

# TP 14 : Stress chronique – Quand l'organisme ne s'adapte plus

## Activité 1 – Causes physiologiques du stress chronique

Si les agents stresseurs sont trop intenses ou si leur action se prolonge sur une longue durée, les mécanismes physiologiques sont débordés. Le système de contrôle se dérègle : un stress chronique s'installe. Ce dernier correspond à la phase d'épuisement de l'organisme.

Cette phase d'épuisement se traduit par :

- Une diminution des capacités de l'organisme face aux agents stresseurs
- l'apparition de maladies liées au stress tels que l'agitation, maladies cardiovasculaires, troubles de la mémoire, du sommeil et de l'appétit...

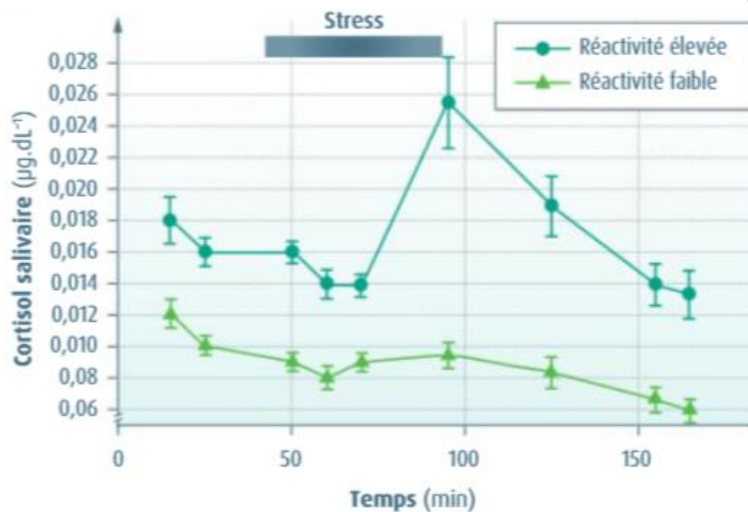
### Activité à réaliser

**A partir de l'étude des documents et leur mise en relation, expliquez comment les modifications physiologiques engendrées par le stress chronique peuvent diminuer les capacités d'adaptation de l'organisme face aux agents stresseurs.**

**Sont attendus : une synthèse explicative et un schéma fonctionnel**

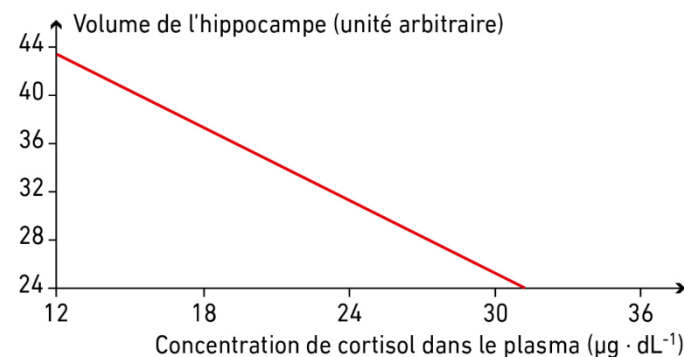
#### Document 1 : Stress chronique et cortisol

Des chercheurs ont mesuré la quantité de cortisol dans la salive de personnes ayant des symptômes de stress chronique (réactivité élevée au stress) et des personnes n'ayant pas de symptômes, au repos et lors d'un évènement stressant.



#### Document 2 : Une plasticité mal adaptative du cerveau

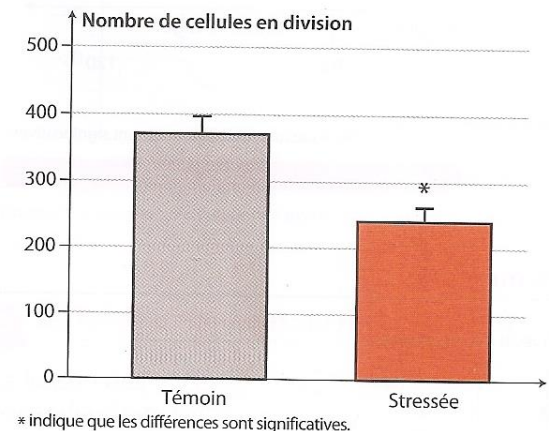
Les études menées sur des personnes atteintes du syndrome de Cushing, maladie caractérisée par une hypersécrétion de cortisol, ont montré son impact sur le volume de l'hippocampe (A) et sur ses cellules (B). Cette observation est extrapolable aux situations de stress chronique. D'autres zones cérébrales sont affectées (C). On constate par ailleurs, chez ces patients, un développement des extrémités dendritiques des neurones de l'amygdale par rapport à un individu sain.



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

#### Document 3 : Stress et neurogenèse des cellules de 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.

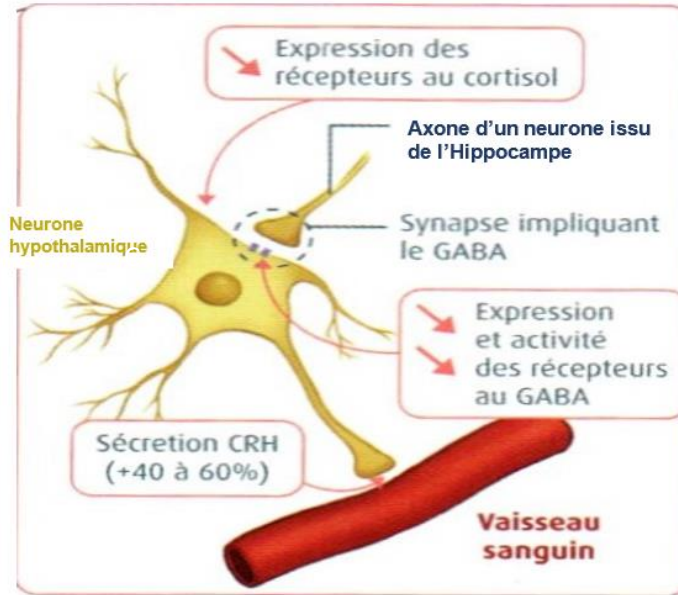


Nombre de cellules en division chez les souris stressées et chez des souris témoins

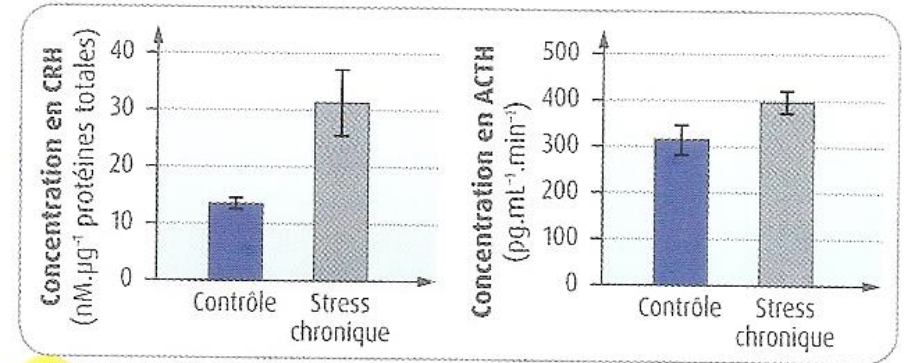
#### Document 4 : Modification des mécanismes régulateurs

Les neurones de l'hypothalamus sont soumis à diverses influences :

- (1) le cortisol via un récepteur membranaire,
- (2) les messages nerveux en provenance des autres structures du système limbique, notamment l'Hippocampe, via des neurones GABA-ergiques. Ces derniers libèrent un neurotransmetteur, le GABA au niveau de la fente synaptique. Le GABA a un effet inhibiteur.



#### Document 5 : Effet du stress chronique sur la production de CRH et d'ACTH



**5** 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.

## Activité 2 – Les Benzodiazépines comme traitements du stress chronique

En France, près de 10% des individus ont déjà consommé des médicaments anxiolytiques avec plus de 64,6 millions de boîtes de **benzodiazépines (BZD)** vendues par an. Les benzodiazépines sont des médicaments des molécules qui agissent sur le système nerveux, utilisés pour calmer l'anxiété (**effet anxiolytique**), ainsi que l'agitation motrice exagérée et inadaptée (**effet myorelaxant**). Ils peuvent faciliter le retour à l'équilibre (résilience) après une perturbation, lorsque l'organisme n'y parvient pas seul.

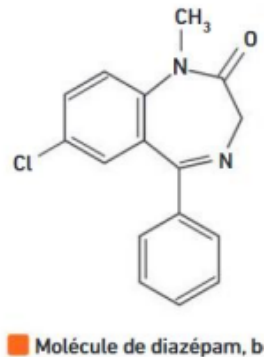
### Problème : Comment les benzodiazépines permettent-elles de lutter contre le stress chronique ?

#### Document 1 : Les benzodiazépines, BZD, médicaments anxiolytiques

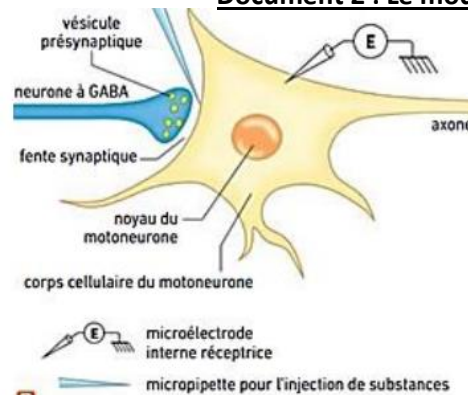
• Les BZD sont un ensemble de molécules qui possèdent toutes une structure chimique commune : le noyau benzodiazépine, formé de 3 cycles aromatiques (doubles liaisons conjuguées). Cette structure commune permet aux BZD de posséder des fonctions communes, notamment de liaisons à d'autres molécules.

Les fonctions chimiques fixées sur ces cycles permettent de former diverses molécules : diazépam, alprazolam, bromazépam ...

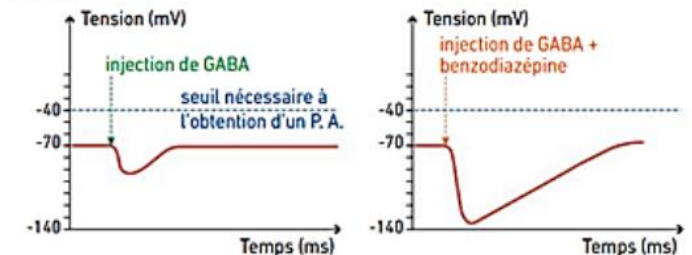
• Ces molécules ne doivent absolument pas être associées à de l'alcool (effet paradoxal).



#### Document 2 : Le mode d'action des BZD sur les neurones



- De nombreuses études ont montré que les BZD agissent uniquement sur les synapses dans lesquelles le neurone présynaptique contient du GABA (neurone inhibiteur).
- On a enregistré la **différence de potentiel (ddp)** présente au sein du neurone (*ici un motoneurone*) recevant des messages d'un neurone à GABA pour évaluer la nature et l'intensité du message.



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

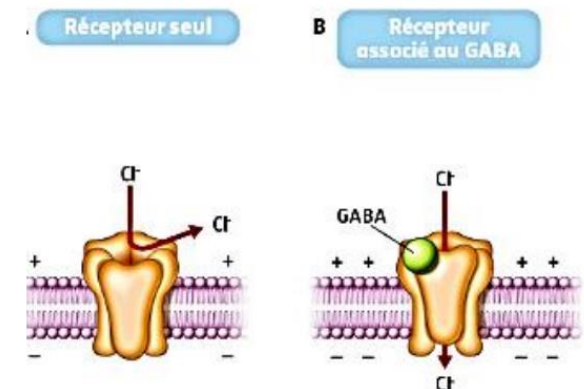
#### Document 3 : Le fonctionnement du récepteur à GABA

• Le GABA (Gamma AminoButyric Acid) est un neurotransmetteur inhibiteur qui empêche la formation des messages nerveux dans la majorité des neurones. Sa fixation sur l'Hypothalamus entraîne une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien)

• Les neurones sensibles au GABA possèdent un récepteur membranaire sur lequel la molécule de GABA peut se fixer. Le récepteur est une protéine formée de plusieurs sous-unités qui forment un canal.

• Lorsque le GABA se fixe au récepteur, le canal central s'ouvre et laisse passer des ions chlorure ( $\text{Cl}^-$ ). L'entrée d'ions négatifs contribue à une hyperpolarisation.

• L'hyperpolarisation permet de s'éloigner du seuil de dépolarisation et d'empêcher la formation de message nerveux (potentiels d'action).



#### Activités à réaliser

- 1- A l'aide des documents, proposez une hypothèse sur le mode de fonctionnement des BZD.
- 2- Proposez une stratégie de résolution réaliste pour tester votre hypothèse. Appelez la professeure pour validation

### Activités à réaliser

- 3- Réalisez les manipulations proposées afin de déterminer les modalités de la fixation des BZD sur le récepteur à GABA.
- 4- Communiquez vos résultats sous une forme judicieuse.
- 5- Rédigez un texte permettant de répondre à la problématique.

### Matériel et protocole d'utilisation du matériel

#### Matériel

- PC équipé du logiciel LibMol
- Fichiers de modélisation moléculaire dans Protein Data Bank :
  - > Récepteur GABA avec GABA (6X3Z)
  - > Récepteur GABA avec GABA et Diazépam (6X3X)
  - > Récepteur GABA avec GABA et Flumazénil (6X3U)

Lien : <https://libmol.org/>

#### Remarques :

- Le GABA peut être sélectionné via le code ABU
- Le diazépam peut être sélectionné via le code DZP
- Les ions chlorure peuvent être mis en évidence avec le code « \_Cl »

#### **IDENTIFIER L'EFFET DES BZD**

- 1- Ouvrir le fichier de modélisation du récepteur au GABA fixé seulement à son ligand
- 2- Représenter les sous-unités protéiques en squelette, colorés par chaînes
- 3- Masquer les glucides
- 4- Sélectionner le GABA, le colorer en vert et l'afficher sous forme de sphères
- 5- Mesurer la distance séparant les 2 molécules de GABA
- 6- Faire une capture d'écran judicieuse
- 7- Recommencer ce travail avec le modèle moléculaire du récepteur lié au diazépam
- 8- Mettre en évidence le diazépam
- 9- Faire une nouvelle capture d'écran