

***HYPOTHALAMUS***

***ET***

***STRESS***

# **SOMMAIRE**

## **Introduction**

### **I. Le rôle de l'hypothalamus dans les processus nerveux de la phase d'alarme**

- 1/ Prise en charge de l'agent stressant
- 2/ La réaction d'alarme
- 3/ Effet des catécholamines sur l'organisme

### **II. La place de l'hypothalamus dans les processus endocriniens de la phase de résistance**

- 1/ Caractérisation de la phase de résistance
- 2/ Définition de phase de résistance
- 3/ Mise en jeu du système endocrinien
- 4/ Actions des corticoïdes sur les cellules cibles
- 5/ Les autres hormones du stress

### **III. Épuisement et pathologie**

- 1/ Phase d'épuisement.
- 2/ Effet des catécholamines
- 3/ Effet des glucocorticoïdes

## **Conclusion**

## **Introduction**

De nombreux scientifiques tels que Hans Selye ont tenté de caractériser le concept de stress cependant cette notion est toujours difficilement définissable nous utiliserons pour cet exposé la définition suivante.

Le stress correspond à l'ensemble des réactions non spécifiques à un agent externe ou interne qui perturbe ou qui pourrait perturber sérieusement l'homéostasie de l'organisme. Chez les mammifères, et particulièrement chez l'homme les facteurs perturbateurs peuvent être psychiques et les réactions peuvent être autant psychiques que somatiques. Des noyaux de l'hypothalamus sont à l'origine de ces réactions. L'hypothalamus est en effet une région du diencephale située en dessous du thalamus qui fait la liaison entre le système nerveux et le système endocrine et joue un rôle essentiel dans le contrôle de la stabilité du milieu intérieur.

Nous chercherons durant cet exposé à comprendre comment l'agent stressant peut parvenir à l'hypothalamus. Nous détaillerons son rôle en définissant les différentes phases qui composent le stress à savoir la phase d'alarme, de résistance et d'épuisement qui peuvent conduire à un état pathologique.

## I. Le rôle de l'hypothalamus dans les processus nerveux de la phase d'alarme

### 1/ Prise en charge de l'agent stressant

Une situation d'agression peut faire naître des potentiels d'actions au niveau des mécanorécepteurs et des nocicepteurs. Les potentiels d'actions gagnent via les nerfs rachidiens, la moelle épinière, le tronc cérébral, le thalamus et enfin le cortex des hémisphères cérébraux où ils activent les neurones des aires sensibles spécialisées.

Les informations perçues par la rétine et l'oreille interne gagnent le thalamus et le cortex occipital ou temporal via les nerfs optiques et acoustiques.

Enfin les informations relatives au milieu intérieur aboutissent à l'hypothalamus via le bulbe rachidien.

Informé de l'état physiologique de l'organisme par l'hypothalamus le système limbique réalise une comparaison entre la situation présente et l'expérience passée. Le système limbique peut ainsi évaluer les possibilités de faire face à l'agression et d'anticiper les résultats des différents comportements possibles afin d'élaborer une réponse adaptée.

Par la suite la réponse de l'organisme est déclenchée via l'amygdale et l'hippocampe qui agissent sur l'hypothalamus et la formation réticulée du tronc cérébral afin d'activer le système nerveux végétatif orthosympathique et les glandes surrénales. La formation réticulée déclenche plus particulièrement la réaction d'alarme dont l'amplitude est modulée par le système limbique.

### 2/ La réaction d'alarme

Cette première phase est aussi appelée « phase de choc ». En effet lorsque nous recevons un agent stressant, notre corps est confronté à un choc. Notre organisme va tout faire pour s'adapter à cette situation qui tend à le déséquilibrer. La réaction d'alarme commence tout d'abord par un choc, un état de surprise dû à l'agression, et qui altère l'équilibre fonctionnel. C'est un état de souffrance généralisé et intense qui rend l'organisme encore plus vulnérable à la demande d'adaptation qui lui a été faite. Cette phase peut durer de quelques minutes à 24 heures.

Si le choc ne conduit pas à la mort, l'organisme peut se ressaisir et met en jeu des moyens de défenses actives. C'est une réaction d'urgence à court terme qui favorise l'évitement de la situation pathogène. Nous allons essayer d'expliquer les réponses endocrinienne et neurovégétative de cette phase, appelée réponse sympathique.

Une fois la prise de décision comportementale effectuée, les messages nerveux cheminent du système limbique à l'hypothalamus, puis au tronc cérébral et aboutissent à la moelle épinière : deux voies sont alors possibles via des fibres orthosympathiques différentes.

Les fibres orthosympathiques empruntent au début les racines ventrales des nerfs rachidiens, puis après un relais dans les ganglions de la chaîne latérovertébrale aboutissent au cœur, aux bronches, aux autres viscères ainsi qu'aux muscles lisses des vaisseaux. Les potentiels d'action provoquent au niveau de l'arborisation terminale

l'exocytose d'un neurotransmetteur la noradrénaline. Celle-ci se fixe sur les récepteurs des organes effecteurs et déclenchent les phénomènes physiologiques immédiats de la phase d'alarme.

Les nerfs splanchniques conduisent les potentiels d'action aux médullosurrénales et provoquent l'exocytose des granules cytoplasmiques des cellules chromaffines contenant une substance voisine de la noradrénaline, l'adrénaline. Celle-ci passe dans le sang, par lequel elle gagne les mêmes organes cibles que ceux mis en jeu par les nerfs orthosympathiques. Il s'agit donc bien d'une hormone. Les médullosurrénales possèdent des réserves importantes d'adrénaline disponibles immédiatement et peuvent ainsi jouer un rôle considérable dans la phase d'alarme; même si l'adrénaline est sécrétée un peu après la noradrénaline elle l'est en bien plus grande quantité.

### 3/ Effet des catécholamines sur l'organisme.

Les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline sur les organes impliqués dans la défense de l'organisme face au stress sont les suivant :

#### *Effets cardiovasculaires et respiratoires*

Élévation de la pression artérielle

Élévation 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.

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

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

#### *Effets métaboliques*

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

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

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

#### *Autres effets*

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

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

En conclusion, on peut dire que la production des catécholamines par la médullosurrénale vise la mobilisation puis la dépense de l'énergie dans une réaction d'urgence à court terme qui favorise la fuite ou la lutte en permettant aux organes liés au mouvement d'accroître leur fonctionnement.

Pour finir, les catécholamines stimulent la libération d'hormones au niveau de l'hypothalamus pour favoriser une reconstruction de l'énergie épuisée.

## II. La place de l'hypothalamus dans les processus endocriniens de la phase de résistance

### 1/ Caractérisation de la phase de résistance

Si on soumet des rats à une température très basse ou à d'autres agressions, ils développent rapidement une hypertrophie des corticosurrénales. Et leurs sécrétions de corticoïdes tels que le cortisol s'élèvent notablement.

En effet pendant la phase d'alarme, l'adrénaline avait fait diminuer dans le foie et les muscles les réserves de glycogène en le transformant en glucose utilisé par le cœur le cerveau et les muscles.

Mais les réserves en glycogène sont faibles et ne permettent pas de subvenir plus d'un jour à la consommation de base de l'organisme. Le rôle des corticoïdes sécrétés après l'adrénaline, apparaît essentiel pour rétablir les réserves de l'organisme en glycogène.

### 2/ Définition de phase de résistance

La deuxième phase du stress constitue l'ensemble des réactions non spécifiques provoquées par un agent stressant qui persiste et auquel l'organisme s'est adapté au cours de la phase de contre-choc soit la phase d'alarme.

Il va de soi que si l'agent stressant perdure, la mobilisation d'énergie va s'avérer nécessaire. De ce fait le système endocrinien prend la relève.

### 3/ Mise en jeu du système endocrinien

Le système limbique envoie des messages nerveux aux neurones de la zone dite hypophysiotrope de l'hypothalamus. Ces neurones ont la capacité de changer ces messages nerveux en messages hormonaux. Les neurones du noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus, particulièrement ceux qui expriment le CRF et la vasopressine, envoient des terminaisons vers l'éminence médiane. Ces neurones libèrent des neurohormones de CRF (Corticotropin Releasing Factor) dans le système porte de la circulation hypophysaire.

L'hypothalamus est stimulé également par 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 cible les cellules endocrines corticotropes de l'adénohypophyse qui répondent au CRF en sécrétant l'hormone hypophysaire ACTH (AdrenoCorticoTropic Hormone). L'ACTH est libérée dans la circulation générale et active à distance les cellules de la corticosurrénale qui produisent les hormones corticoïdes.

En fait, pendant la phase de résistance, l'ACTH induit spécifiquement la libération des glucocorticoïdes tels que le cortisol, la cortisone, la corticostérone.

En absence de stress, le taux de corticoïdes est régulé au niveau stable par une rétroaction négative que le taux d'hormones circulantes exerce à la fois sur l'hypothalamus et sur l'adénohypophyse.

Pendant le stress, le système limbique émet beaucoup de messages nerveux à

l'hypothalamus. L'hypothalamus échappe à ce rétrocontrôle et donc les taux d'ACTH et de cortisol augmentent de façon significative et durable.

#### 4/ Actions des corticoïdes sur les cellules cibles

Le cortisol peut avoir des actions en périphérie. En effet, la plupart des cellules ont des récepteurs aux corticoïdes. Dans la peau, le tissu lymphoïde, les muscles, les os, le cortisol provoque l'hydrolyse des protéines en acides aminés que le foie utilise comme matériau de base pour synthétiser du glycogène.

Le cortisol freine l'entrée du glucose dans de nombreux tissus pour favoriser le cerveau. Le cortisol permet aussi l'effet hypertenseur de la noradrénaline et de l'adrénaline. On parle alors d'effet permissif du cortisol.

Le cortisol peut aussi agir centralement, puisqu'il peut franchir la barrière hémato-encéphalique grâce à sa bonne liposolubilité. Il stimule ainsi les régions préfrontales et limbiques riches en récepteurs glucocorticoïdes de type I et II. Les récepteurs de type I sont relatifs à l'hippocampe qui peut sélectionner l'information stressante pour la mémoriser. Les récepteurs de type II sont relatifs à l'hippocampe et au cortex préfrontal qui consolident les processus de rappel et de mémorisation des informations stressantes.

Une fois que le cortex préfrontal et l'hippocampe sont stimulés, ils inactivent la sécrétion hypothalamique de CRF.

#### 5/ Les autres hormones du stress

Durant le stress l'hypothalamus induit la sécrétion d'autres hormones. C'est le cas de la TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone). CRF et TRH déclenchent la sécrétion, par l'hypophyse antérieure de l'ACTH et de la TSH (Thyroid-stimulating Hormone).

ACTH et TSH provoquent dans les cellules adipeuses, comme l'adrénaline, l'hydrolyse des graisses en glycérol et en acides gras utilisés comme source de d'énergie pour les muscles.

Une opération chirurgicale qui constitue un stress, provoque l'amaigrissement à la fois par fonte des graisses et par hydrolyse des protéines due au cortisol.

La TSH agit également sur la glande thyroïde. L'augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes qui en résulte provoque une consommation accrue de dioxygène par les cellules cibles, l'utilisation de davantage de glucose et d'acides gras et l'élévation du rythme cardiaque.

La sécrétion des corticoïdes a un rôle essentiel pour rétablir le stock de glycogène, source de glucose.

En conclusion, on peut dire que la production des glucocorticoïdes par la corticosurrénale vise à rétablir les réserves de l'organisme en glycogène par l'intermédiaire cette fois-ci de réactions prolongées.

### III. Épuisement et pathologie

L'organisme a ses limites et ses énergies ne sont pas inépuisables. Pour renouveler les stocks énergétiques, les effets physiologiques neuroendocriniens du stress doivent s'interrompre sinon le corps entre en phase d'épuisement.

#### 1/ Phase d'épuisement

Lorsque le stress devient chronique (exposition prolongée et/ou répétée à l'agent stressant), les capacités énergétiques de l'organisme s'épuisent, le pourcentage 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 de hypothalamus hypophyse. 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. De plus il y a un pourcentage élevé de cholestérol sanguin (associé à la lipolyse).

#### 2/ Effet des catécholamines

L'augmentation aiguë des catécholamines peut avoir des effets néfastes chez certaines personnes : jusqu'à l'arrêt cardiocirculatoire par fibrillation ventriculaire, de l'angine de poitrine jusqu'à l'infarctus du myocarde. Un stress intense, même court, peut provoquer une dysfonction transitoire, d'installation très rapide et importante du muscle cardiaque, régressive en quelques jours ou semaine, appelé syndrome de Takotsubo. Ce syndrome est une variété de cardiomyopathie de stress réversible relativement rare, décrite depuis quelques années seulement.

Ces états pathologiques peuvent s'expliquer par le fait que l'adrénaline accélère la coagulation sanguine et induit un excès de libération de sucres et d'acides gras dans le sang.

#### 3/ Effet des glucocorticoïdes

Lorsque le stress devient chronique l'action de feed-back négatif perd de son efficacité, le taux de cortisol remonte à des niveaux extrêmement dangereux entraînant:

- Hypertension et maladie des coronaires
- Diabète, obésité, perte musculaire, ostéoporose
- Souffrance cérébrale par atrophie de l'hippocampe, perturbant le libre flux de l'information et entraînant des troubles dans les processus de jugement et de prises de décision. À leur début ces troubles sont réversibles mais si le problème est traité trop tard il s'ensuit une atrophie cérébrale définitive.

Le cortisol peut être également la cause de modifications au niveau du cerveau. En effet, le cortisol, produit par la corticosurrénale, monterait jusqu'au cerveau par le sang pour se loger dans le cytoplasme de nombreux neurones. Il a été

montré qu'un des effets du cortisol à l'intérieur des neurones était qu'il permettait l'entrée d'un plus grand nombre d'ions calcium. De cette manière le cortisol pourrait permettre au cerveau de mieux réagir au stress.

Cependant, un stress chronique serait aussi à la base d'atteintes contre le cerveau, car une surcharge de calcium à l'intérieur de la cellule conduit à l'excitotoxicité, c'est-à-dire à la mort du neurone par un processus combiné et sans fin de rentrée de calcium à l'intérieur de la cellule, ce qui crée la libération de glutamate, ce dernier favorisant la rentrée de calcium en dépolarisant le neurone.

L'excès de sécrétion de cortisol est responsable du syndrome de Cushing, ou hypercorticisme chronique dont la manifestation la plus visible est l'apparition d'une obésité chronique de la partie supérieure du corps et un aspect bouffi du visage.

De façon plus générale la décharge de glucocorticoïdes durant le stress chronique a des effets sur le système immunitaire. En effet d'une part ils inhibent la libération de cytokines ainsi que la sensibilité de leurs cellules cibles et d'autre part, ils bloquent massivement la maturation des lymphocytes. Cet affaiblissement du système immunitaire peut être cause de cancer et facilite l'organisme à être contaminé par des germes pathogènes.

Cependant on peut noter qu'une sécrétion répétée de glucocorticoïdes n'est pas au final réellement nécessaire en cas de stress chronique puisqu'il n'y a pas de dépenses d'énergie physique pour résoudre la situation. Cela finit inévitablement par épuiser peu à peu les glandes surrénales.

## **Conclusion:**

L'organisme mobilise, pour répondre aux agressions deux systèmes de communications intercellulaires: nerveux et hormonal.

Le premier libère pendant la phase d'alarme de la noradrénaline et de l'adrénaline via la médullosurrénale qui favorisent ainsi le travail du cœur, des poumons du cerveau et des muscles.

Le second libère, pendant la phase de résistance des corticoïdes via la corticosurrénale qui rétablissent les réserves de glycogènes de l'organisme et le rendent ainsi apte à affronter une agression ultérieure.

Lors de l'action prolongée de l'agent stressant, une phase d'épuisement est déclenchée et peut être à l'origine de pathologies.

Les réactions aux agents stressants nécessitent donc l'action coordonnée du cortex, du système limbique, du tronc cérébral, de la moelle épinière pour le système nerveux et du système endocrinien (hypophyse, surrénale, thyroïde).

Cette intégration neurohormonale est essentiellement le fait de l'hypothalamus. C'est grâce à son action que l'organisme fait face à l'agression et peut ainsi maintenir son homéostasie. On peut alors qualifier l'hypothalamus de chef d'orchestre de la réaction au stress.

**Formation réticulée** : Région se trouvant dans le tronc cérébral (en avant du cervelet, juste en dessous du cerveau, entre celui-ci et la moelle épinière). Cette région est constituée d'un ensemble de cellules nerveuses disposées en réseau dense tout le long du tronc cérébral allant de la partie basse du bulbe rachidien jusqu'à l'hypothalamus latéral et postérieur.

**Hypophysiotrope** : se dit de l'aire cervicale située dans la région basse de l'hypothalamus où les neurones sont spécialisés dans la transmission des sécrétions de l'hypophyse

**Locus coeruleus** : noyau du tronc cérébral situé dans la partie ventrale du métencéphale. Ses neurones sont la principale source de noradrénaline dans le système nerveux central.

**Noyau du tractus solitaire** : noyau sensoriel situé dans la partie dorsale du bulbe rachidien.