



LE VEN

MIROIR DE NOS ANGOISSES

● Certaines personnes souffrent de maladies chroniques de l'intestin, sans que les médecins ne parviennent à en identifier les raisons. Leurs angoisses en sont-elles la cause ?

TRE

- Douleurs, ballonnements, diarrhées : le système digestif est souvent le premier à souffrir d'un stress trop important ou mal géré.
- Être attentif à ce signal d'alarme est essentiel pour éviter que le mal ne s'installe.

Par **Bruno Bonaz**, directeur de recherche à l'Institut des neurosciences de Grenoble.

EN BREF

- Les troubles intestinaux sont souvent les premières causes de plaintes pour consultation. Ils résultent parfois de facteurs psychologiques.
- En étudiant les maladies chroniques des intestins, les chercheurs comprennent les liens hormonaux et nerveux, *via* le nerf vague en particulier, reliant le cerveau au tube digestif.
- Une molécule, le CRF, libérée en cas de stress, provoque une inflammation des intestins et perturbe leur fonctionnement.

T

ous les jours, j'ai la boule au ventre le matin, l'envie de pleurer quand j'approche de l'entrée du bâtiment où je travaille, littéralement envie de vomir quand je parcours le couloir qui mène jusqu'à mon bureau, des diarrhées tous les jours où je bosse (eh oui !), des crises de larmes silencieuses dans les toilettes, un mal de dos persistant depuis ce jour d'août où j'ai repris après trois semaines de congé et où j'étais clouée au lit par des contractures musculaires venues de nulle part... Ce boulot ne m'intéresse pas, mais alors pas du tout, c'est quasi douloureux de le faire, car ce n'est jamais ce à quoi j'ai aspiré, ça m'ennuie intellectuellement, et ça n'a aucun sens réel pour moi... »

Ce témoignage, livré sur un forum de santé, est emblématique de la façon dont notre corps exprime parfois les tensions nerveuses que nous accumulons. Son auteur décrit des symptômes bien connus des spécialistes, et qui ont touché aussi des milliers de personnes venues inonder les consultations de généralistes plus d'un mois après les attentats de novembre 2015, pour des maux de ventres qu'elles ne comprenaient pas. Finalement, notre tube digestif est en première ligne dans les effets psychosomatiques liés au stress.

Il y a encore quelques années, un chercheur invoquant ce genre de lien de cause – un stress – à effet – des troubles intestinaux – serait passé pour un charlatan... Mais aujourd'hui, la recherche et la médecine ont révélé que le stress, au sens large ●●

••• (un événement stressant et la réaction de l'organisme qui en découle), provoque des troubles organiques, à la fois fonctionnels, métaboliques, voire lésionnels, notamment dans le système digestif. C'est une forme de somatisation.

Dès 1936, le médecin hongrois Hans Selye a défini la réaction de stress comme l'ensemble des réponses de l'organisme à une sollicitation de l'environnement, qu'il a nommé le « syndrome général d'adaptation ». Face à une contrainte extérieure ou interne à notre organisme, la réaction de notre corps est normale, physiologique, et permet de s'adapter ou de la combattre. Mais si elle se prolonge, l'équilibre se rompt parfois entre nos capacités d'adaptation et les exigences du milieu. L'organisme s'épuise et la réaction de stress devient pathologique. C'est notre perception de la situation – nous considérons, ou pas, une échéance à respecter ou une douleur comme intenable ou frustrante – qui détermine si nous la vivons, ou pas, comme stressante. Nous ne réagissons donc pas tous de la même façon face à une difficulté ou une agression. Divers facteurs interviennent : le type et la durée du stress, le contexte dans lequel nous nous trouvons, notre âge, notre sexe, nos gènes, et même des facteurs extérieurs, dits épigénétiques, qui modifient l'expression de nos gènes. Difficile donc de prévoir la réaction de stress de notre organisme !

PLUS DE 15 % DES FRANÇAIS TOUCHÉS

Pourtant, les effets du stress sur la digestion sont maintenant bien connus tant chez l'homme que chez l'animal, et l'on commence même à identifier les acteurs moléculaires de ce lien entre l'esprit et le corps. Et ce, grâce notamment à l'étude de différentes pathologies intestinales, que l'on regroupe en deux grandes catégories : les maladies dites organiques, dont on connaît des causes, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, voir l'encadré page 45) et la maladie cœliaque (une intolérance au gluten) ; et les pathologies dites fonctionnelles, sans cause organique connue, telles que le syndrome de l'intestin irritable (anciennement nommé colopathie fonctionnelle, voir l'encadré page 44).

En France, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin concerneraient 200 000 personnes, tandis que le syndrome de l'intestin irritable, nettement plus répandu, affecte 10 à 20 % de la population. Mais la limite entre des pathologies organique et fonctionnelle est floue et l'on assiste parfois à des chevauchements ou des passages d'un trouble à l'autre. Ainsi, 30 à 50 % des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin deviennent fonctionnelles à un moment donné de

Si nous nous adaptons bien à un stress, notre organisme retrouve rapidement un état d'équilibre, ce qui limite les troubles intestinaux.

la vie du patient, et, inversement, certains malades « fonctionnels » développent parfois des troubles organiques. Et c'est sans compter tous les individus non malades ou ne se « plaignant » pas, qui présentent pourtant régulièrement les mêmes symptômes en situation de stress : douleurs abdominales, diarrhée, ballonnements ou gaz.

En suivant pendant plusieurs années 300 personnes atteintes de troubles digestifs fonctionnels, William Whitehead et ses collègues, de l'université Johns Hopkins à Baltimore, ont montré qu'un événement de vie douloureux (séparation, deuil, situation financière critique, chômage...) provoquait souvent une augmentation de ces symptômes. De plus, un malade sur deux rapportait qu'un stress était en général à l'origine des premières manifestations de sa pathologie.

Les effets d'un stress sur le tube digestif sont multiples : diminution du seuil de sensibilité viscérale – la digestion est ressentie comme douloureuse –, ralentissement de la vidange de l'estomac et du transit de l'intestin grêle, mais accélération de l'activité du côlon et stimulation de la sécrétion colique, causant des diarrhées. Autre conséquence : une modification de la flore intestinale (l'ensemble des bactéries de nos intestins qui participent à leurs fonctions) et une augmentation de la perméabilité intestinale. Des fragments de bactéries, nommés antigènes, peuvent alors diffuser à l'intérieur du tube digestif et ainsi activer le système de défense immunitaire intestinal, qui déclenche une inflammation et des douleurs.

DES SYMPTÔMES ISSUS DU CERVEAU

Tous ces symptômes trouvent leur origine dans le cerveau, la tour de contrôle des processus liés au stress. Ce dernier, qu'il soit « intéroceptif », à savoir lié à une infection, une inflammation ou une douleur, ou « extéroceptif », c'est-à-dire psychologique, met en œuvre un réseau cérébral

Biographie

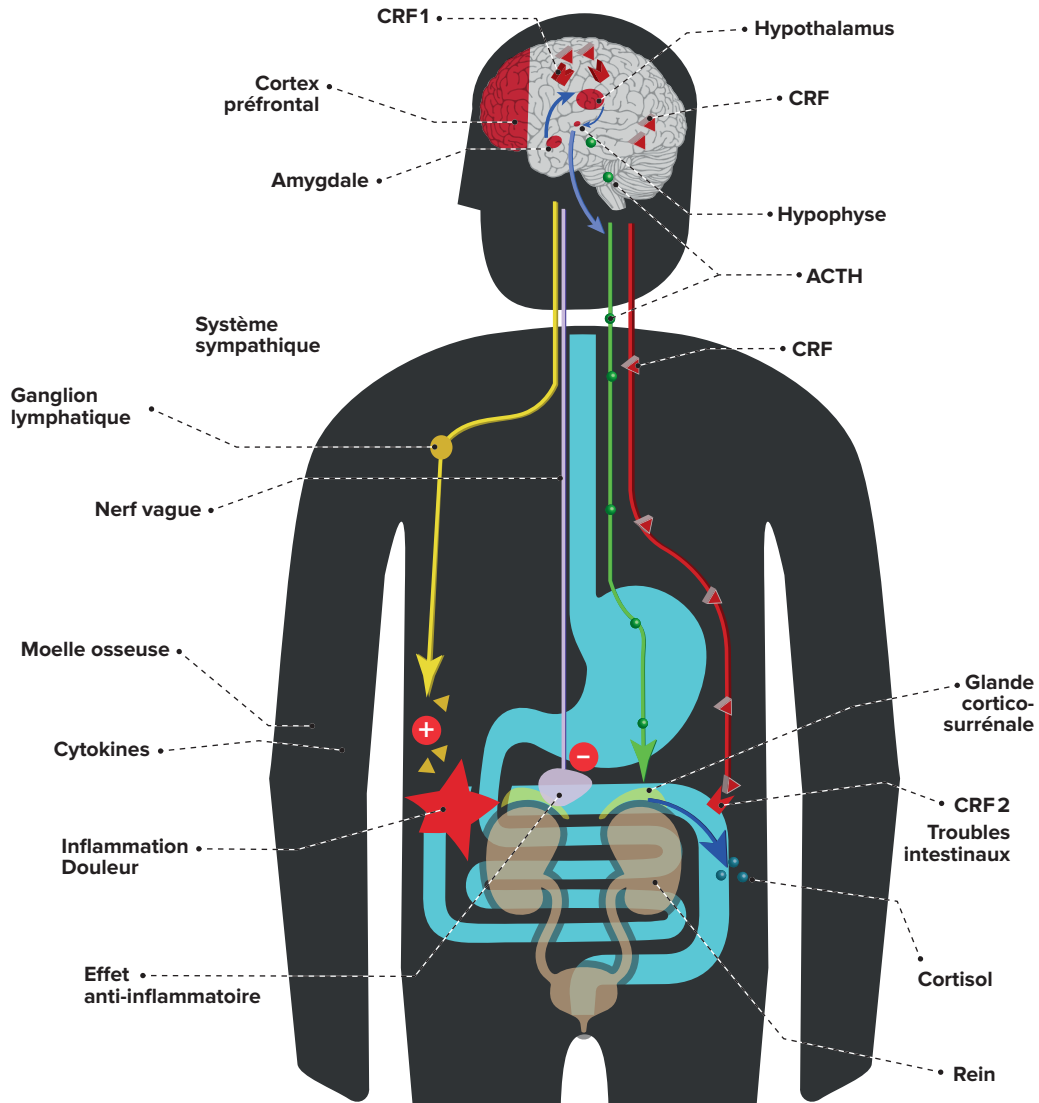
Bruno Bonaz

Directeur de l'équipe Stress et interactions Neuro-Digestives à l'Institut des Neurosciences de Grenoble et à la Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble.

COMMENT LE STRESS ENFLAMME NOS INTESTINS

En situation de stress, l'organisme active trois grands systèmes liant le cerveau aux intestins, ce qui va aboutir à leur inflammation. L'activité de l'amygdale stimule le système nerveux sympathique, qui provoque une activation du système immunitaire (*en jaune*) : des molécules inflammatoires, comme les cytokines, sont libérées par différents tissus comme les ganglions lymphatiques. Cette inflammation engendre des douleurs intestinales. À l'inverse, le système parasympathique (en premier lieu, le nerf vague) est inhibé, ce qui amplifie l'inflammation et modifie le fonctionnement des intestins (*en violet*) : apparaissent alors diarrhée, ballonnements, crampes intestinales... En outre, une molécule nommée CRF, libérée notamment par l'hypothalamus, active l'hypophyse qui sécrète à son tour l'ACTH.

Cette hormone passe dans la circulation sanguine (*en vert*) et provoque la libération, par les glandes surrénales, de cortisol et d'adrénaline. Ces molécules du « stress » ont des effets anti-inflammatoires. Si l'on parvient à surmonter le stress, leur action contribue à rétablir l'équilibre entre le cortex préfrontal et l'amygdale, ainsi que celui de la balance sympathovagale : le CRF n'est plus sécrété, les douleurs et troubles intestinaux disparaissent. Mais si l'angoisse perdure, les déséquilibres de ces trois systèmes prolongent et l'organisme s'épuise... Le CRF, continuellement présent dans notre corps, agirait alors sur ses récepteurs CRF1 dans le cerveau, où il pourrait provoquer des troubles mentaux comme l'anxiété, ainsi que sur ses récepteurs CRF2 dans le tube digestif (*en rouge*), où il amplifierait les troubles intestinaux.



•• étendu qui se divise en trois structures : les régions exécutives, dont l'hypothalamus (une région à la base du cerveau), qui déclenchent la réaction physiologique de stress ; les aires de coordination dans le système limbique, dont l'amygdale, qui gèrent les émotions ; et les régions de contrôle de haut niveau, dont le cortex préfrontal, responsables des modes de pensée rationnelle.

En réponse à une situation perçue comme une menace, le cortex préfrontal inhibe normalement l'amygdale, impliquée dans la réaction de peur, de sorte que notre organisme réagit au stress puis retrouve son état d'équilibre. Mais si le « danger » perdure ou dépasse nos stratégies d'adaptation, le cortex préfrontal ne peut plus indéfiniment modérer l'action de l'amygdale et la réaction de stress peut avoir des conséquences bien plus importantes, notamment sur nos intestins.

DU CERVEAU AU VENTRE : DES NERFS QUI FONT MAL

Trois systèmes neurohormonaux et neuroendocriniens entrent alors en jeu (voir l'encadré page 43) : le système nerveux autonome, représenté par les systèmes sympathique et parasympathique, le système de défense immunitaire, via l'activation du système nerveux sympathique, et l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (ou axe corticotrope), sécrétant différentes hormones du stress dont le cortisol et l'adrénaline.

Le stress a d'abord un impact sur le système nerveux autonome, composé de deux grands réseaux de nerfs. Le premier, le système nerveux

sympathique, majoritairement excitateur, est capable de mobiliser les réserves d'énergie du corps pour faire face à un danger et d'augmenter la fréquence cardiaque ou la pression artérielle. C'est lui qui a permis à nos ancêtres de prendre leurs jambes à leur cou devant un ours, et qui nous permet aujourd'hui de bondir de côté quand une voiture manqué de nous renverser. Le second, nommé système parasympathique, tend à ralentir la fréquence cardiaque, détendre les muscles, réduire la pression artérielle et augmenter la vidange intestinale. Il a principalement une fonction de retour au calme.

Un stress aigu stimule le système sympathique et inhibe globalement le système parasympathique, notamment le nerf vague, ralentissant la vidange de l'estomac (un composant du système parasympathique, toutefois, le nerf sacré, est activé. Il commande la partie terminale du tube digestif et la vessie, ce qui provoque une fréquente envie d'aller aux toilettes).

DOULEURS INTESTINALES : L'INFLAMMATION

Un des effets notables de l'activation excessive du système sympathique est une modification de l'activité du système immunitaire. En effet, les neurones du système sympathique innervent les organes lymphoïdes comme le thymus, la moelle osseuse ou les ganglions lymphatiques, où sont produites les cellules immunitaires de l'organisme. Stimulées par le système sympathique, ces cellules commencent à produire des cytokines, molécules de signalisation capables de déclencher des réactions inflammatoires.

Habituellement, les viscères sont protégés de l'inflammation par le système parasympathique, et plus particulièrement par son principal composant, le nerf vague. Le plus long de l'organisme, il innerve l'ensemble des viscères et constitue un élément clé des relations entre le système nerveux central et le tube digestif. Il s'agit d'un nerf mixte, comprenant 80 % de fibres dites afférentes informant le cerveau de la situation périphérique, et 20 % de fibres dites efférentes permettant au cerveau de réguler la motricité et la sécrétion digestives.

Il a un effet anti-inflammatoire par ses afférences au cerveau, où il stimule l'axe corticotrope dont il sera question plus tard (qui, via la libération de corticoïdes, est anti-inflammatoire), et par ses efférences périphériques : il sécrète au niveau des viscères un neurotransmetteur, l'acétylcholine, qui se fixe sur des récepteurs (nommés récepteurs nicotiniques de type $\alpha 7$) à la surface des macrophages (des cellules immunitaires chargées d'absorber les débris des agents infectieux éliminés). Ce faisant, l'acétylcholine réduit la libération d'une importante molécule inflammatoire, le

Sur le Web

Association François
Aupetit (afa) pour vaincre
la maladie de Crohn
et la rectocolite
hémorragique :
<http://www.afa.asso.fr/>

LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

C'est une maladie fonctionnelle des intestins, sans cause organique, qui concerne 10 à 20 % de la population et représente 30 à 50 % des motifs de consultations auprès d'un gastroentérologue. La douleur abdominale est le principal symptôme qui amène une personne à consulter, les autres signes étant une distension abdominale et des troubles du transit (diarrhée, constipation ou alternance des deux). Les patients consomment beaucoup de médicaments... mais les traitements sont souvent décevants, les causes de la maladie demeurant floues et multifactorielles. On observe toutefois des troubles de la motricité digestive, une hypersensibilité viscérale et une micro-inflammation. Ce syndrome est actuellement assimilé à une altération des relations neurodigestives où le stress joue un rôle important dans l'apparition et l'exacerbation des symptômes. On a en effet observé chez les patients une anomalie de la balance sympathovagale. L'expérience clinique révèle que beaucoup de sujets sont anxieux ou angoissés : la pathologie résulte-t-elle d'un stress chronique ?

LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Réprésentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ce sont des affections inflammatoires chroniques atteignant le tube digestif, en particulier l'intestin grêle, le colon et le rectum. Elles débutent souvent de façon précoce, entre 15 et 30 ans, et évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémission dont la durée est variable. Elles se caractérisent par des douleurs abdominales, de la diarrhée (avec du sang dans les selles pour la rectocolite) et une altération de l'état général (fièvre, amaigrissement). Elles concerneraient en France 200 000 personnes. Le traitement médical ou chirurgical atténue

la maladie sans la guérir. En plus de facteurs immunologiques, génétiques, infectieux ou environnementaux, le stress semble jouer un rôle, les patients souffrant d'un dysfonctionnement de la balance sympathovagale. Les médicaments sont peu, voire pas efficaces d'emblée, mal tolérés ou perdant leurs bénéfices dans le temps. Les traitements complémentaires comme les thérapies cognitives et comportementales ou l'hypnose pourraient être utiles, notamment associés aux médicaments. Enfin, la neurostimulation vagale, qui nécessite la pose d'électrodes sur le nerf vague dans le cou, a des propriétés anti-inflammatoires et atténue la douleur.

TNF α , par les macrophages. Le tube digestif est alors protégé des inflammations.

Comme nous l'avons dit, en cas de stress trop intense, l'activité du système parasympathique vagal est réduite au profit de celle du système sympathique, inflammatoire, et du parasympathique sacré. Ce déséquilibre de la balance «sympathovagale» provoque une réaction inflammatoire, des troubles digestifs, et évidemment une douleur intestinale.

Enfin, le stress affecte le troisième grand système neuro-hormonal mentionné plus haut : l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien – encore appelé axe corticotrope. Face à un traumatisme, un événement difficile, des conditions de travail particulièrement pénibles, l'amygdale ou la stimulation des afférences vagales liée à une inflammation intestinale provoque la libération par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus d'une neuro-hormone, le CRF (de l'anglais *corticotrophin-releasing factor*). Ce dernier commande à son tour la sécrétion par l'hypophyse de l'ACTH (de l'anglais *adrenocorticotrophic hormone*), laquelle entraîne la production de glucocorticoïdes par les glandes corticosurrénales. L'utilité de ce système est encore une fois de protéger le corps des dangers : mobilisation de glucose, activation de la fonction cardiovasculaire et préparation à l'activité physique, sont autant de réactions permettant de mieux fuir une menace ou de la combattre.

LA MOLÉCULE DE LA SOMATISATION INTESTINALE

Même si cette séquence de réactions est essentielle pour faire face aux situations d'adversité, la libération de CRF en début de chaîne a des effets parfois indésirables sur notre système digestif. Car le CRF n'est pas seulement libéré par l'hypothalamus, il l'est aussi directement par

l'amygdale, ce qui fait de lui à la fois une hormone et un neurotransmetteur cérébral, un agent de communication entre neurones.

Quels sont ses effets? Injecté dans le cerveau d'animaux de laboratoire, il reproduit d'une part les effets d'un stress aigu, mais il provoque aussi des troubles intestinaux, comme des diarrhées. On sait maintenant qu'il se lie à des récepteurs particuliers nommés CRF1 et CRF2; le premier se retrouve un peu partout dans le cerveau, le second dans le reste du corps, en particulier les intestins. On vient également d'identifier trois urocortines, des molécules apparentées au CRF, qui seraient aussi libérées par différentes aires cérébrales en cas de stress et agiraient sur les récepteurs CRF1 et CRF2.

Ces molécules du «stress» sont aussi présentes dans le tube digestif. L'équipe de la professeure Yvette Taché, de l'université de Californie à Los Angeles, a montré que le CRF relâché lors d'un stress inhibe la motricité gastrique et augmente la perméabilité intestinale (via son action sur les CRF2) : des substances potentiellement néfastes comme des antigènes peuvent sortir de l'intestin et provoquer des inflammations chroniques. Le CRF favorise aussi la motricité et la sécrétion colique (via sa fixation sur les CRF1), provoquant des douleurs abdominales. Le CRF et les urocortines auraient aussi un effet inflammatoire au niveau intestinal.

Ce système dit CRFergique central et périphérique joue donc un rôle crucial en réaction au stress. Différentes équipes, dont la nôtre à Grenoble, ont montré qu'il intervient manifestement dans les pathologies fonctionnelles et organiques du tube digestif, dans lesquelles il existe une anomalie de la balance sympathovagale. Nous avons notamment observé une «suractivation» sympathique et une «sous-activation» vagale. Même en période de rémission (quand ils n'ont pas de symptômes digestifs), les patients

**10
À
20%
DES FRANÇAIS**

souffrent du syndrome de l'intestin irritable, sans en connaître la cause. Ils présentent des troubles intestinaux chroniques douloureux.

Les maux de nos intestins sont souvent le signe d'un stress psychologique important : prenons les bonnes décisions pour changer ce qui ne va pas.

présentent des troubles de l'humeur, dépression ou anxiété... Comment expliquer ces difficultés mentales ? Elles seraient le signe d'une intense activité du CRF dans différentes régions limbiques du cerveau, ce dernier modulant alors leur état et participant donc probablement à certains troubles psychiatriques. Pour preuve, l'administration de molécules bloquant les récepteurs CRF1 dans des modèles animaux de la dépression atténue leurs symptômes mentaux.

POURQUOI CERTAINS ONT MAL AU VENTRE, ET D'AUTRES NON

Nous avons tous pu observer qu'en situation de stress, chacun réagit à sa façon ; les douleurs abdominales ou le syndrome de l'intestin irritable ne touchent pas tout le monde de façon indifférenciée. Une des raisons de cette variabilité tient au fait que les mécanismes de somatisation du stress sur le plan viscéral agissent au sein de nombreuses boucles de rétroaction. Cette situation peut être comparée à celle d'un billard à plusieurs bandes : après un certain nombre de rebonds, il est impossible de savoir exactement où la boule se trouvera, car chaque écart se trouve amplifié par les rebonds suivants.

Dans notre cerveau et notre système digestif, c'est un peu la même chose. Les zones cérébrales impliquées dans les réactions au stress enclenchent certes des libérations d'hormones et de neurotransmetteurs ayant un effet sur l'intestin, mais ce dernier renvoie au cerveau des messages qui provoquent à leur tour une libération différente de ces mêmes molécules. Des effets rebonds multiples, donc.

Concrètement, rappelons-nous que le nerf vague, si important dans les effets inflammatoires du stress, envoie également au cerveau des messages sur l'état de nos viscères. Des neurones sensoriels adressent aussi au cerveau des messages nociceptifs sur la douleur ressentie. Le cerveau traite ces données et modifie en conséquence l'équilibre de l'activité du système sympathovagal.

Mais pour cela il utilise des neurones qui se projettent sur des secteurs de la moelle épinière qui servent aussi à moduler les signaux douloureux que l'intestin envoie au cerveau !

On comprend vite que l'activité de ces circuits en boucle évolue souvent de façon imprévisible : l'activation d'un tel système pourrait provoquer une stimulation sympathique dans une situation ou renforcer l'activité vagale dans une autre... et donc déclencher, ou pas, des troubles digestifs.

POUR GUÉRIR, IL FAUT SURMONTER SES ANGOISSES

Tout dépend en fait de «l'ajustement» psychologique d'un individu. Pour lutter contre les événements de vie stressants, nous sommes amenés à développer des stratégies d'adaptation, soit de façon spontanée, soit en nous faisant aider par notre entourage ou des professionnels. Si l'adaptation est positive, notre organisme retrouverait rapidement un état d'équilibre (frontoamygdalien et sympathovagal), limitant les troubles intestinaux ; si elle est négative, notre organisme s'épuiserait et le stress provoquerait différents troubles, via l'activation durable du système CRFergique.

D'ailleurs, plusieurs études ont montré que les traumatismes survenus tôt dans l'enfance ou l'adolescence, comme une séparation parentale, la perte d'un être cher, des abus émotionnels, physiques ou sexuels, provoquent des modifications du système nerveux central avec notamment un état hyper-CRFergique. Ce qui peut favoriser le développement de pathologies psychiatriques, fonctionnelles ou organiques comme les différents troubles intestinaux.

Comment aller mieux ? En essayant de s'adapter au stress, ce que les Anglo-Saxons appellent *coping*. Il existe trois types de méthodes. La première approche consiste à faire face à la difficulté et essayer de la résoudre rationnellement, ce qui en quelque sorte renforcerait l'influence du cortex préfrontal. Une telle démarche, centrée sur le problème, est souvent bénéfique. La deuxième réaction possible consiste à nier l'existence du problème et tenter de contrôler les émotions négatives qui nous envahissent. Une telle stratégie de répression des émotions est souvent délétère, car l'amygdale reste hyperactive et perpétue le malaise. Enfin, une troisième voie de sortie consiste à rechercher un soutien social, personnel ou professionnel, qui nous aide à retrouver un équilibre... et un transit intestinal non douloureux. Les maux de nos intestins sont souvent le signe d'un stress psychologique important : c'est à nous de prendre ensuite les bonnes décisions pour changer ce qui ne va pas. ●

Bibliographie

S. Pellissier et al., Relationship between vagal tone, cortisol, TNF- α , epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome, *PLoS One*, vol. 9, e105328, 2014.

B. Bonaz et C. Bernstein, Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease, *Gastroenterology*, vol. 144, pp. 36-49, 2013.

S. Pellissier et al., Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome, *Psychoneuroendocrinology*, vol. 35, pp. 653-662, 2010.

Y. Taché et B. Bonaz, Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function, *J. Clin. Invest.*, vol. 117(1), pp. 33-40, 2007.

