



## 3

questions à François Tronche

**François Tronche** est directeur de recherche CNRS, responsable de l'équipe « Expression des Gènes et Comportements Adaptatifs » dans le département de Neurosciences de l'Institut de Biologie Paris-Seine (CNRS UMR8246/Inserm U1130/UMPC UMR18).

**Nous subissons tous des situations de stress, quels sont les liens entre les réponses biologiques et les réponses comportementales pour y faire face ?**

Tout d'abord, j'aimerais rappeler que l'origine du mot « stress », tel que nous l'employons dans le langage courant, vient de la biologie. C'est Walter Cannon, physiologiste du début du XX<sup>ème</sup> siècle, qui le premier a utilisé cette métaphore, tirée de la mécanique, pour décrire les forces (« stress ») qui déclenchent un ensemble de réponses permettant à l'organisme de s'adapter à un changement de son environnement. Cette réponse au stress active une cascade neuroendocrine qui aboutit à la libération, par les glandes surrénales, d'une bouffée de glucocorticoïdes (le cortisol chez l'Homme). Cette hormone stéroïde est rapidement transportée par le sang vers l'ensemble des organes, pénètre dans les cellules et active le récepteur des glucocorticoïdes (GR). Ce récepteur appartient à une catégorie particulière de protéines appelée « facteurs de transcription » dont la fonction est de contrôler l'utilisation des gènes pour la fabrication des protéines. En activant le GR, la réponse au stress agit sur l'ensemble des cellules et ajuste ainsi leur composition aux besoins de l'organisme. Les conséquences sont multiples. La libération de glucocorticoïdes augmente le glucose circulant, stimule la réparation de certains tissus, contrôle les réponses inflammatoires et module les comportements. Elle augmente l'anxiété, la résignation, facilite certains types de mémoire et en inhibe d'autres. Si ces effets peuvent sembler disparates à première vue, ce mécanisme permet certainement d'orchestrer les réponses de l'organisme lui permettant de faire face au stress. Imaginons une souris qui, s'aventurant dans une zone dangereuse, se fait attraper par un chat. Si elle arrive à s'échapper, blessée, cette réponse hormonale va accroître son énergie disponible (glucose), lui permettant de récupérer rapidement, va stimuler la réparation des tissus et contrôlera sa réponse inflammatoire. Il n'est pas inutile que ce même mécanisme augmente aussi à long-terme son anxiété, ce qui la rendra à l'avenir moins aventureuse, et facilite sa mémoire associée à la peur.

Ceci lui permettra, si elle repasse exactement au même endroit, de se souvenir précisément qu'un chat peut traîner par là.

**Pourquoi pour certains, ces situations conduisent-elles à un comportement addictif ?**

La réponse au stress est bénéfique dans son fonctionnement normal. Toutefois, dans des situations de stress trop fréquentes ou suite à un stress trop intense, cette réponse peut se dérégler et provoquer l'apparition de pathologies graves. C'est le cas de désordres métaboliques, comme le diabète de type II, mais aussi de troubles comportementaux comme des anxiétés pathologiques, la dépression ou l'addiction. Des études épidémiologiques montrent que le stress facilite l'addiction à différentes drogues (cocaïne, morphine, fumée de cigarette, alcool...), ainsi que la rechute chez des patients sevrés.

Comme vous le mentionnez dans votre question, l'apparition de pathologies liées au stress ne semble effectivement toucher que « certaines personnes », plus sensibles que d'autres. Cette variabilité interindividuelle relève du patrimoine génétique de chacun mais aussi des conditions environnementales et à l'histoire personnelle de chaque individu. Il reste toutefois difficile chez l'Homme de distinguer les contributions génétiques et environnementales, entre autres parce que la perception de notre environnement dépend aussi de notre substrat biologique, de notre constitution génétique.

L'étude du lien entre la réponse au stress et l'addiction a pu être approfondie lors des dernières décades par des travaux « précliniques », principalement chez les rongeurs. C'est un des axes des travaux de notre équipe de recherche. Pour étudier le rôle du GR, nous développons des modèles de souris dépourvues de GR dans l'ensemble du cerveau ou uniquement dans des populations cellulaires précises du cerveau. Ceci nous permet non seulement de démontrer l'implication de ce récepteur dans les effets du stress, mais aussi d'identifier les cellules, cibles des glucocorticoïdes, engagées dans ces effets.

Nous avons ainsi montré que des souris dépourvues de GR cérébral n'étaient pas motivées pour consommer des psychostimulants ou des opiacés, contrairement aux souris non mutées. Il y a donc bien des cellules nerveuses impliquées. Mais lesquelles ? Comme des travaux scientifiques ont décrit l'implication du système dopaminergique dans l'addiction, nous nous sommes penchés sur les neurones qui produisent la dopamine et ceux qui sont sensibles à ce neurotransmetteur (dopaminoceptifs). Alors que l'absence du GR des neurones à dopamine n'a aucun effet, les souris dépourvues de GR dans les neurones dopaminoceptifs ne répondent plus à la cocaïne, ou à l'amphétamine. Elles répondent en revanche encore à la morphine. Ce résultat suggère que le GR des neurones dopaminoceptifs est nécessaire pour les effets du stress sur les réponses aux psychostimulants. Pour l'alcool, des recherches en cours montrent un système plus complexe impliquant un rôle des glucocorticoïdes passant par une autre voie que l'activation du GR neuronal.

**Quelles sont les grandes questions et les enjeux de la recherche dans ce domaine ?**

La recherche avance pas à pas et par tâtonnements. De nombreuses questions demeurent dans la compréhension fine des mécanismes liant le stress à l'addiction. Nous nous attachons actuellement à identifier les événements cellulaires et moléculaires contrôlés par le GR.

Les enjeux de ces recherches sont multiples. La connaissance des liens entre stress et addiction permet de mieux appréhender les situations périlleuses favorisant l'entrée dans la dépendance, d'orienter les psychothérapies sur des bases solides et de donner des arguments scientifiques pour des prises de décision politique dans la prévention - je pense par exemple à la méconnaissance du public des conséquences au long terme du stress dans la période périnatale. Un enjeu important de ces travaux est également l'identification de fenêtres thérapeutiques pour l'utilisation de molécules existantes ainsi que l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques qui pourraient permettre de contrecarrer les effets néfastes du stress.

## LE POINT DE VUE DES ASSOCIATIONS



**Ludovic Lang** est membre de La Croix Bleue de Versailles, responsable du groupe Ile de France

Nos émotions se comptent sur les doigts des deux mains ; la colère, le dégoût, l'étonnement, la joie, la peur, la tristesse... Elles sont indispensables à la vie et font sa richesse.

Les émotions sont des réactions à un stimulus affectif, environnemental ou psychologique (un stress au sens large). Elles sont inhérentes à la nature humaine, mais propres à chaque individu : en effet, la réaction de chacun à un stress est en lien avec son histoire de vie, ses capacités intellectuelles, son état physique et psychologique.

Les émotions se confrontent à la raison ; de cette confrontation, l'esprit humain choisit des chemins cognitifs et un comportement qui sont plus ou moins bien adaptés à sa situation personnelle et à son environnement. Parfois, l'individu a recours à un produit, comme l'alcool, qui lui semble le plus adapté pour résoudre ses difficultés à réagir face à un stress.

Avant et pendant la période d'alcoolisation, les émotions limitantes (timidité, honte, culpabilité, colère...) ont pu ne pas être assumées et engendrer des tensions comme l'angoisse ou la mésestime de soi. Quelques verres d'alcool ont permis alors d'anesthésier le malaise.

Mais au bout d'un certain temps, trop court, le consommateur se retrouve face à ses difficultés sans avoir développé de stratégies adéquates pour les résoudre. Il est, de plus, assailli d'émotions négatives supplémentaires comme la peur des autres et de l'avenir. L'angoisse, la tristesse, la révolte ou le découragement se sont même intensifiés. La maîtrise de soi et de sa vie étant perdue, le besoin physique s'alliant au besoin psychologique, la solution la plus immédiate est

de consommer de nouveau pour tenter d'effacer la réalité.

Ce cercle vicieux est bien connu, mais qu'en est-il de la gestion des émotions après la rupture avec l'alcool ?

Après le choix de vivre sans alcool, les idées sont plus claires et les conséquences néfastes directes des prises d'alcool ont disparu. C'est un grand pas en avant, un nouveau départ ! Cependant, à ce moment précis, les individus retrouvent les émotions qu'ils ont cherché à anesthésier avec l'alcool. Et l'émotion, lorsqu'elle est trop forte, prend toujours l'ascendant sur la raison. Elle prend les commandes de notre comportement, même si nous avons conscience que celui-ci est inapproprié à la situation. Si nous ne nous interrogeons pas, si nous cédonons à notre impulsivité, notre comportement sera toujours le même.

C'est pour cela qu'il est recommandé, surtout au début, de se protéger en se tenant à l'écart des situations à risque.

Un travail sur soi reste à faire, la sensibilité à fleur de peau demeure, et il est nécessaire d'identifier les émotions qui nous mettent en danger pour mieux les comprendre et y faire face. Il semble bien que si la personne ne porte pas attention à ses sensations, ses motivations, ses objectifs de vie, ces émotions resteront excessives et favoriseront le retour à la dépendance.

Ce travail peut être fait avec l'aide d'un professionnel, éventuellement de techniques comme le yoga, la sophrologie, le sport et, bien sûr, grâce à l'accompagnement d'une association d'entraide.

Les groupes de parole jouent un rôle important et nécessaire à tous les stades de l'alcoolisation et de l'après-alcoolisation : ce sont des lieux où on peut exprimer son ressenti sans honte ni jugement, témoigner des changements, de son évolution, des difficultés et le cas échéant d'une reconsommation sans dramatiser.

On apprend aussi à s'accepter avec ses qualités et ses défauts en ne cherchant pas à donner une image parfaite et inaccessible de soi-même. Nos réactions sont directement liées à notre histoire personnelle et il faut l'accepter pour tirer bénéfice des épreuves, c'est ce que nous appelons la résilience.

« Ce ne sont pas les choses qui te nuisent mais le jugement que tu portes sur elles » Epictète. Les êtres humains se troublent non pas à cause des événements de leur vie mais à cause des idées qu'ils s'en font et des émotions qu'ils vivent.

Les émotions ne sont pas nos ennemies, elles font partie de notre personnalité. Grâce à elles, nous sommes capables de créer et de communiquer avec les autres et avec l'environnement. Être dans un contrôle permanent en refusant toute émotion n'est pas l'objectif.

Le soutien et la bienveillance du groupe d'entraide aide à objectiver, relativiser pour mieux poursuivre sa route. Au fur et à mesure qu'on avance dans l'abstinence, on ose davantage se projeter dans l'avenir, acceptant qu'il faille toute une vie pour « devenir ce que l'on est ».