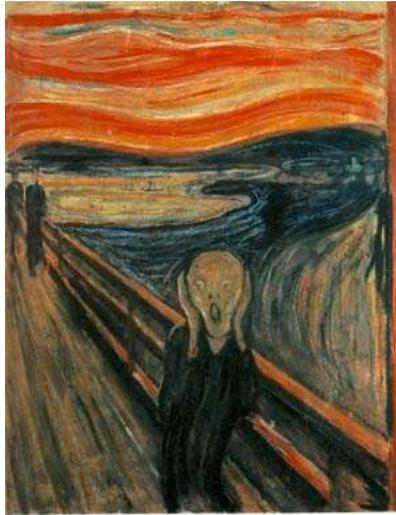


Sauve qui peut



Se faire traiter de froussard fait rarement plaisir. La peur n'est pourtant pas un aveu de faiblesse. Elle peut être au contraire salutaire face à un danger qui nous menace. Que l'on prenne ses jambes à son cou ou que l'on se fige d'effroi devant une situation inquiétante, la peur nous fait réagir au plus vite et de manière instinctive. Comment notre organisme se prépare-t-il à fuir ou à affronter le danger ? Est-il possible de ne pas ressentir la peur ? De vastes questions auxquelles répondent différents types de molécules et en particulier des protéines qui sont aux commandes de cette émotion ancestrale.

Que d'émotions !

Il fait nuit. Confortablement installé dans le salon d'une ancienne demeure, vous lisez un livre, dans la chaleur d'un feu de cheminée. Vous êtes seul. Et soudain, un bruit sourd. Le cœur battant, les muscles tendus, les mains moites et la respiration haletante, vous vous redressez, vos sens en éveil. Puis en l'espace de quelques secondes, vous comprenez que c'est le chat qui a renversé une lampe non loin de vous. Vous vous laissez tomber dans le fauteuil, soulagé. Personne n'a tenté de s'introduire chez vous. Pourtant, pendant un bref instant, la peur vous a glacé le sang comme si votre dernière heure avait sonné.

La peur est une émotion forte et intense. Elle n'est rien de moins qu'une sonnette d'alarme qui déclenche, en réponse à une menace imminente, un comportement pour protéger notre sécurité et notre intégrité physique. La peur fonctionne, dans un premier temps, à la manière d'un réflexe qui nous met sur le qui-vive. Passé cet instant de mise

en alerte, le cerveau analyse à toute allure la situation. Si le danger est confirmé, alors on peut tenter de fuir, de se cacher ou même de lutter lorsque la confrontation devient inévitable. Ce mécanisme de défense est d'autant plus efficace que nous mémorisons durablement les événements vécus et que nous veillerons par la suite à ne pas nous retrouver dans une situation similaire. Se faire mordre, par exemple, par un chien enracine la peur profondément dans la mémoire, vif souvenir qui nous tiendra à distance de tout autre chien pendant un certain temps.

Pourquoi avons-nous peur ? De la mouche au mollusque et du poisson au singe, nous partageons cette émotion avec tous les animaux. La peur, émotion ancestrale qui s'apparente à un réflexe de fuite, nous vient de loin et est, en effet, remarquablement bien conservée par l'évolution. Elle offre aux espèces un moyen d'adaptation à leur environnement - typiquement en fuyant un prédateur - et joue ainsi un rôle fondamental pour leur survie.

Que la peur soit panique ou petite frayeur, elle est chez l'être humain tout en nuance et ne s'exprime pas seulement dans des situations dangereuses pour notre survie. Elle accompagne parfois aussi le quotidien dès que notre bien-être est compromis. En ce sens, les raisons d'avoir la peur au ventre sont nombreuses. C'est bien souvent l'estomac noué que certains d'entre nous affrontent la solitude, l'inconnu, les araignées, l'obscurité, un entretien délicat ou encore un discours à tenir en public.

S'il est des situations que nous redoutons et des peurs que nous apprenons, existe-t-il des peurs innées ? Oui. Mais chez l'être humain, il est difficile de les définir tant la part de l'apprentissage est grande dans notre manière de réagir. Néanmoins il semble que nous naissons tous avec la peur des hauteurs et des bruits violents, craintes que nous apprenons à apprivoiser au fil des années.

Les routes de la peur

Un bruit sourd, une odeur inquiétante, une ombre furtive ou une piqûre soudaine, c'est suite à une information sensorielle inattendue que la peur envahit le corps. Et en quelques fractions de seconde, le message d'alarme est acheminé dans les profondeurs du cerveau jusqu'au système limbique, souvent dénommé le cerveau des émotions. Là, dans une petite structure en forme d'amande - qu'on appelle l'amygdale - va naître la peur (voir fig.1). Fait fascinant, une atteinte de cette région suffit à éteindre la peur chez de rares patients ayant subi des lésions cérébrales, c'est dire le rôle central que joue cette glande. Vers elle, convergent en effet deux voies cérébrales qui signalent le danger : la première, courte et rapide et la seconde, longue et lente.

Aucune prise de risque

La peur n'a pas le goût du risque. Dans sa voie rapide, la peur ne laisse aucune place à la chance ou la malchance. Les informations sensorielles recueillies dans le cerveau sont adressées directement à l'amygdale. Le cœur déjà palpitant, l'organisme est prêt à réagir, à fuir ou à lutter.

Quand le cerveau réfléchit

Quant au bruit sourd qui nous a arrachés à notre lecture au coin du feu, faut-il réellement s'en inquiéter ? L'avons-nous déjà entendu auparavant ? Et dans quel contexte ? La voie lente va répondre justement à ces questions. Elle dirige dans un premier temps l'alerte sensorielle vers le cortex, qui attribue un sens au bruit - un claquement de porte ou la chute d'un objet par exemple, puis vers l'hippocampe qui fouille dans la mémoire à la recherche d'une situation similaire déjà vécue.

Toutes ces informations confluent enfin dans l'amygdale.

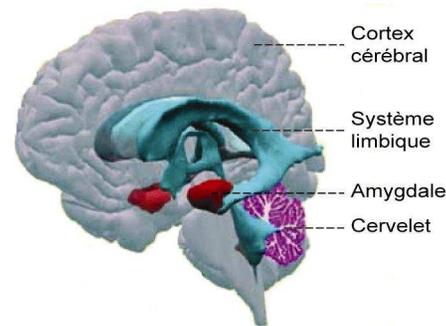


Fig.1 La peur prend naissance dans le cerveau au niveau de l'amygdale, en rouge, qui existe en double exemplaire, l'un dans l'hémisphère droit et l'autre dans l'hémisphère gauche. Par amygdales, on désigne également d'autres structures qui sont, elles, visibles dans la gorge.

Ces deux voies se déroulent simultanément. Si finalement, la situation ne se révèle pas aussi dangereuse que le craignait notre instinct, le cœur cesse de s'emballer et on est quitte pour une jolie petite frayeur.

Sueurs froides

Comment, alors, l'amygdale infuse-t-elle la peur dans l'organisme ? En stimulant une autre structure du système limbique, l'hypothalamus. L'hypothalamus active deux voies parallèles, l'une nerveuse et l'autre sanguine, dont les cibles sont les glandes surrénales, situées au-dessus des reins et qui vont déverser une pléthore d'hormones dans le sang (voir fig.2). L'adrénaline en est la digne représentante. Petite molécule chimique, l'adrénaline dérive d'un acide aminé, la tyrosine. La sécrétion de cette hormone exerce instantanément un effet sur de nombreux organes dans le but de mobiliser l'organisme pour faire physiquement face au danger. Le cœur se met à battre plus vite, la pression sanguine augmente et la respiration s'accélère. Le taux de sucre - le glucose - dans le sang s'élève. Le cerveau et les muscles reçoivent ainsi davantage d'énergie. Par conséquent, les muscles se tendent, prêts à la course ou à l'attaque, tandis que le système digestif, bien moins indispensable en pareille circonstance, ralentit. Par ailleurs les pupilles se dilatent, témoignage de l'accroissement de la vigilance. Tous ces organes qui s'activent simultanément produisent de la chaleur. Par conséquent et pour limiter toute surchauffe de l'organisme, la transpiration augmente, faisant parcourir l'échine de longs frissons et humidifiant les mains.

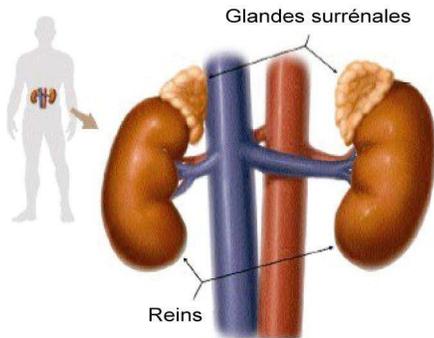


Fig.2 Les glandes surréniales sont localisées au-dessus des reins et libèrent les hormones de la peur dont l'adrénaline.

Des interrupteurs de la peur ?

La peur n'est pas aussi viscérale qu'elle y paraît. Elle est avant tout cérébrale. L'organisme ne fait que subir ce que le cerveau a décidé. Si le berceau de la peur, l'amygdale, est aujourd'hui connu, savons-nous comment elle y prend forme d'un point de vue moléculaire ? En dépit du nombre d'études qui abondent sur la question, les mécanismes moléculaires de la peur restent encore à approfondir. Cependant, certaines protéines se sont révélées déterminantes. Trois protéines, entre autres, ont été mises au jour par les chercheurs : la GRP, la stathmine et l'ASIC1a. Toutes les trois sont présentes dans diverses zones cérébrales, mais singulièrement abondantes dans l'amygdale, et se concentrent dans une structure cellulaire essentielle au fonctionnement du cerveau, la synapse.

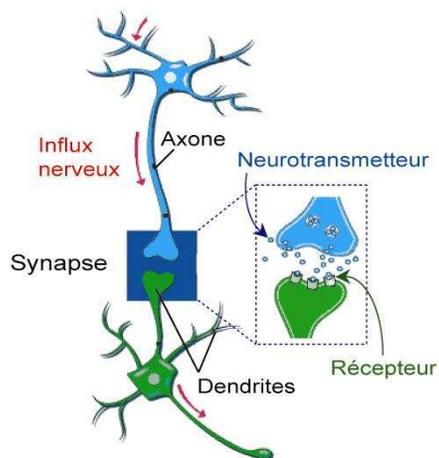


Fig.3 Composition d'une synapse. L'influx nerveux passe d'un neurone à l'autre grâce à la libération de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique.

Qu'est-ce qu'une synapse ? C'est une zone de contact et de communication entre deux neurones. C'est en franchissant les synapses que l'information nerveuse circule d'un neurone à l'autre dans le cerveau. Le neurone en amont de la synapse libère des neurotransmetteurs - de petites molécules chimiques - dans l'espace synaptique. Le neurone suivant va ensuite les capturer via des protéines nommées récepteurs et logées à sa surface cellulaire (voir fig. 3). Il existe deux grandes familles de neurotransmetteurs, et par là même, deux types de neurones : les neurones excitateurs et les neurones inhibiteurs. Les premiers favorisent la propagation du message nerveux, tandis que les seconds s'opposent à sa transmission.

La GRP est une des premières protéines à avoir été identifiées dans les mécanismes de la peur. Initialement décrite comme un facteur de croissance du système gastro-intestinal et aussi étudiée pour son rôle dans le développement de nombreux cancers, la GRP est également un neurotransmetteur. Lorsque son activité est éliminée chez des souris de laboratoire, ces dernières deviennent extrêmement peureuses. Plus précisément, elles mémorisent très rapidement qu'un stimulus inoffensif précède un danger lorsque les deux événements sont systématiquement associés (voir l'encadré). Comment l'expliquer au niveau moléculaire ? Petite protéine libérée par les neurones excitateurs de l'amygdale, la GRP agit sur des neurones inhibiteurs qui en retour freinent l'activité de ces mêmes neurones excitateurs. Par conséquent, sans GRP, les neurones excitateurs fonctionnent à "plein régime", ce qui renforce l'apprentissage de la peur et rend les souris plus craintives. Il en a finalement été déduit que la GRP tempère l'apprentissage de la peur mais ne semble pas participer à son initiation.

A la différence de la GRP, la stathmine est nécessaire, elle, à la genèse de cette émotion frissonnante. Présente dans les neurones excitateurs au niveau synaptique, elle ralentit la formation des microtubules - assemblages protéiques qui participent à l'architecture des neurones et au transport de composants cellulaires. Sa suppression rend les souris de laboratoire étonnamment moins peureuses. Non seulement, de telles souris présentent un déficit dans l'apprentissage de la peur, mais de surcroît elles s'aventurent avec témérité sur une plateforme surélevée contrairement à ce que leur dicterait leur instinct (voir l'encadré ci-dessous). Alors que les chercheurs s'attendaient à ce que le circuit de la peur innée soit indépendant de celui de la peur acquise - vraisemblablement relié aux mécanismes de la mémoire, il apparaît que la stathmine contrôle les deux à la fois, sans que l'on ait découvert précisément comment.

Peur acquise. Peur innée.

Peur acquise - ou apprentissage de la peur

L'apprentissage de la peur fait référence à une méthode expérimentale dite de conditionnement dans laquelle les souris de laboratoire sont entraînées à avoir peur, raison pour laquelle on qualifie cette peur d'"acquise". En pratique, elles sont soumises à un son neutre, qui n'éveille aucun stress, suivi d'un choc électrique, léger mais désagréable, au niveau de leurs pattes. Petit à petit, les souris normales mémorisent l'association des deux événements et apprennent que le son annonce un danger. Pour résultat, elles manifestent de la peur, détectable à leur immobilité soudaine par exemple, dès l'émission sonore avant même d'avoir ressenti le choc électrique.

Peur innée

Un des tests d'observation de la peur innée se base sur la peur instinctive qu'éprouvent les souris dans des espaces ouverts qui ne les dissimulent pas de leurs prédateurs. Il consiste à poser les animaux sur une plate-forme surélevée et dépourvue de bords. Les souris normales restent uniquement dans la partie centrale, par crainte de s'exposer à un prédateur.

A l'instar de la stathmine, la suppression de ASIC1a chez les souris a le même effet sur leur comportement : émousser la peur. Pourtant son rôle moléculaire est fort différent de celui de la stathmine. Logée dans la membrane des neurones excitateurs en aval de la synapse, ASIC1a est un canal constitué par l'assemblage de quatre exemplaires de la protéine. Sa fonction consiste donc à laisser passer des ions - sodium et calcium - au travers de la membrane, mais à la condition que l'environnement de la synapse devienne plus acide. Cela signifie que l'ouverture du canal est commandée par des protons, qui sont responsables de l'acidité. D'où proviennent-ils ? Ils sont vraisemblablement libérés conjointement avec les neurotransmetteurs dans l'espace synaptique. Flottants entre les deux neurones, ils se lient à la surface du complexe ASIC1a et induisent alors un changement dans sa forme qui se propage jusqu'au cœur de l'ensemble protéique ancré dans la membrane, un peu à la manière de la chute de pièces de dominos. Par conséquent, le canal s'ouvre aux ions. Le flux d'ions s'établit alors, étroitement lié à l'activité de la synapse. ASIC1a semble dès lors favoriser, dans l'amygdale, le transfert du message nerveux qui n'est autre que la peur.

La possibilité de bloquer l'activité de l'ASIC1a ou de la stathmine offre de nouvelles voies de recherche thérapeutique. Cependant, toute protéine est rarement impliquée dans une seule fonction. L'ASIC1a n'intervient justement pas uniquement dans les processus de la peur mais également dans ceux de la mémoire spatiale et de la perception de la douleur. Cela nous rappelle humblement que les systèmes cérébraux sont complexes et que toute intervention ou traitement médical relève du défi. Faut-il en avoir peur ?...

Séverine Altairac

Peur chronique

Pourquoi s'intéresser à des protéines sur lesquelles il serait possible d'intervenir dans l'espoir de diminuer les comportements de peur ? Calmer une peur irraisonnée est bien l'enjeu des thérapies qui luttent contre les peurs chroniques. Bien que la peur soit une émotion commune, son emballement peut mener à des états pathologiques : l'anxiété chronique ressentie sans déclencheur particulier, l'angoisse marquée par un malaise psychique intense et caractérisée par des crises de tremblements et de palpitations ou encore les phobies, peurs extrêmes et spécifiques des araignées ou de la foule par exemple.

Pour en savoir plus

Sur le net :

- Présentation très complète de la peur : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_04/d_04_cr/d_04_cr_peu/d_04_cr_peu.htm
- Article sur l'adrénaline : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Adr%C3%A9naline>
- Article de synthèse sur la peur (en anglais) : <http://people.howstuffworks.com/fear.htm>

Sources des illustrations :

- Image d'en-tête (Le cri d'Edvard Munch), Source : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_04/a_04_p/a_04_p_peu/a_04_p_peu.htm
- Fig.1, Source : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_04/d_04_cr/d_04_cr_peu/d_04_cr_peu.htm
- Fig.2, Source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Image:Surrenale.jpg>
- Fig.3, Adaptation : <http://www.droques.gouv.fr>

Dans UniProtKB/Swiss-Prot :

- Gastrin-releasing peptide (GRP), Mus musculus (souris) : Q8R1I2
- Gastrin-releasing peptide (GRP), Homo sapiens (humain) : P07492
- Stathmin, Mus musculus (souris) : P54227
- Stathmin, Homo sapiens (humain) : P16949
- Acid-sensing ion channel 1 (ASIC1a), Mus musculus (souris) : Q6NXK8
- Acid-sensing ion channel 1 (ASIC1a), Homo sapiens (humain) : P78348

Parution: 30 octobre 2007

Protéines à la "Une" (ISSN 1660-9824) sur www.prolune.org est une publication électronique du Groupe Swiss-Prot de l'Institut Suisse de Bioinformatique (ISB). L'ISB autorise la photocopie ou reproduction de cet article pour un usage interne ou personnel tant que son contenu n'est pas modifié. Pour tout usage commercial, veuillez vous adresser à prolune@isb-sib.ch