:10.1684/nrp.2019.0520

Résumé

Le stress est un mécanisme majeur permettant l'adaptation d'un individu à son environnement et à ses changements. C'est une fonction physiologique avec des entrées (perception intéroceptive et extéroceptive), un intégrateur cérébral (évaluation du risque et de la maîtrise, etc.), des effecteurs (axe corticotrope, système nerveux autonome sympathique et parasympathique) et une régulation au sein des effecteurs et au regard de l'évolution du stimulus. Le stress, aspécifique de l'agression, permet à l'organisme de mobiliser ses ressources à la hauteur du risque perçu. La régulation du stress s'ajuste sur l'agression présente. La réponse est aussi optimisée en vue d'une agression ultérieure similaire *via* des mécanismes de conditionnement et de modulation épigénétique. Ainsi, l'histoire de l'individu amplifie la variabilité interindividuelle génétique du stress. La régulation du stress intègre également le coût biologique du stress par l'activation diachronique des mécanismes de récupération impliquant le sommeil, le tonus vagal et la régénération tissulaire. Dans l'idéal, le stress permet à l'organisme de répondre efficacement, au moindre coût et sans séquelles, aux flux des agressions, autorisant, le cas échéant, la mise en œuvre de mécanismes d'adaptation. Il accroît donc les chances de survie et améliore l'adaptation au monde. Cependant, le stress peut devenir pathogène si sa régulation est défectueuse, en excès (stress insuffisant) ou en défaut (stress perdurant au-delà du besoin), expliquant nombre de maladies de l'adaptation.

Mots clés : stress • fonction physiologique • axe corticotrope • système nerveux autonome • adaptation

Abstract

Stress is a major biological mechanism that aims to optimize the way an organism copes with a constantly changing environment. Stress is a physiological function with inputs (interoceptive and exteroceptive perception), brain integrative centres (valence and control evaluation, etc.), outputs (stress mediators: the hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA] axis and the autonomic nervous system with its sympathetic and parasympathetic branches), and regulatory systems that adjusts the activation level of each stress mediator as well as the overall stress level to the demand. Stress helps to mobilize an organism's resources to cope efficiently with a perceived challenge. Stress response not only adapts itself to the present threat but also memorizes it via mechanisms such as memorization (conditioning) and epigenetic modulation in order to optimize its future response to a similar stressor. Therefore, the history of the individual shapes stress over time and increases the intrinsic interindividual variability of stress responses. Lastly, stress integrates the biological cost of its response by triggering recovery mechanisms in a diachronic way through sleep, parasympathetic activation, and tissue regeneration. The aim of stress is therefore to increase an individual's chances of survival and to allow adaptative mechanisms to develop. Unfortunately,

* Les positions exprimées dans cet article ne sont que les points de vue de l'auteur et ne doivent pas être considérées comme le point de vue officiel du Service de santé des armées françaises.

Correspondance :

F. Canini

stress can become pathogenic when its regulation is defective, if it is either excessive or insufficient. This explains a number of stress-related pathologies.

Key words: stress • physiological function • hypothalamic-pituitary-adrenal axis • autonomous nerve system • adaptation

■ Introduction

Le terme « stress » est devenu un mot passe-partout de la psychologie et de la physiologie des agressions. Il traduit pourtant une réaction biologique (« le stress ») extrêmement précise dont émerge un concept (« l'homme stressé »). Sa phénoménologie peut être décrite de manière variable selon l'approche choisie. Le but de cet article est de poser ce concept de « stress », incluant la réponse biologique, afin de mieux comprendre les maladies dont les physiopathologies s'articulent autour des dysfonctions du stress vécu dans un environnement perçu comme agressif.

Le stress est la réaction biologique d'un organisme exposé à un changement significatif de son environnement. Le stresser est l'ensemble des modifications environnementales qui déclenchent le stress, qu'elles soient internes au corps (hémorragie, sepsis, douleur, mémoire, etc.) ou externes (chaleur, froid, agression physique ou psychique, etc.). Le cerveau est l'organe qui interprète une information corporelle, dont le déclencheur est interne ou externe au corps, en un risque imposant l'activation des mécanismes de stress. La valeur accordée aux informations perçues (*valence*) ainsi que le sentiment de maîtrise expliquent la différence entre l'intensité du stress perçu par l'individu et l'agressivité réelle du stresser.

La dynamique du stress a été définie par Hans Selyé dans le cadre du syndrome général d'adaptation avec trois phases :

- une phase d'alarme durant laquelle l'organisme mobilise toutes ses ressources grâce à une régulation en tendance entraînant une augmentation constante de la réponse ;
- une phase de résistance durant laquelle l'organisme ajuste sa réponse au strict besoin grâce à une régulation en constance permettant une stabilité de la réponse ;
- une phase de récupération si le stresser disparaît, ou d'épuisement si l'agression perdure alors que l'organisme n'est plus capable de maintenir le niveau adéquat de stress [1]. Cette phase d'épuisement se traduit par l'émergence de maladies, voire de décès.

De manière finaliste, on peut proposer que le stress permette la survie lors de la phase d'alarme et d'attendre l'installation des mécanismes d'adaptation si l'agression perdure. Le développement de ces mécanismes durant la phase de résistance permet de réduire l'intensité du stress nécessaire à la vie sous contrainte et repousse d'autant la survenue de l'épuisement. Cependant, le stress n'est que l'élément aspécifique de la réponse d'un individu à une agression. Ainsi, face à une agression extéroceptive (le froid), l'individu répond par une réaction aspécifique

mobilisant les ressources de l'organisme (le stress) et par une réaction spécifique réduisant l'agression (produire de la chaleur par le frisson, éventuellement mettre un manteau).

Les deux médiateurs du stress, que sont l'axe corticotrope et le système nerveux autonome (SNA), permettent le couplage entre l'activation cérébrale induite par la détection du changement dans l'environnement et la mobilisation de l'organisme. L'axe corticotrope est un système endocrinien amplifié et autorégulé conduisant à la libération de glucocorticoïdes, le cortisol chez l'homme. Ce dernier imprègne tous les tissus mais agit selon la distribution tissulaire de ses deux récepteurs, dits minéralocorticoïdes (MR) et glucocorticoïdes (GR) [2]. Le SNA se divise en deux branches, sympathique conduisant à la libération de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) et parasympathique ou vagale. Les deux branches du SNA sont en interaction de manière variable selon les tissus. Elles dessinent deux modalités antagonistes de fonctionnement pour l'organisme :

- l'activation sympathique accompagne les interactions avec le monde et survient durant le stress : elle implique une forte consommation d'énergie (fonctionnement catabolique) ;
- l'activation parasympathique participe à la récupération et à la reconstruction du corps (fonctionnement anabolique).

Cet antagonisme fonctionnel a pu faire considérer le stress comme le support de la gestion de l'énergie, entre autres, chez les prédateurs [3].

Le coût biologique du stress se définit par rapport à une situation optimale de repos durant laquelle l'organisme assure au moindre coût son fonctionnement avec des variables biologiques étroitement régulées. C'est la situation d'homéostasie qui représente un optimum fonctionnel. Lors du stress, l'organisme fonctionne toujours de manière régulée, mais à un niveau éloigné de cet optimum afin de répondre à la demande. C'est l'hétérostasie ou allostasie [4].

La qualité du stress réside dans l'équilibre entre son efficacité et son économie. Un stress « ajusté » (*eustress*), répondant précisément à la menace et s'éteignant lorsque celle-ci a disparu, mobilise ses deux médiateurs de manière équilibrée et au plus juste niveau. À la disparition du stresser, l'activation catabolique d'alarme sympatho-corticotrope s'efface et laisse la place à une activation parasympathique participant à la récupération. Inversement, un stress « non ajusté » (*distress*) est dissocié de l'agression (trop court ou trop long, excessif ou insuffisant)

et associe, à des degrés divers, un découplage entre les activations des axes corticotrope et autonome. L'impact de la qualité du stress déborde de l'épisode de confrontation et module le sommeil qui suit : l'*eustress* est suivi d'une augmentation de la durée du sommeil (rebond) alors que le *distress* s'accompagne d'une réduction du temps de sommeil (insomnie) [5].

Le rôle factuel du stress est double :

- faciliter la réponse coordonnée de l'organisme passant d'un statut « de repos » à un statut « activé », c'est-à-dire allant du statut d'homéostasie vers celui d'hétérostasie ;
- faciliter le retour aux conditions d'homéostasie à mesure où la contrainte décroît, *via* l'ajustement permanent du fonctionnement cérébral et les mécanismes de rétrocontrôle inhibiteur intrinsèques aux médiateurs du stress [6].

La manière dont le stress s'active face à un stresser donné est l'objet de variations interindividuelles avec, en particulier, des hauts et bas répondeurs. Cependant, la réponse d'un individu donné à un instant *t* est indépendante du stresser, que le stresser soit physique (exercice physique) ou psychique (parler en public). Cela représente le caractère aspécifique du stress dont l'enjeu est de mobiliser les ressources de l'organisme au niveau du défi mais pas de les orienter.

De manière synthétique, le stress est le mécanisme permettant d'ajuster le fonctionnement de l'organisme au plus près de la demande toujours changeante de son environnement. Il peut être considéré comme une fonction physiologique avec des entrées (perception intéroceptive et extéroceptive), un intégrateur cérébral (évaluation de la valeur et de la maîtrise du stresser, etc.), des effecteurs (axe corticotrope, SNA) et une régulation au sein des effecteurs et au regard de l'évolution du stimulus. Cette manière de décrire cette fonction « stress » permet de considérer la réponse physiologique de l'organisme en fonction des caractéristiques de l'agression en intensité et durée, et de considérer la réponse pathologique comme un défaut de régulation du stress.

■ Les stress

■ Le stress unique, intense et non compensable

Lorsqu'un individu est exposé à une agression physiologique intense comme une exposition à la chaleur, le stress facilite la survie. Ainsi, un animal exposé à la chaleur développant une forte libération de glucocorticoïdes présente également une moindre augmentation de la température corporelle profonde et une plus grande réduction de l'activité comportementale. Cette réponse s'associe à une plus faible déshydratation et inflammation cérébrale [7]. L'ensemble témoigne d'un bon ajustement à l'environnement et d'une moindre usure physiologique. Dans ce contexte, le coup de chaleur, défini comme une augmentation dérégulée de la température corporelle profonde, apparaît comme la conséquence d'un stress insuffisant.

Ainsi, l'apport de glucocorticoïdes à des individus en coup de chaleur améliore leur réponse physiologique à l'agression thermique, voire développe un effet thérapeutique [8].

Le défaut de stress peut avoir plusieurs origines. En phase d'alarme, le stress peut être insuffisant parce que l'agression est trop intense ou trop rapide (hémorragie cataclysmique). En phase de résistance, un défaut de recrutement de l'axe corticotrope (bas répondeur) ou une usure fonctionnelle (insuffisance corticotrope fonctionnelle) peuvent expliquer la désadaptation du stress à la demande physiologique induite par l'agression.

■ Le stress aigu traumatique

Le stress aigu traumatique fait référence à une agression psychologique, c'est-à-dire passant par une médiation interprétative cérébrale. L'archétype est l'interaction « proie-prédateur », particulièrement bien décrite chez le rat. Lorsque le prédateur est loin, la proie répond par une surveillance attentive de l'environnement. Lorsque le prédateur se rapproche en deçà d'une distance de sécurité, la proie fuit, si elle le peut, ou s'immobilise de manière tonique dans le cas contraire. Lorsque la distance devient encore plus faible, la proie répond par des comportements violents de dégagement. Enfin, dans la gueule du prédateur, la proie mime la mort [9]. Cette relation entre la capacité de maîtrise de l'environnement et l'intensité du stress se retrouve chez l'homme ; la probabilité de transition d'un état de stress péri-traumatique vers un trouble de stress post-traumatique (TSPT) passe de 10 % pour les témoins d'une horreur à environ 50 % dans le cas d'agression intime comme le viol [10].

Ces réponses de la proie au prédateur surviennent dès la première rencontre et sont donc non conditionnées. Elles trouvent leur origine dans des réseaux neuronaux architecturés autour de la substance grise périaqueducule (SGPA), structure cérébrale dont les colonnes neuronales induisent spécifiquement des comportements actifs (lutte) ou passifs (inhibition). Ainsi, la SGPA est au cœur du réseau d'alarme innée (RAI) qui intègre également l'hypothalamus postérieur et l'amygdale. Un des rôles de l'amygdale est de mémoriser l'agression et réaction et de générer une réponse automatique conditionnée en cas de seconde rencontre se faisant dans les mêmes conditions [11]. Durant cette réponse conditionnée, plus rapide et mieux adaptée à la menace, l'amygdale joue alors le rôle de chef d'orchestre de la réponse de stress, rôle qui était initialement dévolu à la SGPA. Le conditionnement apparaît comme l'outil d'une transition caudo-rostrale de l'organisation de la réponse à l'agression. Ce réseau d'alarme est inhibé par l'hippocampe et le cortex frontal qui apportent des éléments contextuels liés à l'environnement (indices) et à l'agresseur (niveau de risque). Ainsi, la réponse conditionnée automatique de stress intense ne survient pas si le contexte n'est pas identique (environnement différent, environnement identique mais s'étant avéré sans risque plusieurs fois de suite, agresseur ayant été précédemment

maîtrisé, etc.). Ce conditionnement, qui s'inscrit en une seule rencontre et qui ne survient que dans un contexte limité, permet *a priori* de meilleures chances de survie à un individu, voire à l'espèce.

Le contrôle fronto-hippocampique du conditionnement de peur peut, cependant, défaillir si le contexte environnemental de la première confrontation perd sa spécificité (généralisation) ou s'il n'est pas possible d'apprendre l'innocuité globale d'un environnement qui n'a été dangereux que lors de la première exposition (conditionnement d'extinction). Cela semble être le cas chez l'homme dans le cadre du TSPT dans lequel il existerait un défaut d'inhibition de l'amygdale en raison d'une sous-activation hippocampique et/ou frontale dont la conséquence serait un déficit d'extinction du conditionnement aversif ou une généralisation des indices contextuels liés au conditionnement de peur [12].

■ Le stress modéré répété

Les événements de la vie se rapprochent plus souvent d'agressions modérées mais répétées que d'agressions intenses et uniques. Dans ce cas, l'amplitude du stress et sa rapidité d'activation se modulent dans le temps, soit en réduction (habituation), soit en augmentation (sensibilisation) [13]. L'habituation est un apprentissage de l'innocuité ou de la maîtrise du stress. Inversement, la sensibilisation est l'apprentissage que l'agressivité du monde requiert une « sur-réaction » [14]. Cette sur-réaction peut conduire à des comportements anxieux, comme dans le cas du syndrome du vieux sergent. Lors de la Seconde Guerre mondiale, les combattants expérimentés avaient une anxiété anticipatrice de l'action qui disparaissait lors des combats alors que les combattants expérimentés et usés (« les vieux sergents ») présentaient une anxiété anticipatrice qui n'était plus inhibée par l'action [15].

■ Le stress minime résiduel

Après exposition à un stress intense ou à une répétition de stress de moindre intensité, il peut persister un stress résiduel de bas niveau. Son maintien en un équilibre pathologique est la conséquence d'un cercle vicieux lié à la persistance (inflammation locale) ou à l'internalisation (anxiété) d'un stress de bas niveau, d'un excès de sensibilité (sensibilisation) ou d'un défaut d'inhibition de la régulation du stress, voire de mécanismes d'adaptation insuffisants laissant persister un stress résiduel. Quelle qu'en soit la cause, l'organisme fonctionne en continu d'une manière excessive, avec une balance catabolisme/anabolisme déséquilibrée vers le catabolisme : l'organisme est en allostase. Ainsi, l'organisme met trop d'énergie à la disposition de sa réponse à l'agresseur au détriment de sa régénération. Il en résulte une usure accrue de l'organisme, c'est la charge allostatique. C'est le cadre conceptuel du stress chronique.

Cette dynamique pathogène de l'allostase rend compte du vieillissement comme de nombreuses pathologies

chroniques plus ou moins graves. L'hyperactivité du stress, même face aux agressions mineures du quotidien, traduit la maladaptation de l'individu au monde. Elle finit par induire des pathologies fonctionnelles sans gravité, mais invalidantes et difficiles à traiter [16]. Plus rarement, l'allostase modifie la structure de l'organisme *via* le déséquilibre allostatique de la balance catabolisme/anabolisme. Les maladies métaboliques (insulinorésistance, diabète de type II, dyslipidémies, etc.) et cardiovasculaires (hypertension artérielle, angor et infarctus myocardique, etc.) de la seconde partie de vie ainsi que les atrophies tissulaires (ostéopénie, atrophie hippocampique, etc.) relèvent de cette logique.

■ Les mécanismes cellulaires du stress

■ La réponse cellulaire lésionnelle

Lors d'un stress non ajusté, l'activation corticotrope insuffisante s'accompagne d'un excès d'activation catécholaminergique. Cette structure réactionnelle représente le mécanisme physiopathologique *princeps* transformant l'agression de l'organisme en agression tissulaire. Outre le stress lui-même, c'est l'altération de la régulation du stress qui représente le principal mécanisme pathogène d'un organisme affrontant un agresseur.

L'activation non ajustée de stress favorise l'activation induite des cellules de l'immunité. Dans le cerveau, l'intense libération de catécholamines active la microglie, activation renforcée par l'irruption de cellules immunocompétentes au sein du cerveau [17]. Ainsi, la réaction immunitaire, normale face à une agression infectieuse mais dont l'extension est limitée par le stress ajusté, se développe de manière aseptique lors des stress non ajustés [18]. Il en résulte une neuro-inflammation associée à des altérations du fonctionnement neuronal [19]. La réaction inflammatoire est encore amplifiée par la libération de débris cellulaires, activant les voies du stress cellulaire [20].

Le stress non ajusté s'accompagne d'une intense activation cérébrale indispensable à la réponse coordonnée, entraînant un défi énergétique pouvant aller jusqu'à l'apparition de mécanismes excito-toxiques. Il en résulte une activation mitochondriale excessive tentant de fournir l'énergie à la cellule mais au prix d'une production de radicaux libres. La dysfonction mitochondriale pourrait ainsi être une des clés de la maladaptation d'un organisme à un environnement *via* le développement d'une charge allostatique cellulaire [21]. La voie finale conduisant à l'installation de lésions post-stress est alors l'inondation en radicaux libres résultant, outre de l'augmentation de production mitochondriale, d'un défaut de leur retraitement par les systèmes cellulaires antioxydants [22].

Ainsi, l'atrophie de l'hippocampe observée chez les patients victimes de TSPT [23], et plus généralement lors des pathologies de stress, fait intervenir des mécanismes cellulaires génériques : hyperactivité des médiateurs

du stress, agression continue par les radicaux libres, inflammation subintrante, excès d'activation cérébrale *via* l'excito-toxicité, défaut de reconstruction de l'organisme *via* la trophicité, etc. [6].

■ La réponse cellulaire adaptative

Lorsque le stress est ajusté, d'autres mécanismes cellulaires se mettent en place et permettent à la cellule agressée de fonctionner dans des conditions biochimiques éloignées de l'optimum. C'est l'adaptation cellulaire. Ces mécanismes cellulaires incluent, entre autres, une augmentation de l'expression des *heat shock proteins 70* (Hsp70) [24], des récepteurs glutamatergiques NMDA [25], du *hypoxia inducible transcription factor-1 α* (HIF-1 α) et d'enzymes du métabolisme énergétique [26]. Les cellules se dotent alors des capacités de production d'énergie, de détoxification des radicaux libres et de protection des protéines face à la dénaturation.

Ces mécanismes de l'adaptation cellulaire modifient en retour la réponse de l'organisme à l'agression. Ils obligent à considérer l'interaction entre organisme et environnement dans une dynamique à deux agressions successives, la première agression induisant adaptation et la seconde agression générant le challenge vital. Le devenir de l'organisme dans cette interaction dépend de l'intensité de la première agression et du délai séparant les deux agressions. Si la première agression est très proche, mais séparée, de la seconde, les mécanismes de stress jouent un rôle biphasique dose-dépendant : un niveau modéré protège de la seconde agression alors qu'un niveau plus intense est délétère. C'est le principe de l'hormésis [27]. Une première agression intense et limitée dans le temps (chaleur, hypoxie, etc.), séparée d'au maximum deux à trois jours de la seconde agression, active des mécanismes cellulaires d'adaptation. Il en résulte une meilleure réponse de l'organisme à la seconde agression [24, 25], et donc une amélioration de la survie associée à une protection tissulaire [26]. C'est le principe du préconditionnement. Enfin, si les deux agressions sont modérées et confondues en une agression chronique, un phénomène d'acclimatement s'installe en deux vagues survenant à deux à cinq jours et trois à cinq semaines [28]. Cette dynamique adaptative permet à l'organisme de réduire le niveau de stress nécessaire à sa survie dans l'environnement agressif. Nous sommes ici dans le cadre du syndrome général d'adaptation [1].

■ Les mécanismes d'ajustement comportementaux

Lorsque le stress est ajusté mais intense, l'organisme développe des stratégies comportementales visant à réduire l'impact cellulaire du stress. Ces stratégies, dont le sous-jacent est moléculaire, permettent de réduire l'intensité des répercussions du stress systémique sur le fonctionnement cellulaire. La prise alimentaire est un exemple de ces comportements visant à alléger l'impact du stress. L'un des effets de la prise alimentaire, outre l'apport énergétique, est d'augmenter la glycémie et, ce faisant, de réduire le niveau

d'activation du système nerveux central *via* la réduction des taux centraux de *corticotropin-releasing factor* (CRF), un neurotransmetteur peptique cérébral libéré durant le stress. C'est la théorie du *comfort food* [29]. Cependant, ce comportement entraîne des effets latéraux conséquents. L'augmentation répétée de la glycémie sollicite de manière excessive les systèmes hypoglycémiantes endocriniens (insuline), et ce d'autant plus que le stress s'accompagne d'un retrait vagal. À terme, il apparaît un risque d'usure de ces systèmes hypoglycémiant et la constitution d'un diabète de type II. Par ailleurs, l'augmentation de la prise calorique favorise le développement d'une obésité dont l'effet paradoxal est une amélioration de la survie si elle reste modeste [30].

■ Les mécanismes de récupération

Le stress, entraînant un coût biologique pour l'organisme, s'accompagne de mécanismes activés lors du stress mais survenant de manière décalée dans le temps (diachronique). Ces mécanismes permettent d'effacer le coût biologique en reconstituant les stocks d'énergie et de composés spécifiques (acides aminés, neurotransmetteurs, etc.), en éliminant les déchets (radicaux libres, etc.) et en régénérant la structure cellulaire de l'organisme. C'est la récupération.

■ Le sommeil

Le stress modifie le sommeil qui suit l'exposition au stress en fonction de son intensité. Un stress modéré est suivi d'un allongement de la durée du sommeil (rebond de sommeil) *via* l'augmentation des taux de glucocorticoïdes. Inversement, un stress intense est suivi d'une insomnie relative [31]. Par ailleurs, un sommeil récupérateur est associé à un fort tonus vagal, suggérant une relation entre ces deux mécanismes de récupération [32].

■ Le système parasympathique

Le système nerveux parasympathique ou vagal, seconde branche du SNA, intervient dans le cadre de la récupération. Lors d'un stress intense, activation corticotrope, activation sympathique et retrait vagal sont associés et dessinent le tableau du fonctionnement catabolique de l'organisme orienté vers la réponse à l'agression. Lorsque le stress se termine, les activations corticotrope et sympathique s'atténuent et libèrent le tonus vagal, permettant alors à l'organisme de récupérer. Ainsi, la manière dont les activations sympathique, vagale et corticotrope sont couplées lors d'un stress modéré intervient dans l'émergence des pathologies fonctionnelles, voire des maladies chroniques immuno-inflammatoires, comme celles touchant le tube digestif : syndrome de l'intestin irritable, maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique [33].

Si le tonus parasympathique est l'un des éléments-clés de la protection de l'organisme au décours des agres-

sions, il ne peut s'y réduire. Le système vagal n'est pas homogène : il est constitué d'une structure phylogénétiquement ancienne intervenant dans le stress intense et mimant la mort et d'une structure moderne d'ajustement facilitant le développement des interactions sociales en dépit de leur caractère stressant [34]. Une régulation fine des interactions sympatho-vagales et vago-vagales pourrait mitiger nombre de réponses de stress, être impliquée dans l'habituatation, voire dans la genèse des comportements sociaux. Cependant, cette régulation peut être sujette à dysfonctions. L'hypertonie parasympathique lors du stress entraîne un malaise dit « vagal » avec réduction de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la glycémie.

■ La trophicité et la régénération tissulaire

L'organisme dispose de capacité de reconstruction tissulaire qui passe par de nombreuses voies impliquant la néogenèse cellulaire ainsi que des mécanismes de plasticité cellulaire et de trophicité. Les *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) [35] et *nerve growth factor* (NGF) [36] figurent parmi les nombreux médiateurs de la trophicité. Ces neurotrophines, libérées dans le cerveau et le corps, participent à la récupération après un stress modéré. Cependant, l'exposition à des stress chroniques ou répétés peut s'accompagner de réductions des taux circulants et tissulaires de neurotrophines. Ce déficit en neurotrophines entraîne alors une moindre élimination des radicaux libres et peut participer à la constitution des pathologies mentales comme la dépression [37]. Ces voies métaboliques activées par les neurotrophines ont des effets cellulaires allant dans le sens d'une meilleure récupération ou de moindres agressions tissulaires lors du stress. Elles sont entretenues au quotidien par les comportements dits « comportements de santé ». Ainsi, l'exercice physique facilite l'expression de facteur trophique comme le BDNF [38] et module l'expression du génome par une action sur sa régulation épigénétique [39]. La réduction des apports énergétiques, ou tout autre méthode de réduction d'une masse pondérale, réduit l'inflammation [40].

Le stress est également suivi de la mobilisation des cellules cérébrales souches à partir des niches hippocampiques. La transition de cellules progénitrices vers des cellules matures se fait selon toute une dynamique de signaux et de facteurs trophiques ou épigénétiques [41]. Ces cellules souches interviennent dans la restructuration du cerveau en créant de nouvelles connexions cérébrales. Ce faisant, elles participent à la prévention des maladies mentales (anxiété, dépression) après l'exposition à un stress intense [42].

■ L'évolution post-stress

■ La mémorisation du stress

Le stress se traduit par des modifications structurales et organisationnelles du cerveau, variables selon le

type de stress et le point de vue considérés. Elles vont de la mémorisation émotionnelle avec sa régulation par le conditionnement d'extinction et la contextualisation, à l'atrophie et la réduction de connexion entre zones cérébrales faisant suite au développement des phénomènes neuro-inflammatoires cérébraux [43]. Au-delà de ces modifications anatomiques et histologiques, le stress s'accompagne de modifications de l'expression du génome [44]. Ces modifications dites épigénétiques portent sur la structure de l'ADN (méthylations, hydroxyméthylations), les histones qui organisent le repliement des brins d'ADN (acétylations, phosphorylations) ainsi que les microARN qui jouent le rôle de régulateurs post-transcriptionnels [45]. Ainsi, les phénomènes épigénétiques réduisent ou accentuent la transcription de l'ADN en ARN, modifiant *de facto* l'expression des protéines qui en découlent et, par conséquent, la réaction cellulaire lors d'une agression. Ces modifications épigénétiques, survenant suite à l'exposition à un stress aigu comme chronique, peuvent être transitoires ou définitives. Elles modulent donc toute la phénoménologie de stress, du conditionnement de peur à la réponse de l'axe corticotrope, etc. [46]. Ces altérations de l'appareil génétique sont inapparentes en situation de repos mais se démasquent lors d'agressions importantes, faisant apparaître alors de véritables vulnérabilités chez les individus porteurs.

■ De la résilience à la vulnérabilité

Même si toutes les modalités d'exposition au stress sont possibles dans la vie quotidienne (stress unique, aigu ou chronique), c'est la succession de stress suivis de récupérations plus ou moins complètes qui importe à l'aune d'une vie. Située en deçà des pathologies faisant suite aux stress excédant les ressources d'un individu, la vulnérabilité apparaît comme une forme particulière de séquelle du stress. La vulnérabilité résulte d'un premier stress ayant laissé des séquelles épigénétiques dont la conséquence est une réaction inadaptée de l'individu lors d'une seconde agression, augmentant le risque d'évolution vers la pathologie. La vulnérabilité se traduit donc par une plus grande propension à développer une pathologie après exposition à un stress, rejoignant la notion épidémiologique de facteur de risque. Ce constat est à l'origine des théories du *double hit*, voire du *triple hit*, si l'on considère la vulnérabilité génétique innée [47]. Le mécanisme de vulnérabilité est probablement en cause dans le rôle délétère de la maltraitance infantile dans le risque pathogène de l'âge adulte, incluant l'augmentation du risque de TSPT [48].

En miroir de cette évolution séquellaire, le phénomène de résilience se traduit par un retour à un état *quo ante* suite au premier stress. L'évolution de la désadaptation au milieu devient ainsi une succession de séquelles plus ou moins importantes et fragilisantes, modifiant le risque évolutif, l'individu soumis à des agressions contingentes.

Conclusions

Le stress représente le mécanisme évolutif majeur d'adaptation de l'individu au monde et à ses changements. Fonction physiologique, le stress est étroitement régulé et les altérations de sa régulation, suite aux événements de la vie, finissent par expliquer nombre de pathologies mentales et somatiques. À ce titre, la compréhension du stress et des modalités d'induction du stress par les circonstances de la

vie représente un objectif majeur de santé publique et un levier d'action réel sur la prévalence des maladies dans une société. ■

Liens d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Sélyé H. Stress and the general adaptation syndrome. *BMJ* 1950;1:1383-92.
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrinol Rev* 2000;21:55-89.
- Peters A, Schweiger U, Pellerin L, et al. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:143-80.
- McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000;886:172-89.
- Buguet A. Sleep under extreme environments: effects of heat and cold exposure, altitude, hyperbaric and microgravity in space. *J Neurol Sci* 2007;262:145-52.
- Chrousos G. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:375-81.
- Michel V, Peinnequin A, Alonso A, et al. Decreased heat tolerance is associated with hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis impairment. *Neuroscience* 2007;147:522-31.
- Miyauchi T, Tsuruta R, Kutsuna S, et al. Successful treatment with hydrocortisone for heat stroke with critical illness-related corticosteroid insufficiency: transitional changes in serum cytokine and cortisol concentrations. *J Anesth* 2009;23:266-9.
- Blanchard RJ, Blanchard CD. Attack and defense in rodents as ethoexperimental models for the study of emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:53-14.
- Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:1-22.
- LeDoux J. Rethinking the emotional brain. *Neuron* 2012;73:653-76.
- Lopresto D, Schipper P, Homberg JR. Neural circuits and mechanisms involved in fear generalization: implications for the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;60:31-42.
- Herman JP. Neural control of chronic stress adaptation. *Front Behav Neurosci* 2013;7:1-12.
- Stam R. PTSD and stress sensitisation: a tale of brain and body. Part 1: human studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:530-57.
- Jones E. Historical approaches to post-combat disorders. *Philos Trans R Soc Lond B* 2006;361:533-42.
- Lucini D, Pagani M. From stress to functional syndromes: an inter-ist's point of view. *Eur J Int Med* 2012;23:295-301.
- Wohleb ES, Delpech J-C. Dynamic cross-talk between microglia and peripheral monocytes underlies stress-induced neuroinflammation and behavioral consequences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;79:40-8.
- Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell* 2014;54:281-8.
- Delpech J-C, Madore C, Nadjar A, et al. Microglia in neuronal plasticity: influence of stress. *Neuropharmacology* 2015;96:19-28.
- Naquet P, Giessner C, Galland F. Metabolic adaptation of tissues to stress releases metabolites influencing innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2016;38:30-8.
- Morava É, Kozicz T. Mitochondria and the economy of stress (mal)adaptation. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:668-80.
- Pomatto LCD, Davies KJA. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radic Biol Med* 2018;124:420-30.
- Sapolsky RM. Why is stress bad for your brain. *Science* 1996;273:749-50.
- Chan SHH, Wang L-L, Chang K-F, et al. Altered temporal profile of heat shock factor 1 phosphorylation and heat shock protein 70 expression induced by heat shock in nucleus tractus solitarii of spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2003;107:339-45.
- Chan SHH, Chang K-F, Ou C-C, et al. Up-regulation of glutamate receptors in nucleus tractus solitarii underlie potentiation of baroreceptor reflex by heat shock protein 70. *Mol Pharmacol* 2002;61:1097-104.
- Horowitz M. Heat acclimation-mediated cross-tolerance: origins in within-life epigenetics? *Front Physiol* 2017;8:548.
- Calabrese EJ. Hormesis and medicine. *Br J Pharmacol* 2008;66:594-617.
- Horowitz M. Heat acclimation and cross-tolerance against novel stressors: genomic-physiological linkage. In: Sharma HS, éd. *Neurobiology of hyperthermia*. Amsterdam: Elsevier, 2007, p. 373-92.
- Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, et al. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11696-701.
- Peters A, McEwen BS. Editorial introduction. *Physiol Behav* 2012;106:1-4.
- Buguet A, Bourdon L, Canini F, et al. Sommeil et stress : exercice physique et environnement extrême. In: *RSTD* 1999;41:187-98.
- Mezick EJ, Matthews KA, Hall MH, et al. Sleep duration and cardiovascular responses to stress in undergraduate men. *Psychophysiology* 2014;51:88-96.
- Pellissier S, Dantzer C, Mondillon L, et al. Relationship between vagal tone, cortisol, TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2013;9:e105328.
- Porges SW. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology* 1995;32:301-18.
- Calabrese F, Molteni R, Racagni G, et al. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34S:S208-S16.
- Cirulli F, Allegra E. The NGF saga: from animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Front Neuroendocrinol* 2009;30:379-95.
- Bouvier E, Brouillard F, Molet J, et al. Nrf2-dependent persistent oxidative stress results in stress-induced vulnerability to depression. *Mol Psychiatry* 2016;00:1-13.
- Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiol Aging* 2005;26:511-20.
- Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;80:443-56.
- Bianchi VE. Weight loss is a critical factor to reduce inflammation. *Clin Nutr ESPEN* 2018;28:21-35.
- Ngocvalves JT, Schafer ST, Gage FH. Adult neurogenesis in the hippocampus: from stem cells to behavior. *Cell* 2016;167:897-914.
- Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:2368-78.

43. Sousa N, Almeida OFX. Disconnection and reconnection: the morphological basis of (mal)adaptation to stress. *Trends Neurosci* 2012;35:742-51.
44. Stankiewicz AM, Swiergiel AH, Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Res Bull* 2013;98:76-92.
45. Dirven BCJ, Homberg JR, Kozicz T, et al. Epigenetic programming of the neuroendocrine stress response by adult life stress. *J Mol Endocrinol* 2017;59:R11-31.
46. Daskalakis NP, Rijal CM, King C, et al. Recent genetics and epigenetics approaches to PTSD. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:30.
47. Daskalakis NP, Bagot RC, Parker KJ, et al. The three-hit concept of vulnerability and resilience: Toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1858-73.
48. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev* 2014;94:1027-76.