

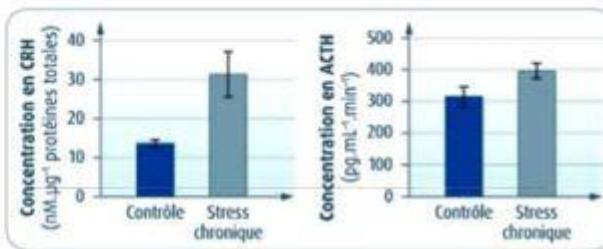
Chapitre 2 : L'organisme débordé dans ses capacités d'adaptation

Si les agents stresseurs sont trop intenses ou si leurs effets persistent (alors même que les agents stresseurs ont disparu), les réponses physiologiques ne représentent plus une réponse adaptative efficace. Elles correspondent **alors à un stress chronique**.

I- Les caractéristiques du stress chronique

A l'aide du document (Belin Term Spé SVT) suivant, déterminez les caractéristiques physiologiques du stress chronique détectables par un médecin

Lors de sa croissance, d'environ 1 cm par mois, le cheveu enregistre et permet un suivi en continu du taux sanguin de cortisol. Cette méthode a été utilisée pour comparer le taux sanguin de cortisol de 61 personnes en chômage de longue durée à celui de 44 autres personnes ayant un emploi. Résultat : le taux de cortisol est supérieur dans la catégorie des chômeurs de longue durée. De même, la comparaison entre 33 travailleurs nocturnes et 89 travailleurs diurnes montre un taux de cortisol moyen de $47,3 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ contre $29,7 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$. Cette élévation permanente est caractéristique d'un **stress chronique**.



Effet du stress chronique sur la production de CRH et d'ACTH. On soumet des rats à un stress thermique froid (4h à 4°C) pendant 21 jours. Leur taux de CRH hypothalamique et d'ACTH sanguin est mesuré à la fin du traitement.

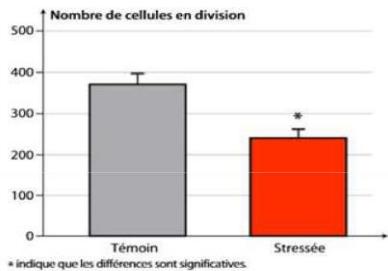
■ Le travail de nuit, une cause de stress chronique.

A l'aide des documents (1 à 4) suivants, identifiez les modifications structurelles du système nerveux, induites par un stress chronique.

Doc 1

Effet d'un stress intense sur la neurogenèse dans l'hippocampe

Pour mimer les conditions d'un piégeage dans des décombres de victimes d'un séisme, des scientifiques soumettent des souris à un stress de contention de 24 h et réalisent des mesures 35 jours après le stress.



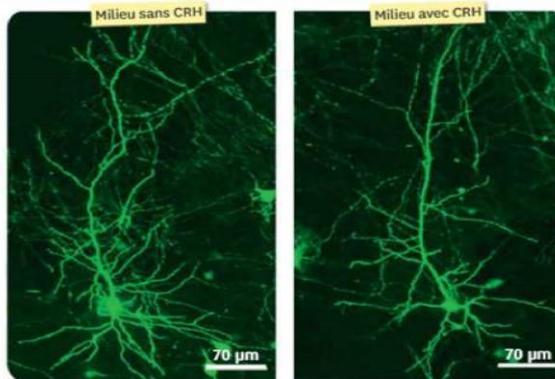
Nombre de cellules en division chez les souris stressées et chez des souris témoins

Document 1 et 2 (extraits des manuels Belin et Hachette de Terminale Spé SVT)

Doc 2

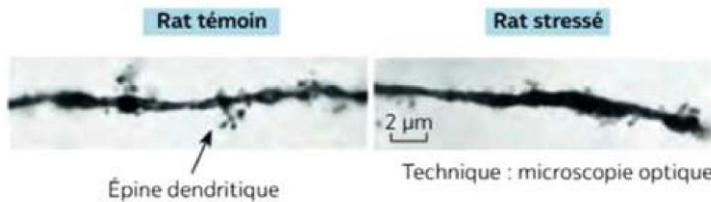
Effet du CRH sur les neurones de l'hippocampe.

À l'aide d'un microscope à fluorescence on observe individuellement des neurones de l'hippocampe de rats incubés pendant 2 semaines dans un milieu de culture contenant ou non du CRH.



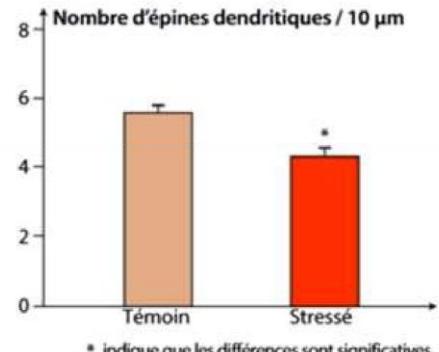
De plus en plus de données scientifiques suggèrent que le stress chronique peut modifier la structure et le fonctionnement du cerveau et favoriser le développement de troubles neuropsychiatriques, comme la dépression et la maladie d'Alzheimer. Pour vérifier ces données, une équipe de chercheurs a stressé des rats pendant 3 mois en pratiquant

l'isolement et la contention sur ces individus. Ils ont ensuite observé des coupes de cortex de ces animaux et d'animaux contrôle et ont constaté en parallèle que les rats stressés présentent des pertes de poids et des niveaux accrus de corticostérone, ainsi que des comportements anxieux et des déficits de mémoire.



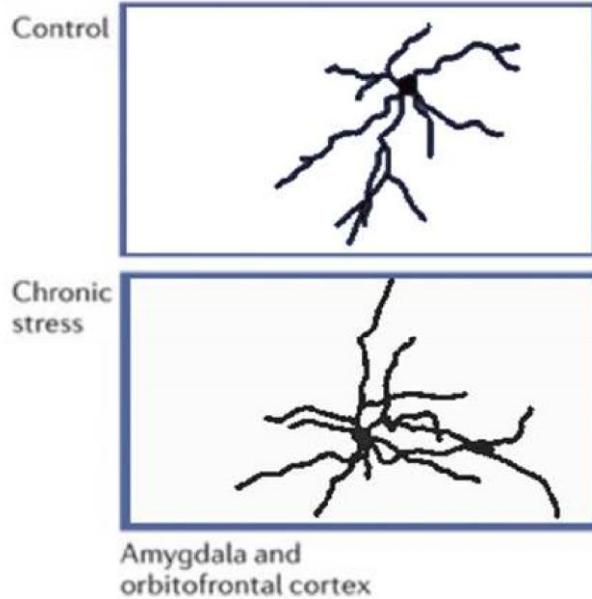
a Détail d'une dendrite

Une épine dendritique est une excroissance des dendrites des neurones. Elle reçoit les contacts synaptiques des axones. Plus la densité d'épines dendritiques sur la dendrite est importante, plus le neurone peut recevoir et intégrer des informations nerveuses.



* indique que les différences sont significatives.

b Taux d'épines dendritiques chez des rats témoins et des rats stressés



Nature Reviews | Neuroscience

Correction :

Docs 1 et 2 → Effets sur l'hippocampe : inhibition des divisions cellulaires et rétractation des dendrites

Doc 3 → Effets le cortex préfrontal : rétractation des dendrites

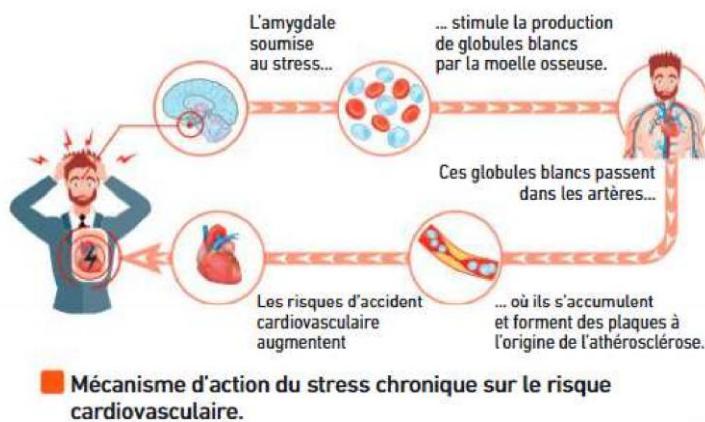
Doc 4 → Effets l'amygdale : néoformation de dendrites

Les réponses physiologiques du stress chronique témoignent de dysfonctionnements empêchant l'apparition d'une phase de résilience (en raison du maintien à un niveau élevé des sécrétions de cortisol par disparition du rétrocontrôle négatif). Ces anomalies physiologiques expliqueraient l'altération de certaines structures du cerveau, comme le cortex préfrontal et/ou le système limbique. Ce sont ces modifications des structures nerveuses qui entraîneraient différentes pathologies portant sur l'attention, la mémoire et les performances cognitives, associées à la persistance de différents symptômes (douleurs, épisode d'épuisement, anxiété, troubles du sommeil ...).

Ainsi, les réponses du stress chronique induiraient une plasticité cérébrale « négative » puisque à l'origine de différents troubles.

Premier exemple : Expliquez, à l'aide du document suivant, comment le stress chronique augmente le risque d'accident cardiovasculaire.

Les modifications cérébrales dues à un stress chronique entraînent des dérèglements aussi divers que troubles du sommeil, comportements addictifs* ou dépression. Elles contribuent au développement de l'obésité abdominale, de l'hypertension artérielle et d'une résistance à l'insuline pouvant évoluer vers un diabète. Le risque d'accident cardiovasculaire est augmenté. Le système immunitaire est démobilisé, si bien que les personnes en stress chronique deviennent plus vulnérables face aux virus et aux bactéries pathogènes. Toutes ces perturbations montrent que le **système complexe*** permettant l'**adaptabilité*** de l'organisme face au stress aigu peut être débordé et dysfonctionner si le stress devient chronique.



Deuxième exemple : Expliquez, à l'aide des expériences suivantes, comment le stress chronique provoque une immunodépression.

Des chercheurs se sont intéressés à des récepteurs exprimés à la surface des cellules immunitaires et qui sont spécifiques des hormones du stress, l'adrénaline et la noradrénaline : les récepteurs β_2 -adrénergiques.

1. Pour étudier leur rôle, l'équipe a d'abord mimé une situation de stress chronique chez des souris en administrant pendant sept jours de l'adrénaline. Elle a ensuite exposé les animaux à un virus de la famille des herpès, le cytomégalovirus MCMV. Le taux de mortalité des souris « stressées » qui avaient reçu l'adrénaline s'est alors avéré bien supérieur à celui des souris non traitées (90 % contre 50%).
2. Dans un second temps, les chercheurs ont évalué la résistance des animaux à l'infection en l'absence des récepteurs à l'adrénaline. Pour cela, ils ont exposé au cytomégalovirus des souris génétiquement modifiées pour être dépourvues de récepteurs β_2 -adrénergiques. Ces souris résistaient beaucoup mieux à l'infection virale (90 % de survie contre seulement 50 % pour les souris contrôles).

(<https://presse.inserm.fr/>)

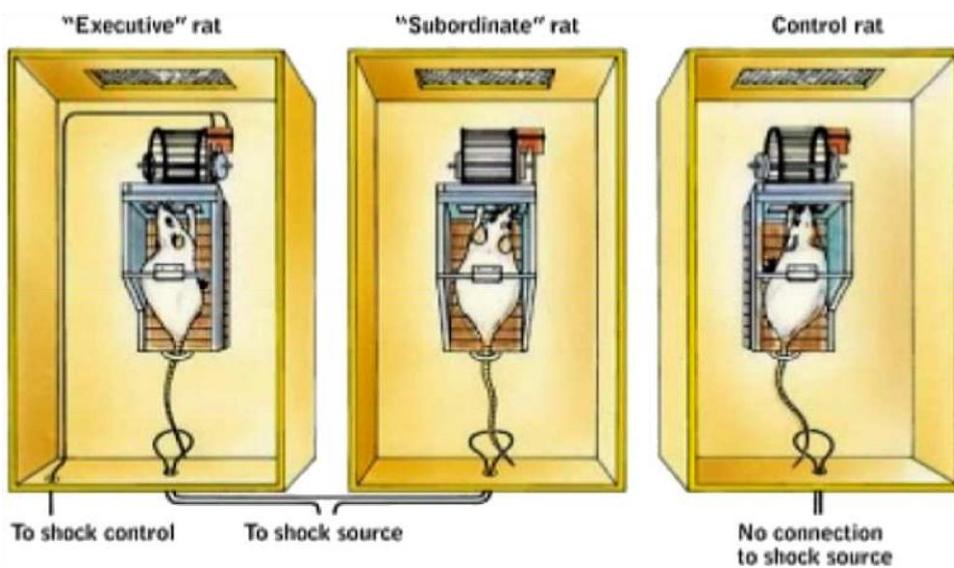
Troisième exemple : Expliquez à l'aide de l'expérience suivante, comment le stress chronique provoque des dérèglements digestifs.

Des rats sont soumis à différentes expériences de chocs électriques.

Le rat 1 « executive » peut contrôler les chocs.

Le rat 2 « subordinate » ne contrôle rien

Le rat 3 « control » ne reçoit aucun choc

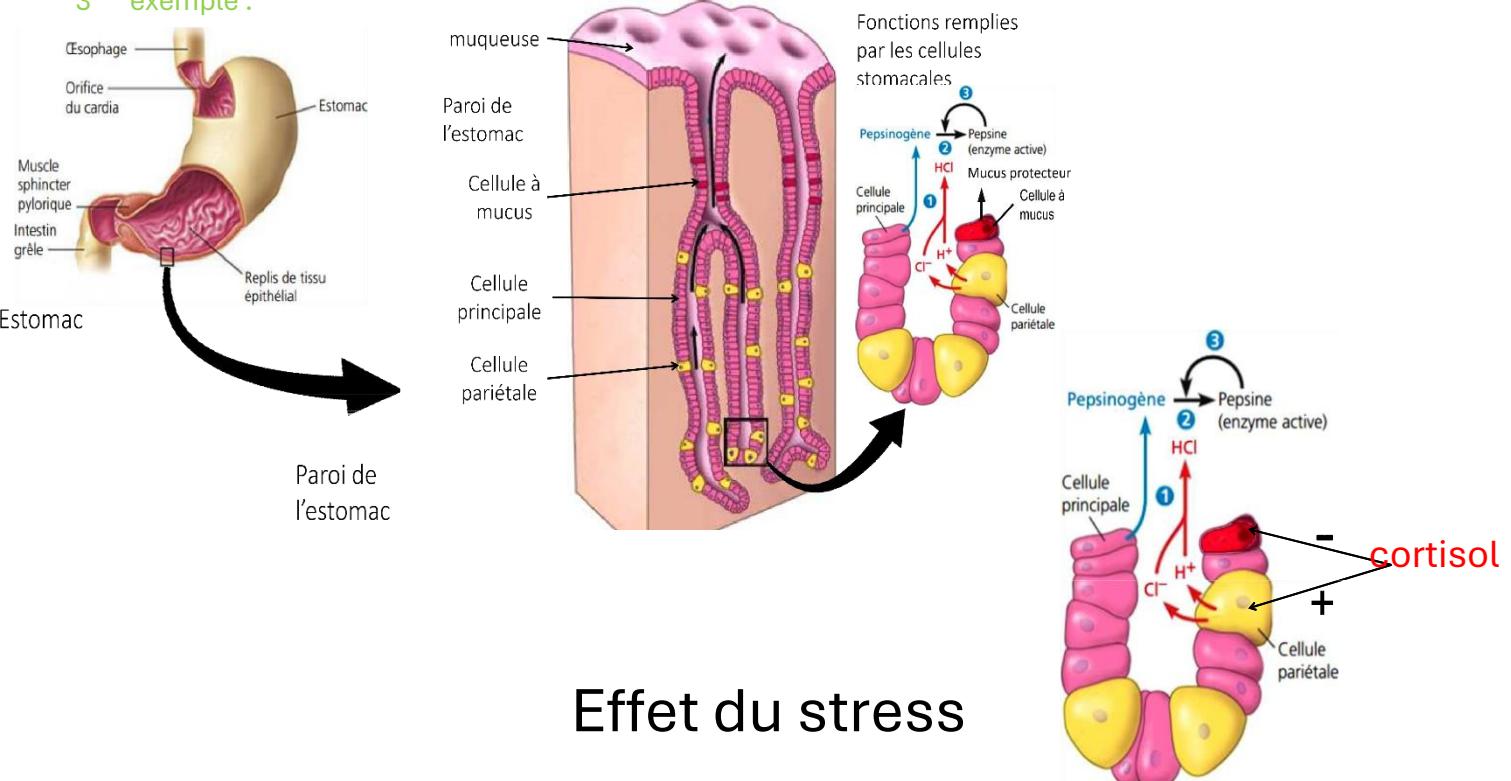


Résultats après 20 jours et dissection de l'estomac : Les Rats 1 et 3 n'ont pas d'ulcères, le rat 2 en a un !

Corrections des exemples :

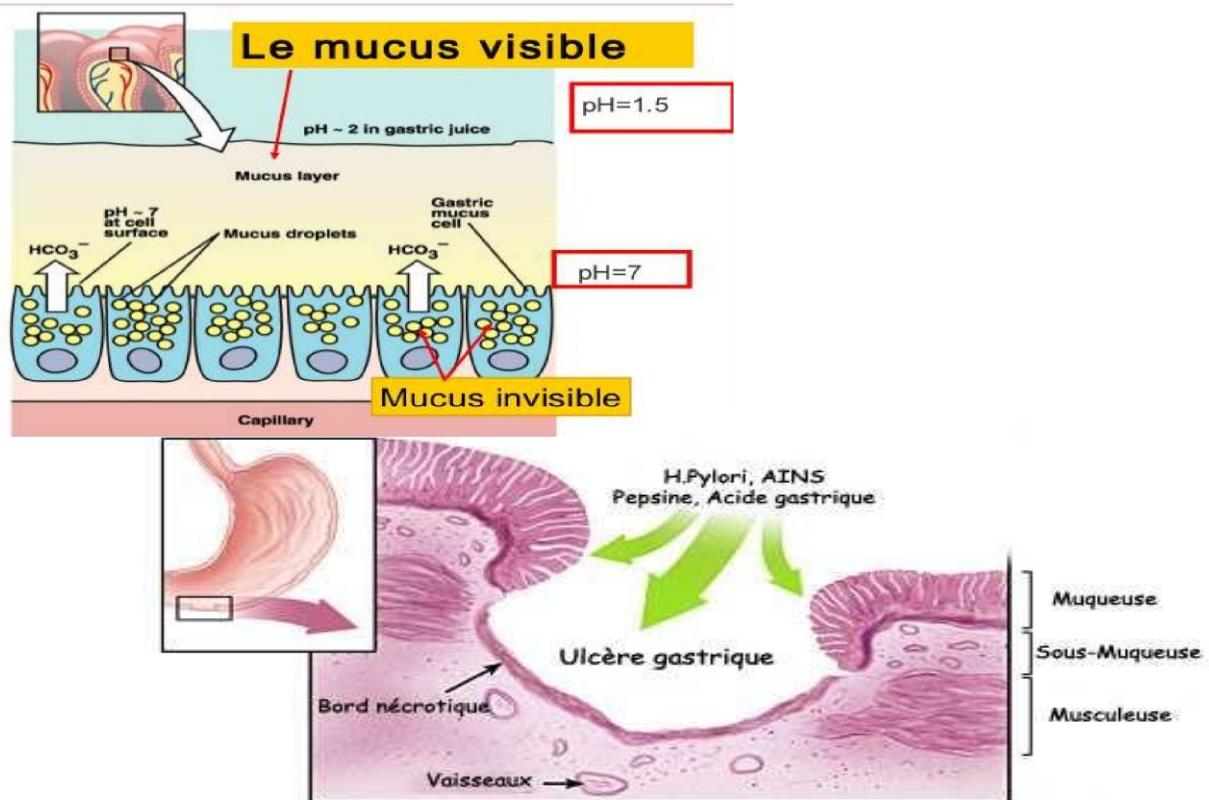
1^{er} exemple : Des dépôts de Leucocytes se forment plus facilement dans les artères qui finissent par s'obstruer. Dans le cas des vaisseaux cardiaques, cela peut aboutir à un infarctus ?
 2^{ème} exemple : L'adrénaline provoque l'affaiblissement des défenses contre l'herpès en se fixant sur les récepteurs des cellules immunitaires. (Inhibition de la phospholipase A2: enzyme clé de la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes))

3^{ème} exemple :

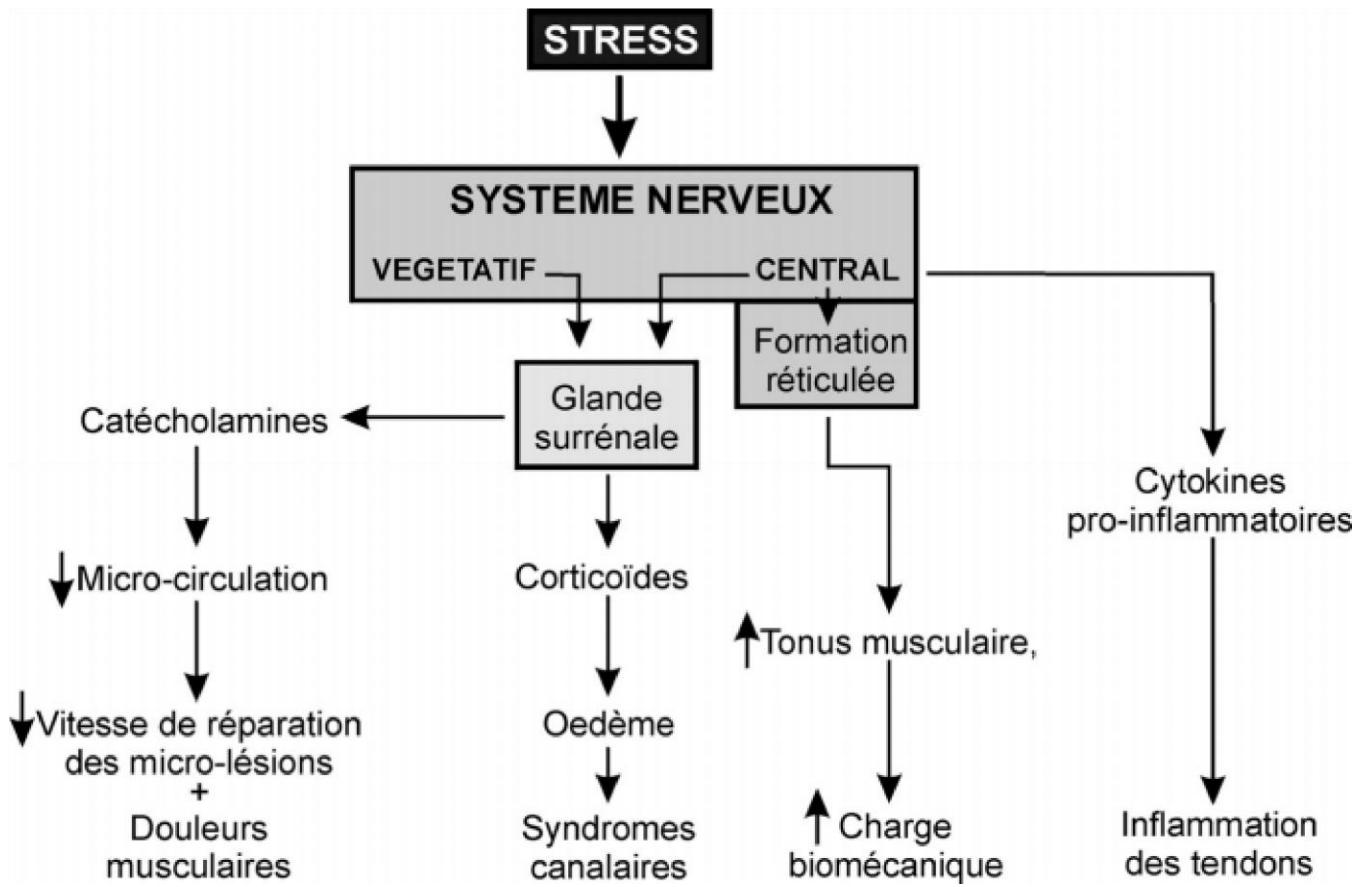


Effet du stress

Bilan en image :



Et il y a même des troubles musculo squelettiques dus au stress chronique :



II- Les traitements du stress chronique

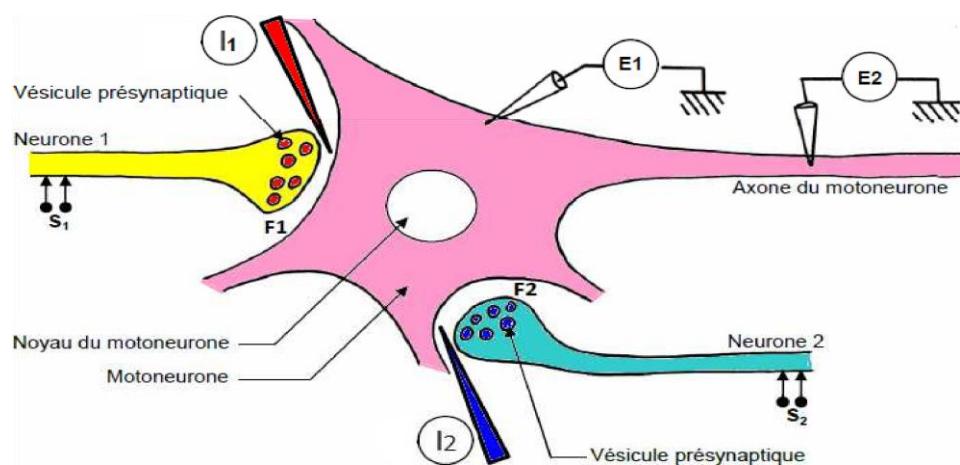
Sujet type « Bac » : À partir de l'exploitation des documents et de l'utilisation des connaissances, expliquer l'apparition des symptômes musculaires dus à l'anxiété et leur traitement par les benzodiazépines

Document de référence : montage expérimental et localisation des expériences menées sur un motoneurone de moelle épinière de mammifère.

E : Enregistrement

I : Injection

S : Stimulation

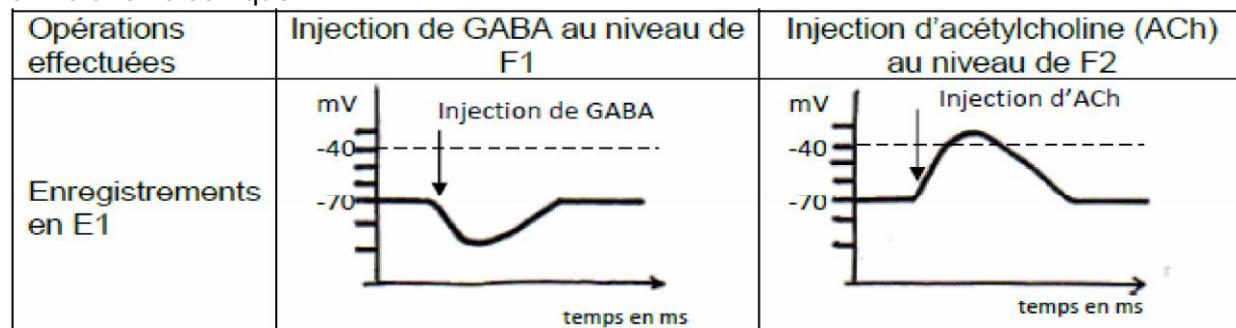


Résultats expérimentaux d'une stimulation au niveau de S1, de S2 et d'une stimulation simultanée de S1 et S2 chez les mammifères.

Opérations effectuées	Enregistrements en E1	Enregistrements en E2	Contraction de la fibre musculaire (+ : présence ; - : absence)
Stimulation en S1	 hyperpolarisation	 -70	-
Stimulation en S2	 dépolari- sation	 Train de potentiels d'action qui se propage le long de l'axone	+
Stimulation en S1 et S2 simultanément	 dépolari- sation	 Train de potentiels d'action qui se propage le long de l'axone	-

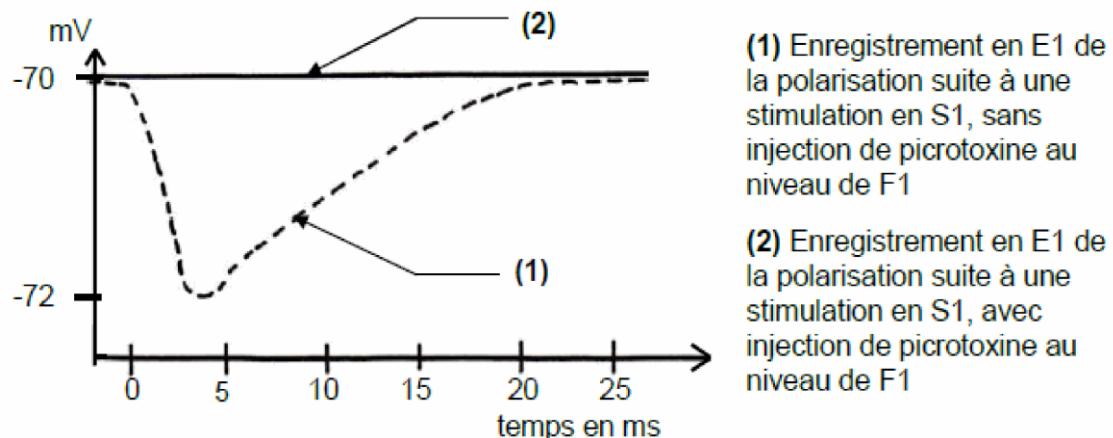
----- Seuil de dépolari- sation nécessaire au déclenchement d'un potentiel d'action dans le motoneurone

Effet sur le motoneurone de mammifère d'une injection de GABA ou d'acétylcholine en l'absence de toute stimulation électrique.



-----Seuil de dépolarisation nécessaire au déclenchement d'un potentiel d'action dans le motoneurone

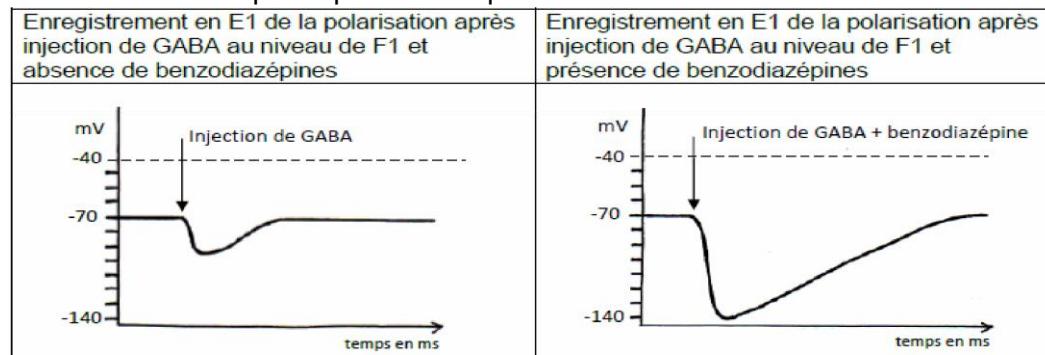
Reproduction expérimentale des signes de l'anxiété chez les mammifères.



On peut reproduire expérimentalement la situation des synapses associée à l'anxiété. Pour cela on injecte de la picrotoxine dans la fente synaptique F1. La picrotoxine est capable de se fixer sur les récepteurs membranaires au neurotransmetteur GABA situés sur le motoneurone.

Action des benzodiazépines chez les mammifères. De nombreuses substances utilisées en médecine comme médicaments se lient spécifiquement aux récepteurs membranaires.

Les benzodiazépines (comme le Valium® et le Librium®) sont des tranquillisants (utilisés contre l'anxiété) qui se fixent de manière spécifique aux récepteurs membranaires du GABA



-----Seuil de dépolarisation nécessaire au déclenchement d'un potentiel d'action dans le motoneurone

Correction

Document A : action de deux neurones sur un motoneurone et un muscle commandé par ce motoneurone.

Observation : stimulation N1 => hyperpolarisation du motoneurone. Donc N1 inhibiteur puisqu'il éloigne la ddp du seuil d'excitabilité du motoneurone et sa stimulation ne permet pas la contraction musculaire.

Observation : stimulation N2 => dépolarisation motoneurone.

Donc N2 stimulateur puis qu'il approche la ddp du seuil d'excitabilité du motoneurone et sa stimulation provoque une contraction musculaire.

Observation : stimulation simultanée de N1 et N2 => dépolarisation, mais qui n'atteint pas le seuil d'excitabilité du motoneurone.

Cette double stimulation se traduit par une absence de potentiels d'action sur le motoneurone, donc une absence de contraction musculaire. Donc le motoneurone fait une sommation des messages reçus de différents neurones (sommation spatiale).

Document B :

Observation : injection GABA dans fente synaptique niveau N1 = même effet inhibiteur que stimuler N1. Donc GABA = neurotransmetteur de N1 = les molécules relâchées par N1 lorsque celui-ci est actif.

Observation : injection acétylcholine dans fente synaptique niveau N2 = même effet stimulateur que stimuler N2. Donc acétylcholine = neurotransmetteur de N2.

Anxiété mimée par picrotoxine dans fente synaptique de N1. (Picrotoxine = une molécule).

Expériences : stimulation N1 + mesure variation de polarisation du motoneurone.

Dans un cas seulement, on ajoute de la picrotoxine qui se fixe sur les récepteurs au GABA du motoneurone = facteur variable. Résultat : hyperpolarisation uniquement sans picrotoxine.

Interprétation : la picrotoxine, en se fixant sur les récepteurs à GABA, empêche la fixation de GABA et donc empêche l'inhibition du motoneurone. Donc la picrotoxine est un antagoniste de GABA.

→ La benzodiazépine est un tranquillisant.

Expérience : injection GABA dans fente synaptique de N1 + mesure variation de polarisation du motoneurone.

FV : Dans un cas seulement, on ajoute de la benzodiazépine qui se fixe sur les récepteurs au GABA du motoneurone.

Résultat : hyperpolarisation plus forte avec benzodiazépine que sans. Interprétation : la benzodiazépine, en se fixant sur les récepteurs à GABA, produit le même effet que GABA sur le motoneurone, ce qui s'ajoute à l'effet de GABA. Donc la benzodiazépine est un agoniste de GABA.

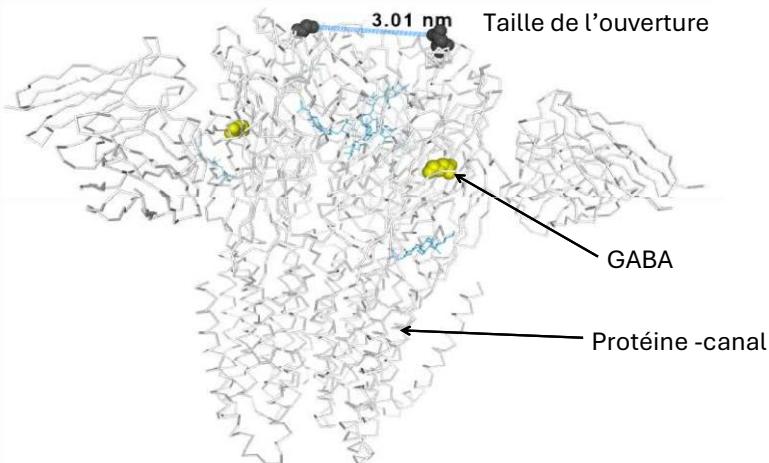
Bilan du sujet de bac :

L'anxiété se traduit notamment par une augmentation d'activité musculaire à cause de molécules produites par l'individu qui ressemblent à la picrotoxine et qui empêchent l'action inhibitrice du GABA.

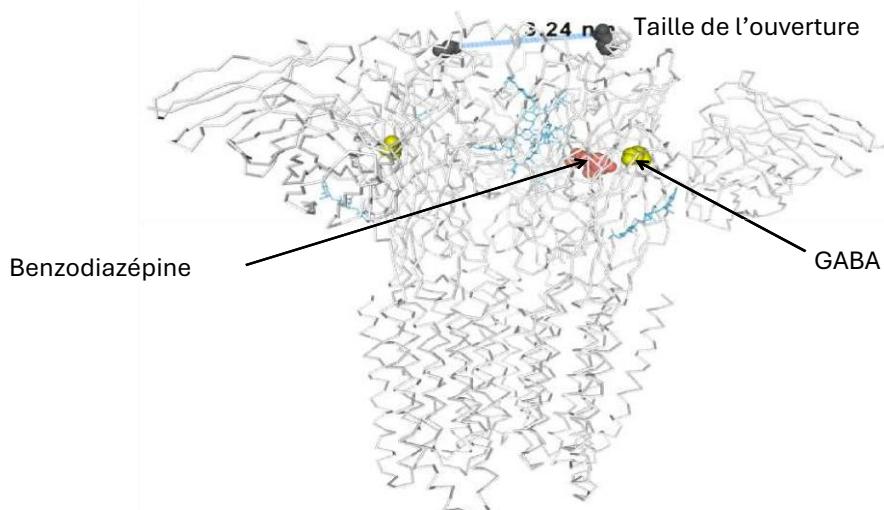
Les médicaments antidépresseurs inhibent les motoneurones en se fixant sur les récepteurs à GABA et en mimant l'effet de GABA, ce qui diminue l'effet du stress sur l'activité musculaire.

Comment agissent les benzodiazépines ?

Ouverture du récepteur à GABA en présence de son neurotransmetteur



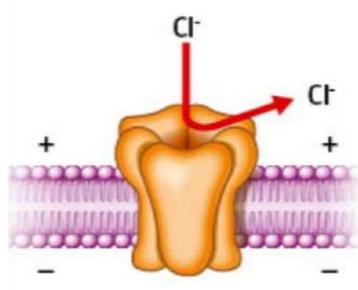
Ouverture du récepteur à GABA en présence de son neurotransmetteur et d'une Benzodiazépine : le flumazenil®



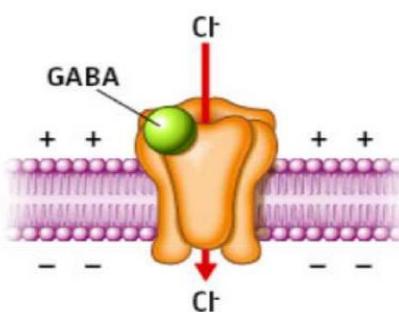
A Récepteur seul

B Récepteur associé au GABA

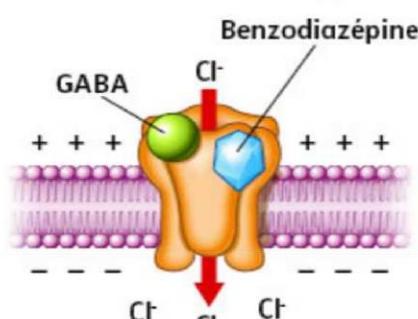
C Récepteur associé au GABA et à une benzodiazépine



Le récepteur-canal est inactif, les ions Cl^- n'entrent pas dans la cellule.



La fixation du GABA induit l'ouverture du récepteur-canal, les ions Cl^- entrent, ce qui provoque une hyperpolarisation de la cellule.



L'entrée des ions Cl^- provoque l'hyperpolarisation de la cellule : le potentiel de la cellule s'éloigne du seuil d'excitabilité.

La fixation des benzodiazépines amplifie l'action du GABA : le flux d'ions Cl^- dans la cellule augmente.

