

malades se sentent très fatigués, mangent beaucoup et dorment davantage. Ce sont à nouveau les symptômes de la dépression atypique.

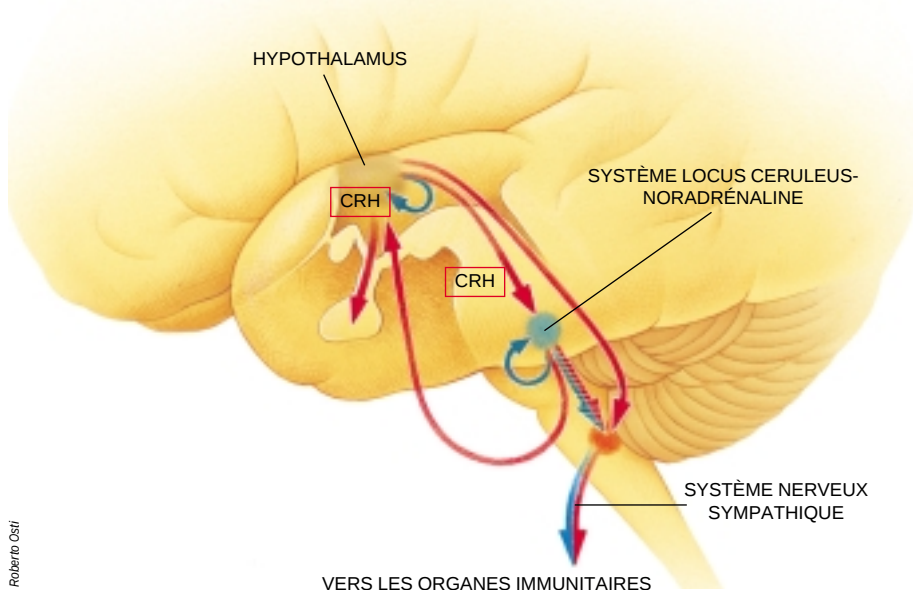
Une diminution de la concentration en hormone CRH participerait à la léthargie des personnes atteintes d'un syndrome de fatigue chronique : quand on leur injecte l'hormone CRH, la libération de l'hormone ACTH est inférieure à la normale, comme chez les personnes qui ont une lésion de l'hypothalamus (ou une tumeur). Fatigue et hyperactivité immunitaires sont associées à un manque de cortisol, résultant d'une diminution de la sécrétion de l'hormone CRH. Chez les patients atteints d'un syndrome de fatigue chronique, les fonctions de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien seraient perturbées, de sorte que la libération de l'hormone CRH et du cortisol diminuerait et que l'activité immunitaire augmenterait. On suppose donc que l'on pourrait traiter les maladies caractérisées par une grande fatigue et une hyperactivité immunitaire par des médicaments qui agiraient comme l'hormone CRH dans le cerveau (voir la figure 3).

Au contraire, la mélancolie, une forme classique de la dépression, ne se traduit pas par des troubles de la pensée et des sentiments, mais plutôt par un état d'insécurité. Les patients mélancoliques se sentent dévalorisés, ne font aucun projet, ni personnel ni professionnel. Ils sont vulnérables et interprètent souvent comme des mauvais présages des indices anodins.

Les personnes mélancoliques ont des modifications du comportement : elles souffrent d'insomnie (se réveillant généralement très tôt), manquent d'appétit, n'ont plus d'activité sexuelle ni, pour les femmes, de menstruations. Une de leurs principales anomalies biologiques est une hypersécrétion durable de cortisol.

On a cherché si les concentrations excessives en cortisol, chez des personnes déprimées, sont associées à une diminution des réactions immunes. Les résultats n'ont pas été concluants, peut-être parce que seuls certains patients sont immunodéprimés, les dépressions pouvant avoir des causes diverses, mentales ou biochimiques.

La sécrétion excessive de cortisol chez les patients mélancoliques résulte d'une hypersécrétion de l'hormone CRH, elle-même déclenchée par



4. L'HORMONE CRH produite par l'hypothalamus agit sur l'adaptation au stress et aux maladies inflammatoires par l'intermédiaire du cortisol libéré par les glandes surrénales, mais aussi par d'autres voies. Les neurones qui sécrètent la CRH dans l'hypothalamus ont des prolongements jusque dans le locus ceruleus, situé dans le tronc cérébral. D'autres circuits, reliant d'autres neurones hypothalamiques au tronc cérébral, règlent l'activité du système nerveux sympathique, qui module les réactions inflammatoires ainsi que les activités métabolique et cardio-vasculaire. La stimulation du locus ceruleus par l'hormone CRH déclenche des comportements d'excitation et de peur (les activations sont en rouge, les inhibitions en bleu). Par un mécanisme de rétroaction positive, le locus ceruleus stimule l'hypothalamus pour qu'il continue à libérer de l'hormone CRH, et il agit aussi sur le système nerveux sympathique. Un mécanisme de rétroaction négative contrôle l'activité du locus ceruleus et la libération de l'hormone CRH.

un trouble dans l'hypothalamus (ou en amont). Les manifestations cliniques et biochimiques de la mélancolie reflètent une réaction de stress généralisée qui, échappant aux mécanismes de rétroaction normaux, ne cesserait jamais.

L'étude et l'action des antidépresseurs tricycliques sur les réactions de stress étayent l'hypothèse d'une association de la mélancolie et d'une réaction de stress chronique : chez le rat, l'administration chronique d'un antidépresseur tricyclique (l'imipramine) diminue la concentration en précurseurs de l'hormone CRH dans l'hypothalamus. Administrée pendant deux mois à des personnes saines dont les concentrations en cortisol sont normales, l'imipramine réduit durablement la sécrétion de CRH et d'autres fonctions de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien (l'imipramine inhibe certaines composantes du stress).

La dépression est également associée aux maladies inflammatoires : environ 20 pour cent des patients

ayant une polyarthrite rhumatoïde souffrent d'épisodes dépressifs (voir la figure 4). Longtemps les médecins ont considéré que les maladies inflammatoires déclenchaient un état dépressif en raison de la souffrance chronique et des handicaps associés.

Stress et maladie

En fait, les réseaux communs au système immunitaire et au système de réaction au stress expliqueraient pourquoi certaines personnes sont sensibles à la fois aux maladies inflammatoires et à la dépression. Le dérèglement hormonal sous-jacent aux maladies inflammatoires et à la dépression déclencherait l'un ou l'autre des troubles, selon la nature du stimulus, inflammatoire ou psychologiquement stressant. Cela expliquerait pourquoi les phases de dépression, chez les personnes arthritiques, ne coïncide par toujours avec les poussées inflammatoires : le stress aggraverait les maladies inflammatoires, et sa suppression les soula-

gerait. En raison des interactions entre le stress et le système immunitaire, et de leurs réactions hormonales communes, les tentatives visant à mieux résister au stress devraient améliorer les réactions immunes.

On ignore à quel point la réactivité au stress est instinctive ou maîtrisable consciemment. Si le déclenchement des réactions au stress est partiellement instinctif, un événement stressant pour quelqu'un peut l'être beaucoup moins pour quelqu'un d'autre ; l'intensité des réactions dépend du patrimoine génétique de chacun, et notamment des gènes qui commandent la production des hormones de stress. Un stress déclenche ou accélère une maladie inflammatoire différemment selon l'intensité du stimulus et selon la résistance individuelle au stress.

Ainsi un stress psychologique influe sur la sensibilité aux maladies

infectieuses, et le système neuro-hormonal de réaction au stress en serait le fondement biologique. Le stress modulerait aussi les réactions immunes face aux virus et aux bactéries : l'étude de volontaires auxquels on a administré une dose du virus de la grippe (rhinovirus) a montré que les personnes simultanément exposées à un stress ont davantage de particules virales et produisent plus de mucus que les sujets non stressés. De surcroît, les personnes vaccinées pendant des périodes de stress produiraient moins d'anticorps et seraient donc moins bien protégées que les autres.

Des études sur l'animal ont également montré que le stress modifie l'évolution et la gravité des maladies virales et bactériennes. Chez la souris, le stress aggrave les infections grippales, et il perturbe l'axe hypothalamo-cortico-surrénalien et le système nerveux sympathique.

De surcroît, le stress augmente la sensibilité des souris aux mycobactéries, responsables de la tuberculose ; inversement, un axe hypothalamo-cortico-surrénalien intact protège les rats contre les salmonelles. Enfin, des biologistes ont montré que le conditionnement psychologique des animaux agit sur leurs réactions immunes : à l'Université de Rochester, Robert Ader et Nicholas Cohen ont fait absorber à des rats de l'eau sucrée contenant un agent immunosuppresseur. Une fois les animaux conditionnés, l'eau sucrée seule inhibait les réactions immunes, comme l'agent immunosuppresseur administré précédemment.

Chez l'homme, le stress met aussi en jeu les interactions sociales, qui le soulagent ou, au contraire, le renforcent et, par là même, modifient les réactions hormonales et immunes associées. Des études ont montré que des personnes exposées à un stress social

Du bon usage de la psycho-neuro-immunologie

L'article d'E. Sternberg et P. Gold résume les résultats obtenus au cours des dix dernières années par un nombre croissant de chercheurs spécialisés dans l'étude des interactions entre le système immunitaire et le cerveau au cours du stress. Claude Bernard vantait les avantages de la «constance du milieu intérieur», «la condition d'une vie libre et indépendante». Ces avantages ont un coût. Le maintien de l'homéostasie face à des agressions qui risquent sans cesse de déborder les défenses de l'organisme enferme ce dernier dans un schéma réactionnel dont le pivot est la corticotropine, la CRH. C'est cette molécule qui, au travers de ses multiples actions dans le cerveau, organise la réaction de stress dans sa triple composante métabolique, comportementale et psychique. Or, les neurones à CRH sont activés à la fois par les agressions externes et par les variations de l'état interne (y compris l'activation du système immunitaire) et, inversement, le produit final des réactions de stress, le cortisol, sert à la fois à nourrir les réactions aux agressions extérieures et à calmer les désordres du milieu intérieur ! Le physiologiste Hans Selye, le «père du stress» l'avait déjà affirmé dès 1936, et les neurobiologistes modernes ne font qu'en détailler les mécanismes moléculaires.

Peut-on pour autant épouser cette logique du tout moléculaire ? Adhérer au tout biologique des chercheurs en psycho-neuro-immunologie ? La question vaut d'autant plus la peine d'être posée que l'enjeu final est celui de l'inscription de la psychosomatique dans le giron des neurosciences. Nombre de psychosomaticiens d'inspiration psychanalytique ont déjà réagi à cette prétention.

La psychosomatique étant dominée par la quête du sens, il ne sert à rien de bâtir sur des animaux qui, à l'instar du Rat de laboratoire, n'y ont point accès. Première cause de disqualification.

De surcroît, s'il est bien établi que le système immunitaire et le cerveau communiquent par un réseau d'interactions cellulaires et moléculaires, les avis divergent sur l'importance de ce réseau sur les plans physiologique et pathologique. Entre les effets du stress sur l'immunité et les conséquences d'une réaction immunitaire sur le cerveau (par l'intermédiaire, notamment, des cytokines et de leurs récepteurs), il est possible d'égrener le chapelet stress-cerveau-système neuroendocrinien-immunité dans n'importe quel sens. Peut-on prétendre que le stress va favoriser l'apparition d'une maladie ou en modifier le déroulement ? À l'inverse, qu'une réaction immunitaire va entraîner une dépression ? N'oublions pas que le stress intervient d'abord en modifiant la façon dont le malade ressent sa maladie et perçoit son corps, dont il a du mal à se détacher ; sa vie relationnelle est profondément perturbée, il a tendance à abuser de drogues (tabac, alcool, notamment).

S'il est nécessaire de percer les secrets moléculaires des interactions des organismes exposés aux stimuli extérieurs, la gestion du stress ne doit pas se limiter à l'administration de médicaments si tant est qu'ils soient efficaces. On dispose, et pour longtemps encore, d'autres moyens pour lutter contre le stress : les thérapies cognitives et comportementales, par exemple, qui aident le malade ou la personne stressée à maîtriser son mal-être.

Robert DANTZER

Neurobiologie intégrative, INSERM U394, Bordeaux