

Thème G : Comportement et stress

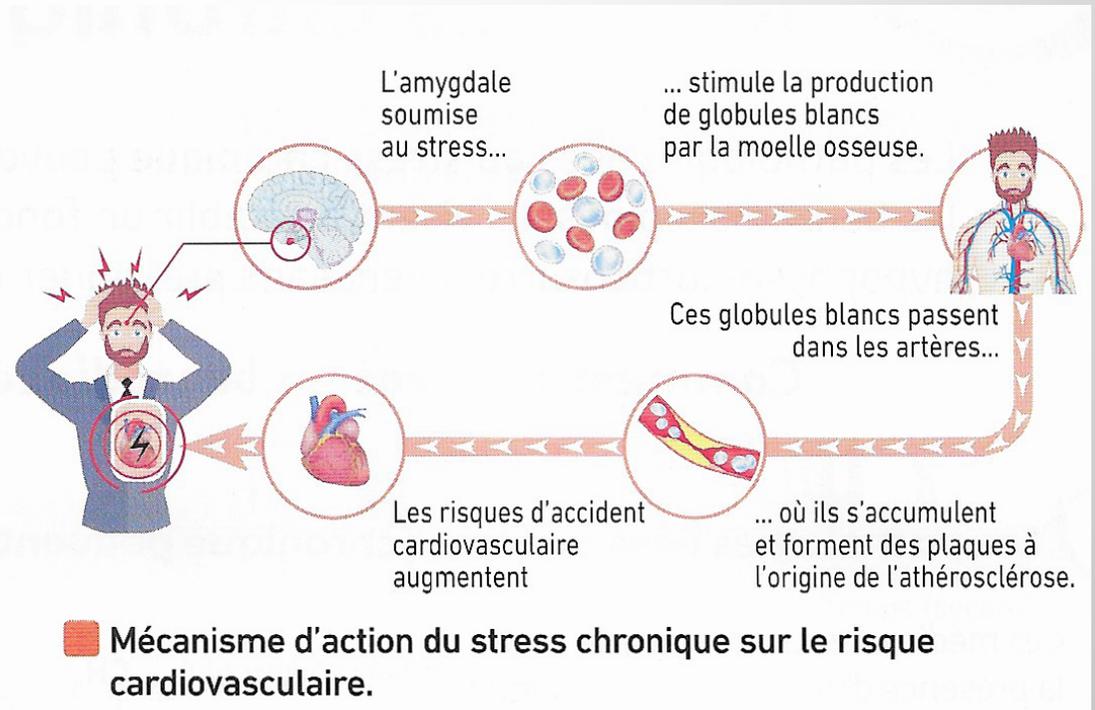
**Chapitre G2 :
L'organisme débordé dans ses capacités
d'adaptation**

Problématique : Quelles sont les conditions d'apparition du stress chronique ?

I. Les modifications cérébrales dues au stress chronique

Des pathologies diverses liées au stress chronique

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.



Le taux sanguin de cortisol mesuré dans le cheveu

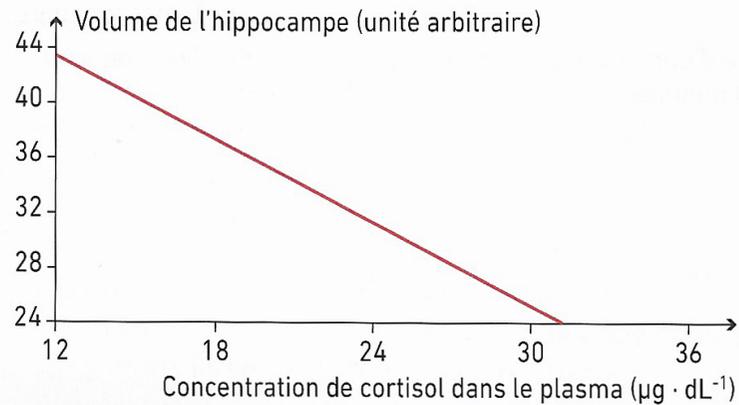
Lors de sa croissance, d'environ 1 cm par mois, le cheveu enregistre et permet un suivi en continu du taux sanguin de cortisol. Cette méthode a été utilisée pour comparer le taux sanguin de cortisol de 61 personnes en chômage de longue durée à celui de 44 autres personnes ayant un emploi. Résultat : 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***.



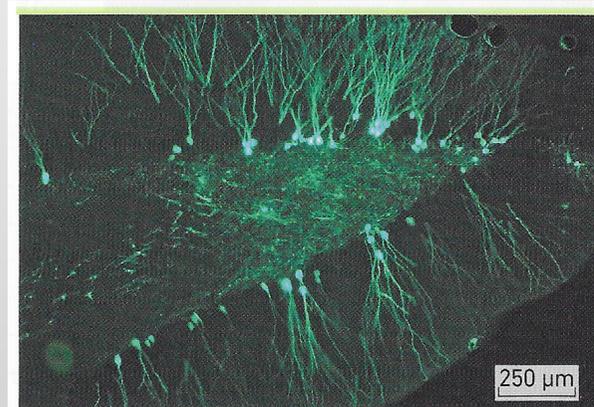
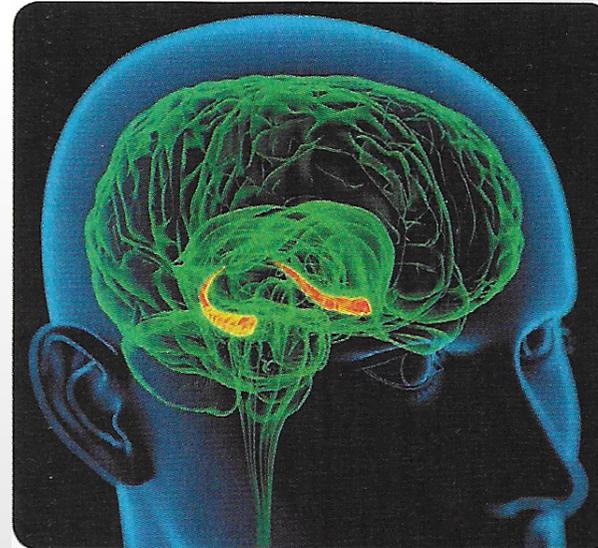
■ Le travail de nuit, une cause de stress chronique.

Le syndrome de Cushing : l'hypersécrétion de cortisol

Les études menées sur des personnes atteintes du syndrome de Cushing, maladie caractérisée par une hypersécrétion de cortisol, ont montré son impact sur le volume de l'hippocampe (A) et sur ses cellules (B). Cette observation est extrapolable aux situations de stress chronique. (d'autres zones cérébrales sont affectées (C))

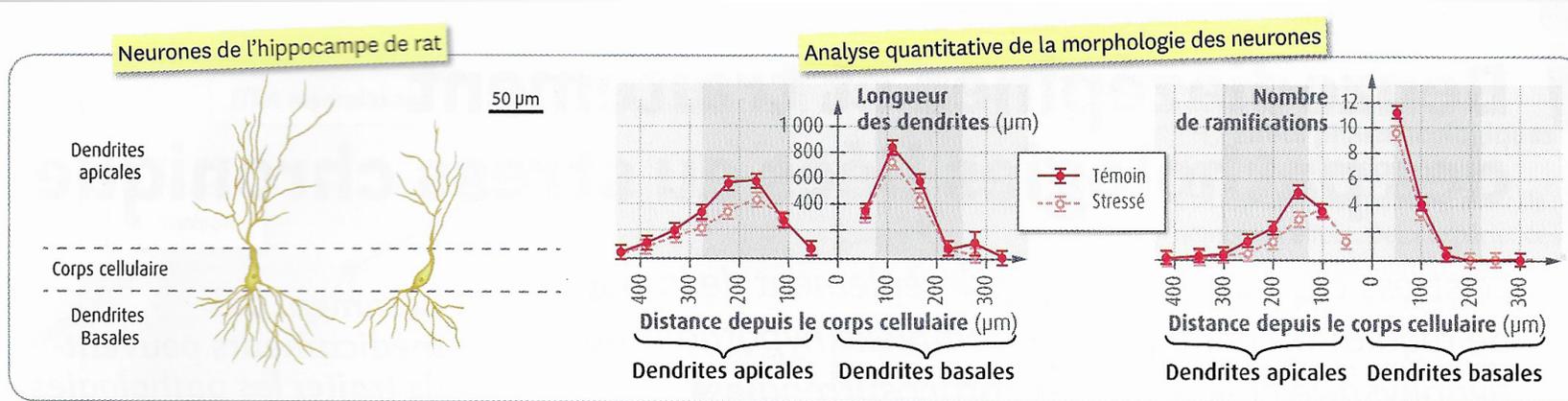


A Influence du taux sanguin de cortisol sur le volume de l'hippocampe.

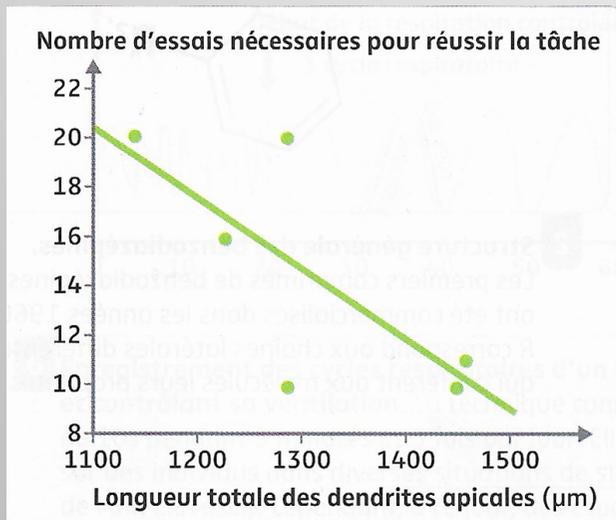
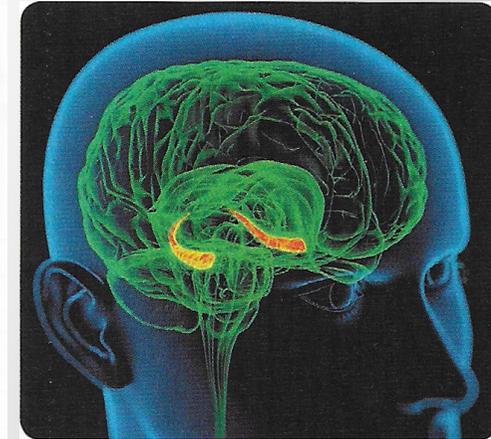


B Le cortisol inhibe la formation de nouveaux neurones (ici en vert) dans l'hippocampe.

Effet du stress chronique sur les neurones de l'hippocampe

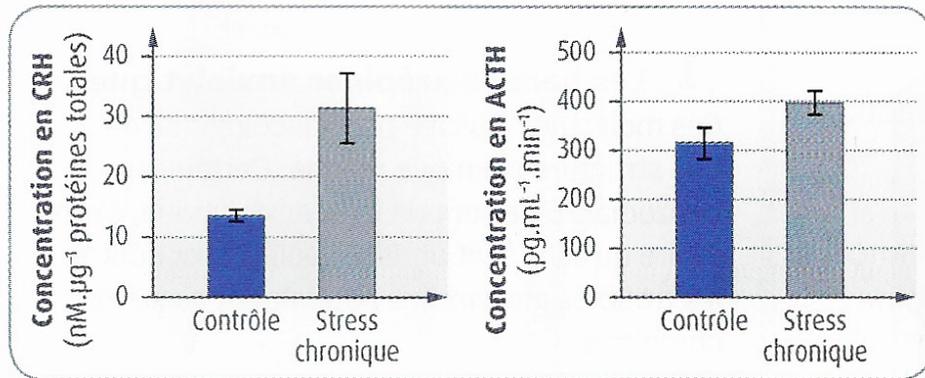


Effet du stress chronique sur les neurones de l'hippocampe. On soumet des rats à un stress chronique d'immobilisation (immobilisation totale durant 2h pendant 10 jours consécutifs) puis on analyse la morphologie des neurones de l'hippocampe (longueur des dendrites et nombre de ramifications). Des modifications comparables des neurones du cortex préfrontal et de l'amygdale sont également observées sous l'effet d'un stress chronique. D'autres expériences montrent également que ce dernier modifie le fonctionnement des synapses et donc la transmission synaptique des messages nerveux entre ces neurones.



Étude de l'attention des rats en fonction de la longueur totale des dendrites du CCA (en micromètres). Le test d'attention consiste à proposer au rat la réalisation d'une tâche nouvelle alors qu'il est occupé à en réaliser une autre. Le manque d'attention induit une augmentation du nombre d'essais avant de réussir la tâche.

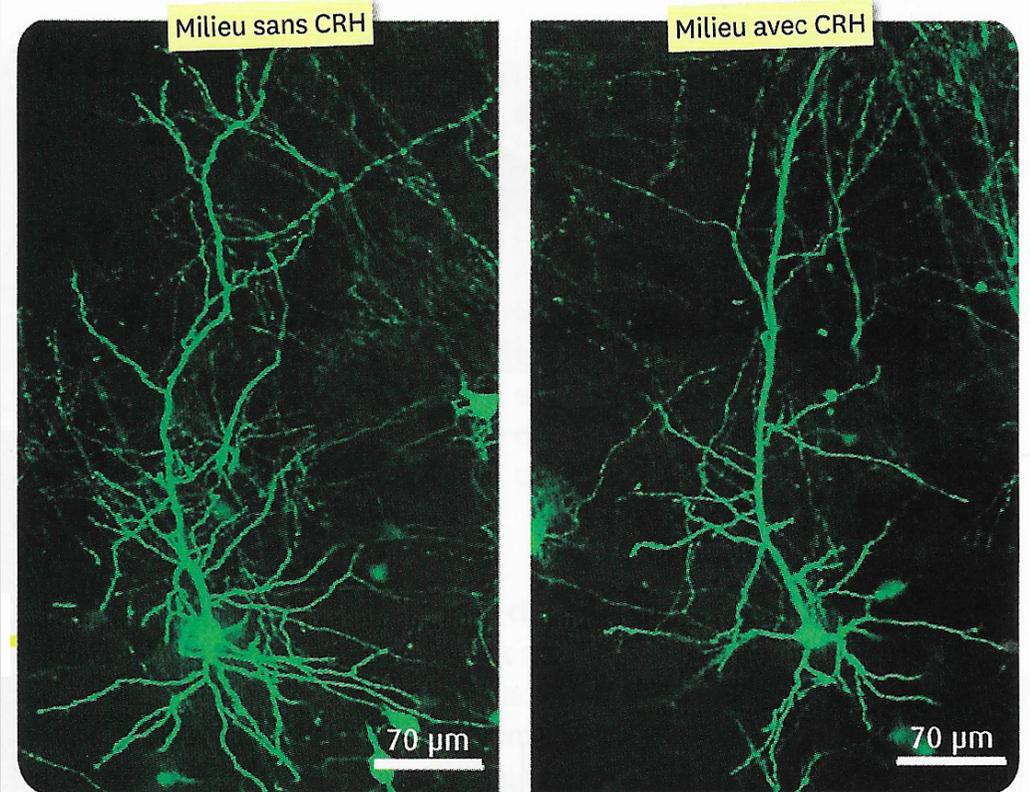
Stress chronique et CRH



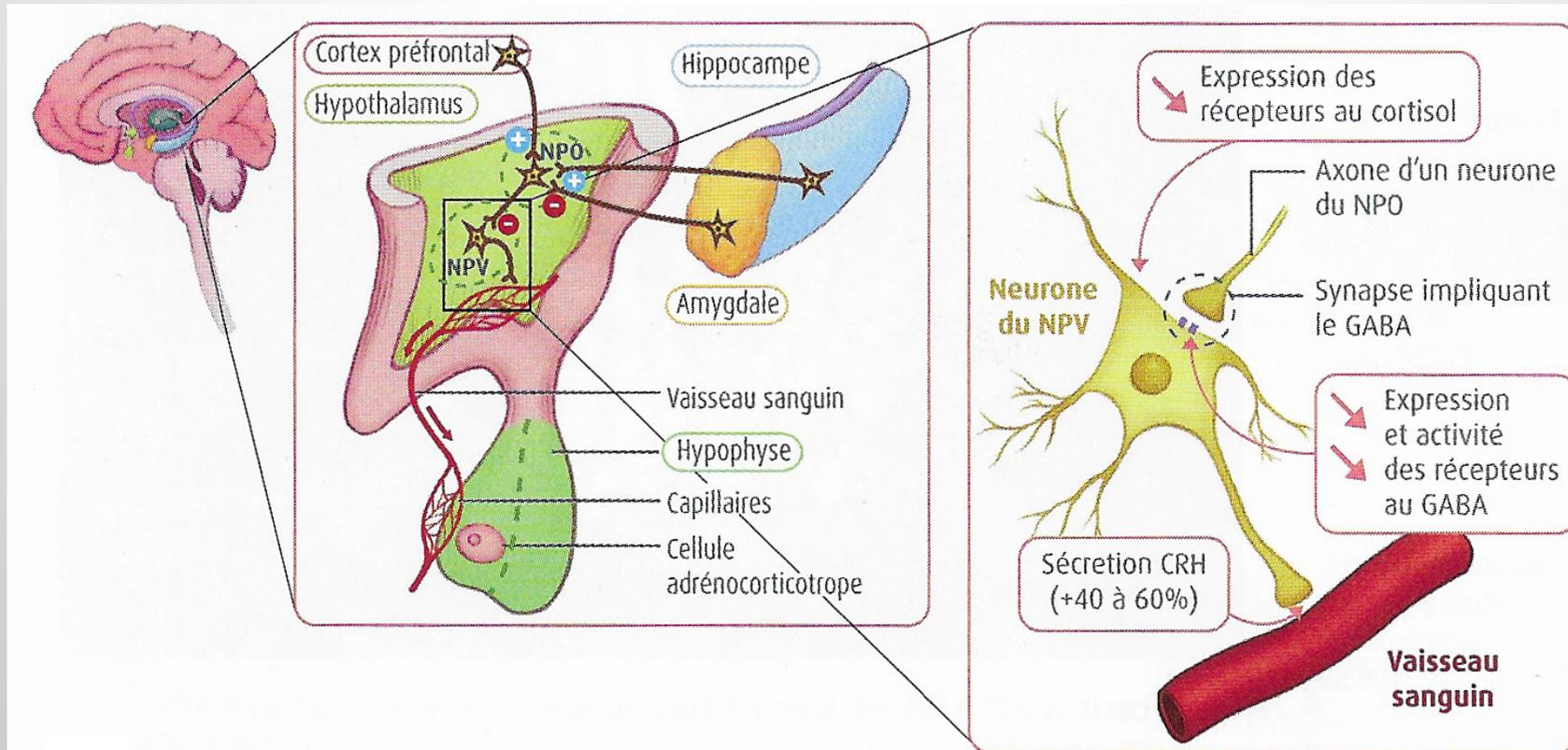
Effet du stress chronique sur la production de CRH et d'ACTH. On soumet des rats à un stress thermique froid (4h à 4°C) pendant 21 jours. Leur taux de CRH hypothalamique et d'ACTH sanguin est mesuré à la fin du traitement.

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.



Les modifications du mécanisme de rétrocontrôle au niveau de l'hypothalamus



Des modifications des mécanismes régulateurs au niveau de l'hypothalamus. Les neurones du noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus sont soumis à diverses influences : (1) le cortisol via un récepteur membranaire, (2) les messages nerveux en provenance du noyau pré-optique via des neurones GABA-ergiques. Les neurones GABA-ergiques libèrent un neurotransmetteur appelé GABA au niveau de la fente synaptique. Le GABA a une action inhibitrice.

Effet de l'altération des connexions synaptiques et du développement neuronal

Rappel : Rôle des structure du système limbique

Cortex frontal : Traitement des informations et prise de décision

Hippocampe : Mémorisation

Amygdale : gestion des émotions

Région cérébrale	Effets de l'altération des connexions synaptiques et du développement neuronal
Cortex préfrontal	<ul style="list-style-type: none">- Altération de l'attention- Altération de la mémoire de travail- Perte de la flexibilité comportementale = atteinte des capacités de contrôle et d'autorégulation (conduites impulsives et violentes)
Hippocampe	Trouble de la mémoire spatiale et de l'apprentissage
Amygdale	Augmentation de la mémoire de la peur (mémoire aversive), de l'anxiété, de l'agressivité

Place du système limbique dans les processus cognitifs et comportementaux.

II. Traitement médicamenteux des pathologies liées au stress chronique

Les benzodiazépines



64,6 millions

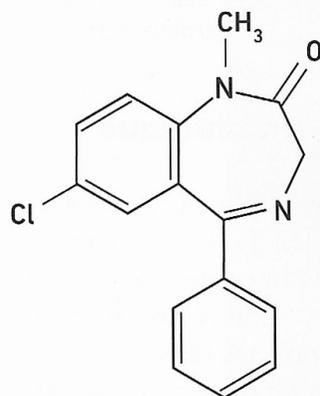
de boîtes de benzodiazépines à action anxiolytique ont été vendues

6,5 millions de Français ont consommé une benzodiazépine à action anxiolytique

Les benzodiazépines anxiolytiques.

Ces molécules à usage pharmacologique ont une structure chimique proche. Certaines benzodiazépines ont un effet anxiolytique, c'est-à-dire qu'elles sont utilisées pour lutter contre les troubles anxieux liés notamment au stress chronique.

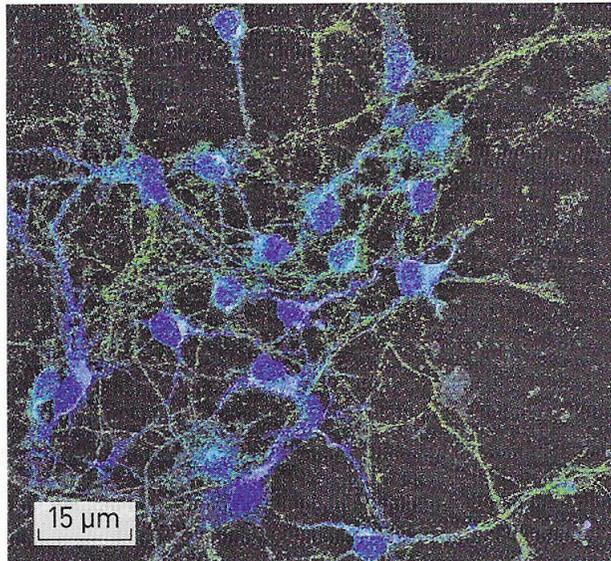
Ces médicaments doivent leur nom à la présence d'une structure chimique commune dans leurs molécules actives : le noyau benzodiazépine. Seules les chaînes latérales varient d'une benzodiazépine à une autre. Ces molécules sont utilisées pour calmer l'anxiété (effet anxiolytique) ainsi que l'agitation motrice exagérée et inadaptée (effet myorelaxant), mais elles possèdent aussi des effets hypnotiques* et amnésiants*.



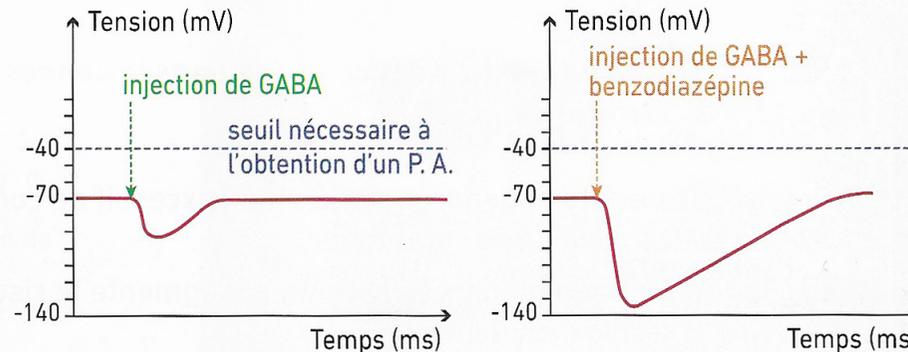
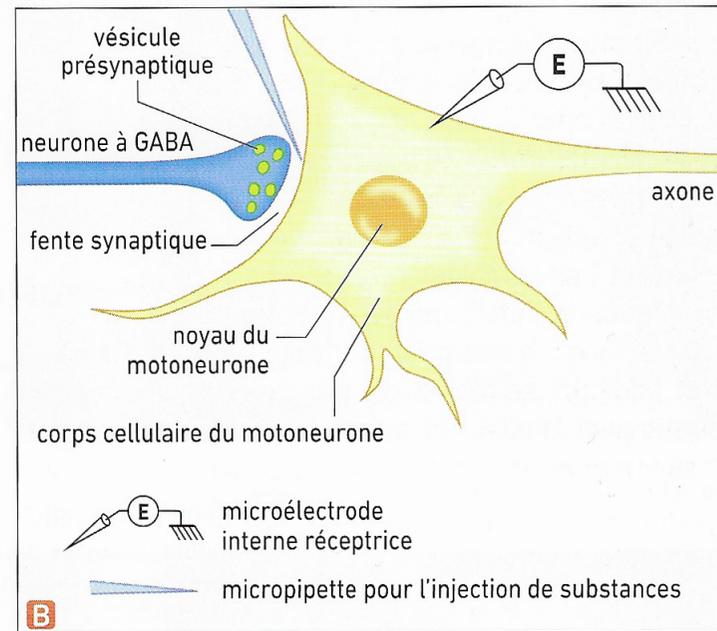
■ Molécule de diazépam, benzodiazépine souvent prescrite comme médicament anxiolytique.

Lieu d'action des benzodiazépines

Les benzodiazépines agissent uniquement sur les neurones dont le neuromédiateur est l'acide gamma aminobutyrique ou GABA (A). Les neurones à GABA sont nombreux dans le cerveau et ils sont aussi présents dans la moelle épinière où ils sont impliqués dans le fonctionnement des synapses inhibitrices. Un dispositif expérimental approprié (B) permet d'étudier l'effet des benzodiazépines au niveau d'une synapse entre un neurone à GABA et un motoneurone dont l'axone véhicule des messages nerveux moteurs excitateurs aux fibres musculaires (C).

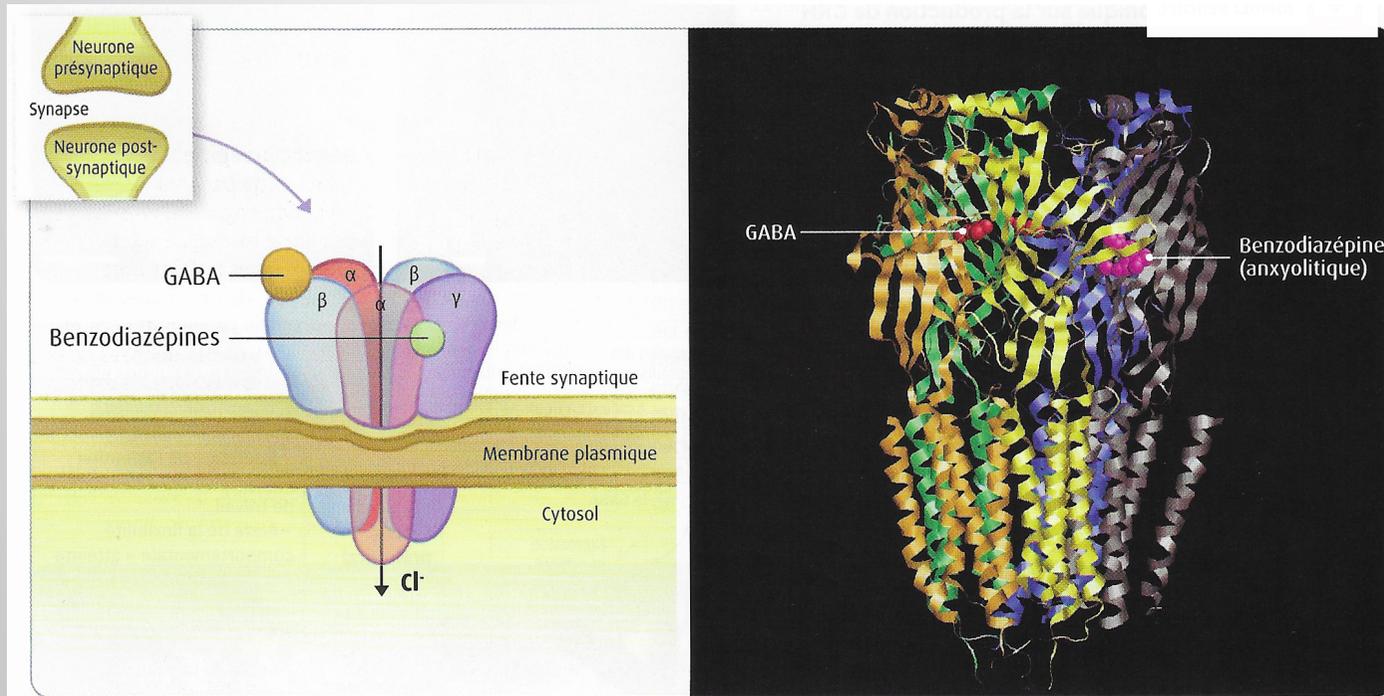


A Neurones cérébraux à GABA (en bleu) observés au MET.



C Effets d'une benzodiazépine sur une synapse entre un neurone à GABA et un motoneurone (P. A. : potentiel d'action).

Le récepteur au GABA

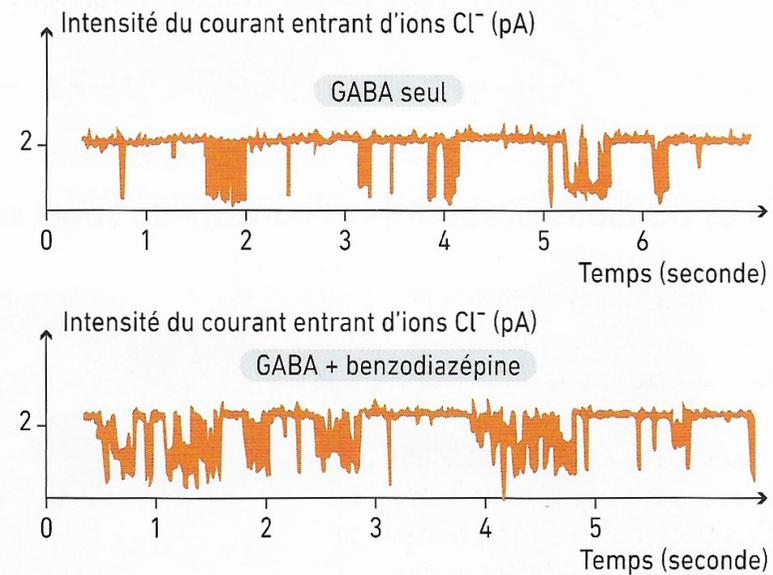
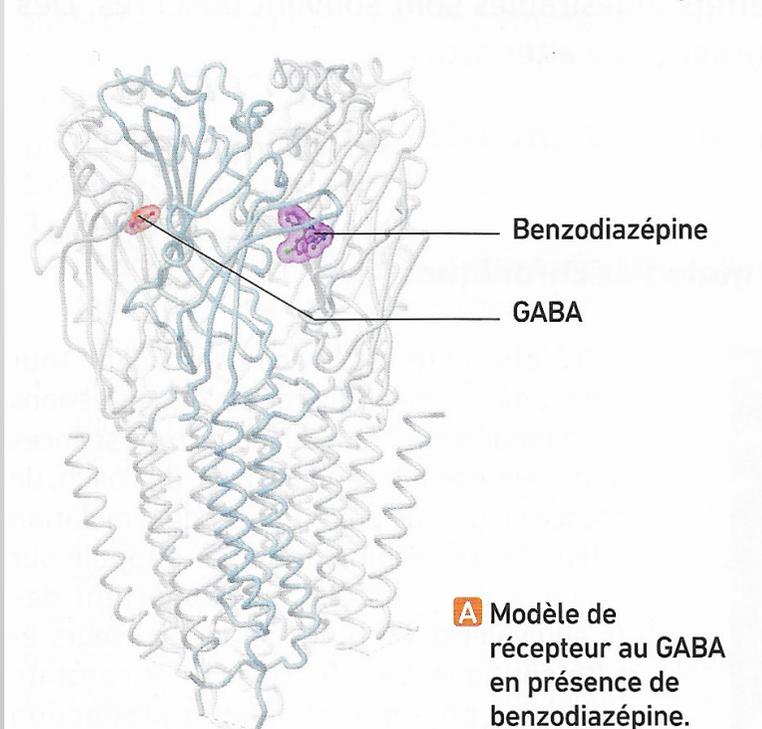


Récepteur au GABA et benzodiazépines. Le récepteur au GABA est une protéine composée de 5 sous-unités formant un canal membranaire. Lorsqu'il interagit avec le GABA, le canal s'ouvre et permet aux ions Cl^- de pénétrer à l'intérieur de du neurone. Ce processus bloque la production de potentiels d'action par le neurone.

L'action des benzodiazépines sur les récepteurs au GABA

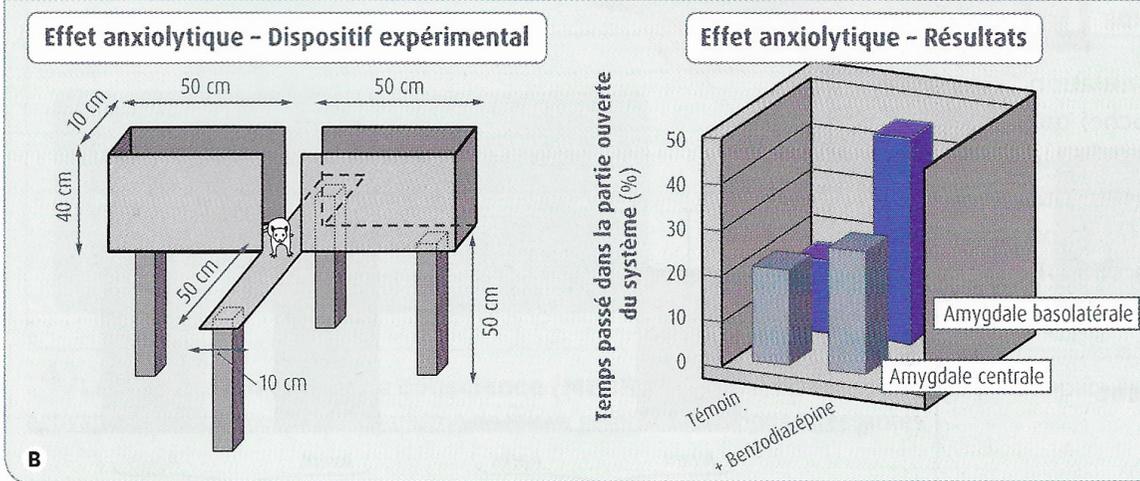
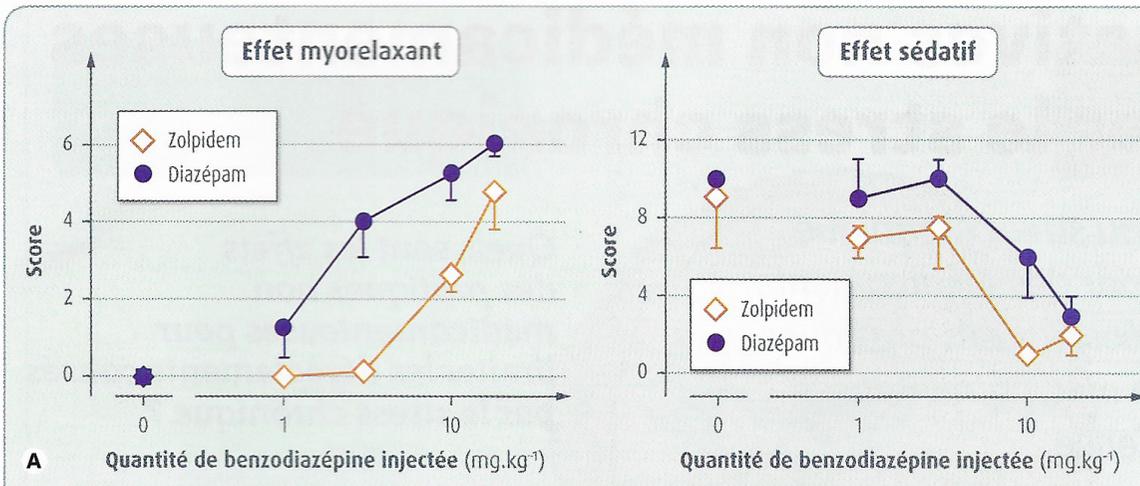
Le récepteur au GABA est une protéine canal dont l'ouverture permet l'entrée d'ions Cl^- , responsable de l'hyperpolarisation mise en évidence par le document 2C. Outre le GABA, le récepteur

peut fixer les benzodiazépines (A) mais également d'autres molécules comme les stéroïdes* ou les barbituriques*. Les effets de cette fixation ont fait l'objet d'une expérimentation (B).



Les **barbituriques** appartiennent à une famille médicamenteuse agissant comme dépresseurs du système nerveux central, et dont le spectre d'activité s'étend de l'effet sédatif à l'anesthésie.

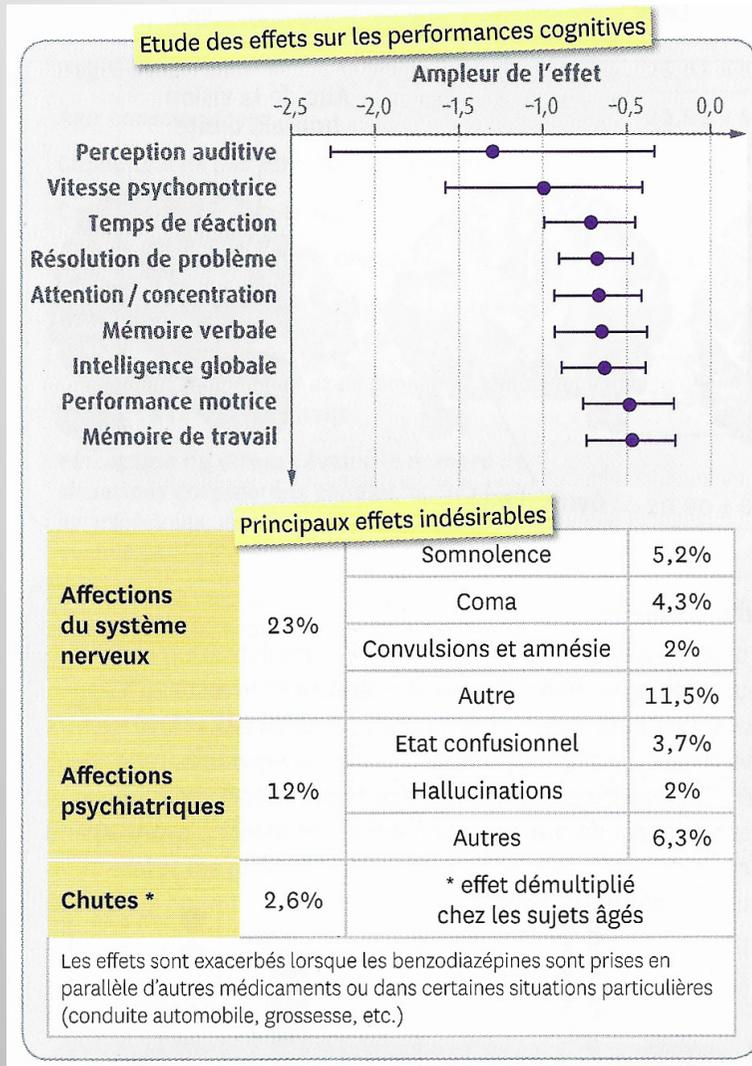
Effets des benzodiazépines



4 Effets pharmacologiques des benzodiazépines.

Les benzodiazépines peuvent avoir de nombreux effets. Deux expériences avec injection de benzodiazépines ont été réalisées sur des primates ou des rats. **A.** On injecte à des singes des doses variables de 2 benzodiazépines (le diazépam et le zolpidem). On teste ensuite la capacité des singes à fléchir la jambe (plus le score est élevé, plus l'effet myorelaxant est intense) et à se déplacer tout seul (plus le score est élevé, plus l'effet sédatif est intense). **B.** On injecte à des rats une benzodiazépine (midazolam) dans l'amygdale centrale ou basolatérale. On évalue alors leur degré d'anxiété par leur capacité d'exploration dans un dispositif expérimental présentant une zone fermée, rassurante, et une zone ouverte, anxiogène. Moins le rat est anxieux, plus il passe de temps dans les parties « ouvertes » de la plateforme.

Effets secondaires des benzodiazépines



Effets secondaires de la prise de benzodiazépines. L'effet des benzodiazépines sur les performances cognitives de patients traités a été évalué par des chercheurs. Pour chaque fonction cognitive, un effet négatif signifie que le sujet traité-réussit moins bien le test qu'un sujet non traité. L'étude a porté sur une trentaine de personnes traitées avec des benzodiazépines depuis 1 à 34 ans et une trentaine de personnes non traitées. Une étude plus large a été menée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance recensant tous les cas signalés d'effets indésirables graves. Un effet indésirable est considéré comme grave s'il conduit à une hospitalisation, une malformation congénitale, une invalidité ou un décès. L'ANSM conclue son rapport en précisant que malgré les effets secondaires rapportés, « les benzodiazépines bien utilisées constituent des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique ».



**Attention, danger :
ne pas conduire**

Pour la reprise de la conduite,
demandez l'avis d'un médecin

Extraits de la notice

“Avant le traitement, prévenez votre médecin si vous avez d'autres pathologies ou traitements. Si une perte d'efficacité survient

lors de l'utilisation répétée du médicament, n'augmentez pas la dose.”

“Risque de dépendance.”

“Des troubles de la mémoire, de l'attention et du comportement [...], de la somnolence [...], de la fatigue et des faiblesses musculaires, [...] ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices peuvent apparaître. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.”

6

Notice d'utilisation du Diazepam et mises en garde spéciales.