

Le stress et l'adaptation de l'organisme

COURS • S20 • TERMINALE

Spécialité de terminale, programme officiel. Cours original rédigé avec une IA. Le cours de ton enseignant fait foi.

Sommaire du cours

Ce que tu dois savoir faire	1
Cours	2
Exemples résolus	9
Méthodes et pièges	11
Vers le PASS	11
Exercices	11
Corrigés	13

Ce que tu dois savoir faire

- Définir un agent stresseur, le stress biologique et la réponse adaptative, et distinguer stress aigu et stress chronique.
- Décrire l'organisation du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) et ses neurotransmetteurs.
- Expliquer la phase d'alarme : rôle de l'amygdale, de l'hypothalamus, du système sympathique et de la médullosurrénale, effets de l'adrénaline.
- Décrire l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (CRH, ACTH, cortisol) et les effets du cortisol.
- Expliquer le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol, et le rôle de l'hippocampe et du cortex préfrontal dans l'arrêt de la réponse.
- Expliquer comment un stress chronique dérègle l'axe corticotrope et modifie le cerveau, et le rôle de la plasticité cérébrale dans la récupération.
- Expliquer le mode d'action des anxiolytiques de la famille des benzodiazépines sur les synapses à GABA, et leurs limites.
- Expliquer les effets d'un traitement prolongé par des corticoïdes de synthèse sur l'axe corticotrope.
- Exploiter des données expérimentales et cliniques : dosages hormonaux, ablations, injections, mesures physiologiques.

Cours

1. Agent stressueur et réponse adaptative

1.1. Définitions

Un **agent stressueur** est une situation ou un stimulus qui menace, réellement ou en apparence, l'équilibre de l'organisme. Il peut être **physique** (froid, chaleur, effort intense, blessure, douleur), **biologique** (infection), **psychologique ou social** (danger perçu, examen, prise de parole, isolement). Un même événement n'est pas un agent stressueur pour tout le monde : l'évaluation qu'en fait le cerveau compte autant que l'événement lui-même.

Le **stress biologique** désigne l'ensemble des réponses de l'organisme face à un agent stressueur. Ces réponses sont **adaptatives** : elles mobilisent l'énergie et préparent l'organisme à faire face (combattre ou fuir), puis elles le ramènent à son état initial. On parle de **réponse adaptative** (ou syndrome général d'adaptation, selon les travaux de Hans Selye dans les années 1930 à 1950).

1.2. Une réponse en plusieurs phases

On décrit classiquement trois phases :

- une **phase d'alarme**, immédiate (secondes), sous le contrôle du système nerveux autonome sympathique et de l'**adrénaline** ;
- une **phase de résistance**, plus lente (minutes à heures), sous le contrôle du **cortisol** ; elle maintient l'apport d'énergie si l'agent stressueur persiste ;
- si l'agent stressueur se prolonge ou se répète sans possibilité de récupération, une **phase d'épuisement**, où les mécanismes de régulation se dérèglent : c'est le **stress chronique**.

Les phases de la réponse au stress

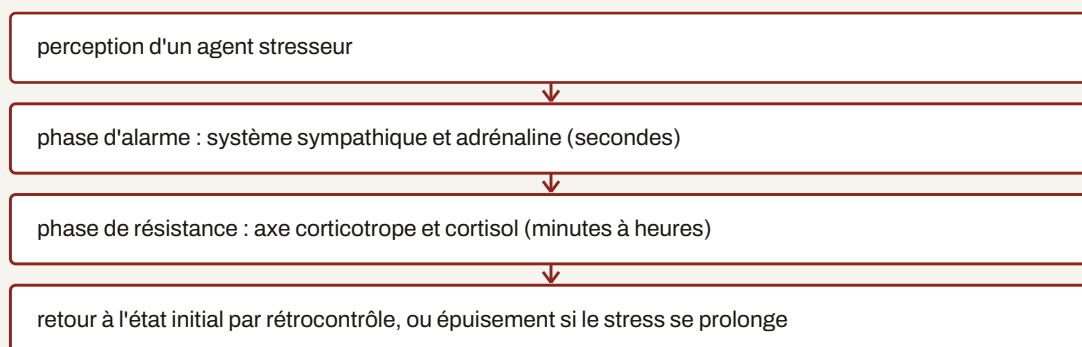


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

Le **stress aigu** est bref et suivi d'un retour à l'état initial : il est adaptatif. Le **stress chronique** est prolongé ou répété : la réponse, maintenue au-delà de sa durée utile, a des effets délétères.

1.3. Le cerveau évalue la situation

Les informations sensorielles sont transmises au cerveau, où plusieurs structures du **système limbique** interviennent :



- l'**amygdale** (structure paire, profonde, dans le lobe temporal) évalue la valeur émotionnelle d'une situation et détecte les menaces ; elle **active** l'hypothalamus ;
- l'**hippocampe** (voisin de l'amygdale, impliqué dans la mémoire) compare la situation avec les expériences passées et **freine** l'hypothalamus ;
- le **cortex préfrontal** analyse la situation de façon plus élaborée et exerce lui aussi un contrôle **inhibiteur** sur l'amygdale et l'hypothalamus.

L'**hypothalamus**, à la base du cerveau, est le centre qui déclenche les deux volets de la réponse : nerveux (système sympathique) et hormonal (axe corticotrope).

2. Le système nerveux autonome

2.1. Organisation

Le **système nerveux autonome** (SNA), ou végétatif, commande les organes dont le fonctionnement échappe à la volonté : cœur, muscles lisses (vaisseaux, bronches, tube digestif, pupille), glandes. Il comprend deux divisions aux effets le plus souvent **opposés** sur un même organe :

- le **système sympathique**, dont les neurones préganglionnaires partent de la moelle épinière **thoracique et lombaire** et font relais dans des ganglions situés près de la moelle (chaîne ganglionnaire) ; il prépare à l'action ;
- le **système parasympathique**, dont les neurones partent du **tronc cérébral** (par exemple dans le nerf vague, ou pneumogastrique) et de la moelle **sacrée**, et font relais dans des ganglions proches des organes ; il favorise le repos, la digestion, la récupération.

Chaque voie comporte deux neurones en série : un neurone **préganglionnaire** et un neurone **postganglionnaire**, reliés par une synapse dans un ganglion.

	Système sympathique	Système parasympathique
Origine dans le système nerveux central	moelle thoracique et lombaire	tronc cérébral et moelle sacrée
Position des ganglions	près de la moelle	près ou dans les organes
Neurotransmetteur au ganglion	acétylcholine	acétylcholine
Neurotransmetteur sur l'organe	noradrénaline (le plus souvent)	acétylcholine
Effet sur le cœur	accélération, contraction plus forte	ralentissement
Bronches	dilatation	constriction
Tube digestif	ralentissement	stimulation
Pupille	dilatation (mydriase)	contraction (myosis)

2.2. La médullosurrénale, un relais nerveux qui sécrète une hormone

Les **glandes surrénales**, posées au sommet des reins, comportent deux parties d'origines différentes :



- la **médullosurrénale**, au centre, est innervée directement par des neurones préganglionnaires sympathiques. Ses cellules sont l'équivalent de neurones postganglionnaires sans axone : stimulées par l'acétylcholine, elles libèrent dans le sang de l'**adrénaline** (environ 80 %) et de la noradrénaline ;
- la **corticosurrénale**, en périphérie, est une glande endocrine qui sécrète notamment le **cortisol**, sous le contrôle de l'hypophyse.

L'adrénaline et la noradrénaline appartiennent à la famille des **catécholamines**. L'adrénaline circulante diffuse les effets sympathiques à tous les organes porteurs de récepteurs adrénergiques, même ceux peu innervés.

3. La phase d'alarme : une réponse nerveuse et adrénalinique

Quelques secondes après la perception d'un danger, l'amygdale active l'hypothalamus, qui stimule les centres sympathiques du tronc cérébral et de la moelle. Les neurones sympathiques libèrent de la noradrénaline sur les organes, et la médullosurrénale déverse de l'adrénaline dans le sang. Les effets sont rapides (secondes) et brefs, car les catécholamines sont dégradées en quelques minutes.

La phase d'alarme

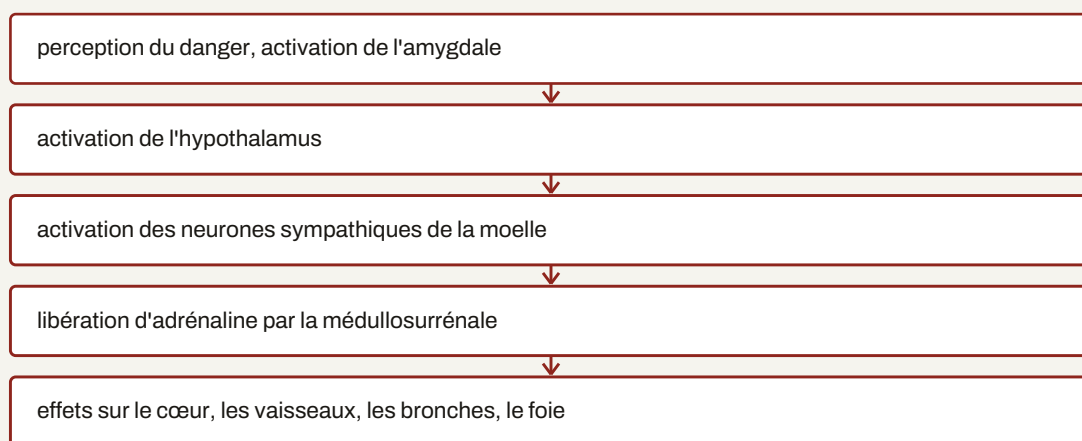


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

Les effets de l'adrénaline et du système sympathique concourent tous à fournir rapidement de l'énergie et du dioxygène aux muscles squelettiques et au cerveau :

- **cœur** : augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction, donc du débit cardiaque ;
- **vaisseaux** : vasoconstriction dans la peau et le tube digestif, vasodilatation dans les muscles squelettiques ; la pression artérielle augmente et le sang est redistribué vers les muscles ;
- **bronches** : dilatation, ce qui facilite la ventilation ; la fréquence respiratoire augmente ;
- **foie** : stimulation de la **glycogénolyse**, d'où une **hyperglycémie** ; le tissu adipeux libère des acides gras (lipolyse) ;
- **pupilles** : dilatation ; **vigilance** accrue ;
- **tube digestif** : ralentissement de la digestion, fonction non prioritaire dans l'urgence.

L'adrénaline, puis le cortisol, s'ajoutent ainsi au glucagon parmi les hormones hyperglycémiantes : le stress est une situation où la glycémie s'élève.

4. La phase de résistance : l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien

4.1. Une cascade de trois étages

Parallèlement à la réponse sympathique, l'hypothalamus déclenche une réponse hormonale plus lente et plus durable, par l'**axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien** (axe HHS, ou axe corticotrope) :

1. des neurones de l'**hypothalamus** sécrètent une **neurohormone**, la **CRH** (corticolibérine), dans un réseau de capillaires qui la conduit directement à l'antéhypophyse (système porte hypothalamo-hypophysaire) ;
2. l'**antéhypophyse** (lobe antérieur de l'hypophyse) répond en sécrétant dans la circulation générale l'**ACTH** (hormone corticotrope ou corticotropine) ;
3. l'ACTH stimule la **corticosurrénale**, qui sécrète le **cortisol**.

L'axe corticotrope

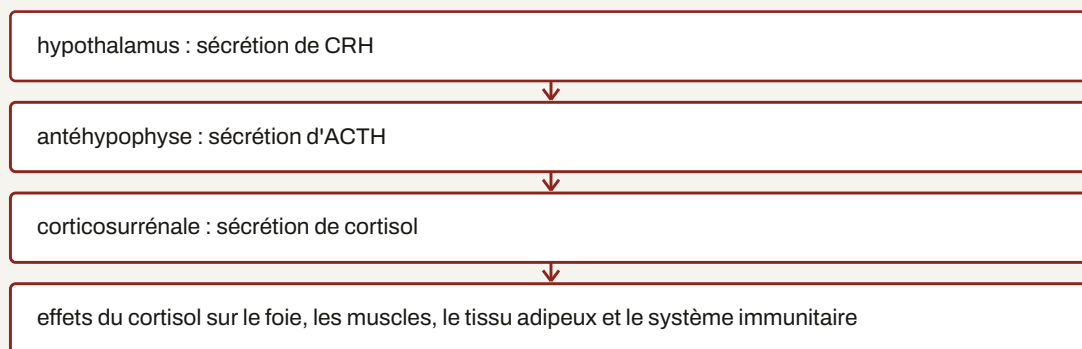


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

Chaque étage amplifie le signal : une faible quantité de CRH provoque la libération d'une quantité plus grande d'ACTH, qui déclenche à son tour une sécrétion importante de cortisol. Le cortisol atteint son maximum dans le sang environ 15 à 30 minutes après le début de l'agent stressant.

Le cortisol est sécrété en permanence, même en l'absence de stress, selon un **rythme circadien** : sa concentration plasmatique est maximale au réveil et minimale en fin de soirée. Le stress se superpose à ce rythme.

4.2. Les effets du cortisol

Le cortisol est une hormone **stéroïde**, dérivée du cholestérol. Liposoluble, il traverse la membrane plasmique et se fixe sur un **récepteur intracellulaire** (récepteur aux glucocorticoïdes). Le complexe hormone-récepteur agit dans le noyau sur l'**expression de gènes** : ses effets apparaissent en quelques dizaines de minutes à quelques heures et durent plus longtemps que ceux de l'adrénaline. Le cortisol est un **glucocorticoïde**. Ses effets principaux :

- **effet hyperglycémiant** : il stimule la **néoglucogenèse** hépatique, à partir notamment d'acides aminés issus de la dégradation des protéines musculaires, et réduit l'utilisation du glucose par certains tissus ; il entretient l'apport de glucose au cerveau ;
- **mobilisation des réserves** : protéolyse dans les muscles, lipolyse dans le tissu adipeux ;

- **effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur** : il freine la réaction inflammatoire et l'activité des lymphocytes ; à court terme, cela limite les excès de l'inflammation ;
- il **renforce** l'effet des catécholamines sur les vaisseaux et contribue au maintien de la pression artérielle.

L'adrénaline assure l'urgence, le cortisol prend le relais pour **maintenir** la disponibilité de l'énergie si la situation dure.

	Adrénaline	Cortisol
Glande	médullosurrénale	corticosurrénale
Commande	nerveuse (neurones sympathiques)	hormonale (ACTH)
Nature chimique	catécholamine, hydrosoluble	stéroïde, liposoluble
Récepteur	membranaire	intracellulaire
Délai d'action	secondes	dizaines de minutes à heures
Durée d'action	minutes	heures
Effets principaux	cœur, vaisseaux, bronches, glycogénolyse	néoglucogénèse, mobilisation des réserves, anti-inflammatoire

5. Le rétrocontrôle négatif et l'arrêt de la réponse

5.1. Le cortisol freine sa propre sécrétion

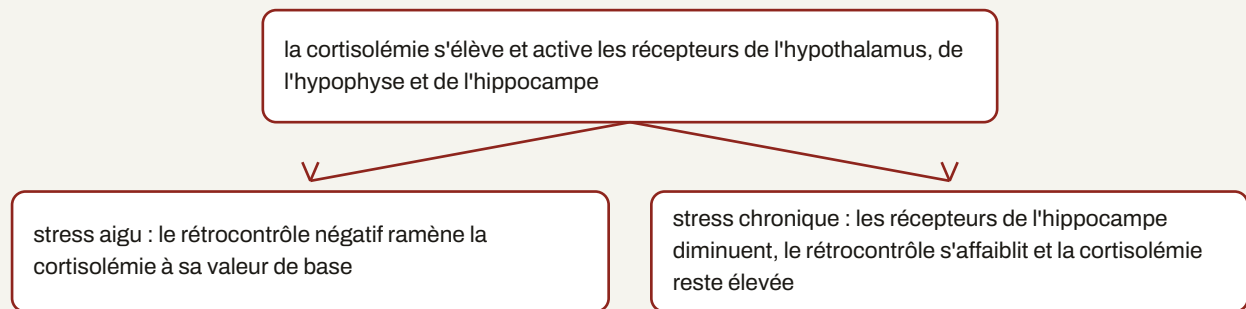
Le cortisol exerce un **rétrocontrôle négatif** sur l'axe qui le produit : il se fixe sur ses récepteurs dans l'**hypothalamus** (baisse de la sécrétion de CRH) et dans l'**antéhypophyse** (baisse de la sécrétion d'ACTH). Plus la cortisolémie s'élève, plus la stimulation de la corticosurrénale diminue. Ce mécanisme limite l'amplitude et la durée de la réponse et ramène la cortisolémie vers sa valeur de base une fois l'agent stresser disparu.

5.2. Le rôle de l'hippocampe et du cortex préfrontal

L'**hippocampe** est très riche en récepteurs au cortisol. Quand la cortisolémie s'élève, leur activation renforce le **freinage** de l'hypothalamus : l'hippocampe participe au rétrocontrôle négatif. Le **cortex préfrontal** contribue aussi à l'arrêt de la réponse, en modérant l'activité de l'amygdale. À l'inverse, l'amygdale stimule l'axe.



Devenir de la réponse au stress



Deux branches distinctes • ce schéma ne relie pas les deux issues entre elles

La capacité d'un individu à faire face à un agent stressant et à revenir à l'état initial s'appelle la **résilience**. Elle dépend de l'histoire de l'individu, de ses expériences antérieures et du fonctionnement de ces circuits de contrôle.

6. Le stress chronique : un dérèglement du système

6.1. Un rétrocontrôle qui s'affaiblit

Quand l'agent stressant se prolonge ou se répète, l'axe corticotrope reste stimulé. L'exposition prolongée à des concentrations élevées de cortisol modifie le cerveau :

- dans l'**hippocampe**, les neurones perdent une partie de leurs ramifications dendritiques et de leurs synapses, la formation de nouveaux neurones diminue, et le nombre de récepteurs au cortisol baisse ; le freinage de l'axe s'affaiblit, la cortisolémie reste haute, ce qui aggrave encore l'atteinte de l'hippocampe : c'est un **cercle vicieux** ;
- l'**amygdale**, au contraire, voit ses neurones développer davantage de connexions, ce qui accroît la réactivité aux menaces ;
- le **cortex préfrontal** perd lui aussi des connexions, ce qui réduit le contrôle exercé sur l'amygdale.

Le système de régulation n'est plus capable de ramener l'organisme à son état initial : la réponse, adaptative à court terme, devient délétère.

6.2. Des conséquences sur tout l'organisme

Une cortisolémie élevée en permanence et une activation sympathique prolongée ont des effets observés dans de nombreux organes :

- **immunité** : effet immunosuppresseur prolongé, d'où une plus grande sensibilité aux infections ;
- **métabolisme** : hyperglycémie persistante, dégradation des protéines musculaires, accumulation de graisse abdominale ;
- **système cardiovasculaire** : élévation durable de la pression artérielle ;
- **cerveau** : troubles de la mémoire (rôle de l'hippocampe), de l'attention, du sommeil ; le stress chronique est un facteur de risque de troubles anxieux et de dépression.

6.3. La plasticité cérébrale permet une récupération

Les modifications neuronales liées au stress chronique sont, au moins en partie, **réversibles** : la **plasticité cérébrale**, c'est-à-dire la capacité des neurones à modifier leurs connexions tout au long de la vie, permet aux réseaux de l'hippocampe et du cortex préfrontal de se reconstituer quand l'agent stressant disparaît. Chez l'animal, la densité de synapses de l'hippocampe retrouve en quelques semaines des valeurs proches de la normale après l'arrêt d'un stress répété.

7. Les médicaments et le système de réponse au stress

7.1. Les anxiolytiques de la famille des benzodiazépines

Le **GABA** (acide γ -aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur **inhibiteur** du cerveau. Il se fixe sur des récepteurs postsynaptiques, les **récepteurs GABA-A**, qui sont des **canaux ioniques** perméables aux ions chlorure Cl^- . L'entrée de Cl^- rend l'intérieur du neurone plus négatif : la membrane est **hyperpolarisée**, ce qui éloigne le potentiel de membrane du seuil de déclenchement des potentiels d'action. Le neurone postsynaptique devient moins excitable.

Les **benzodiazépines**, médicaments **anxiolytiques**, se fixent sur un **site du récepteur GABA-A distinct** de celui du GABA. Elles n'ouvrent pas le canal seules, mais **renforcent l'effet du GABA** (le canal s'ouvre plus souvent en présence de GABA). L'inhibition est accrue, en particulier dans des circuits comme ceux de l'amygdale : l'anxiété diminue.

Ces médicaments ont des **effets indésirables** : somnolence, baisse de la vigilance, troubles de la mémoire, et surtout **tolérance** (il faut augmenter la dose pour obtenir le même effet) et **dépendance**, avec des symptômes de sevrage à l'arrêt brutal. C'est pourquoi leur durée de prescription est réglementairement limitée et leur arrêt se fait de façon progressive, sous contrôle médical. Ils réduisent les manifestations de l'anxiété sans agir sur l'agent stressant.

7.2. Les corticoïdes de synthèse

Des molécules de synthèse proches du cortisol (prednisone, dexaméthasone) sont utilisées comme **anti-inflammatoires** et **immunosuppresseurs** puissants. Elles se fixent sur les mêmes récepteurs que le cortisol, y compris dans l'hypothalamus et l'hypophyse. Un traitement prolongé exerce donc un **retrocontrôle négatif** durable : la sécrétion de CRH et d'ACTH s'effondre, et la corticosurrénale, privée de stimulation, réduit son activité et s'atrophie. Un arrêt brutal laisserait l'organisme sans cortisol pendant le temps nécessaire à la reprise de l'axe (**insuffisance surrénalienne**) : c'est pourquoi un tel traitement est arrêté progressivement, par paliers, selon la prescription.

Le **test de freinage à la dexaméthasone** utilise cette propriété : chez une personne dont l'axe fonctionne normalement, l'administration de dexaméthasone fait baisser la cortisolémie, car l'axe est freiné ; si la cortisolémie ne baisse pas, le retrocontrôle est défaillant.

Cibles pharmacologiques liées au stress

récepteur GABA-A (benzodiazépines anxiolytiques)

récepteur aux glucocorticoïdes (corticoïdes de synthèse)

récepteurs adrénergiques (médicaments qui bloquent certains effets cardiaques de l'adrénaline)

Repères complémentaires, sans séquence causale

Exemples résolus

Exemple 1 : identifier la commande de la médullosurrénale et de la corticosurrénale

Énoncé. On soumet des rats à un agent stresseur (immobilisation de 15 minutes) et on dose l'adrénaline et la corticostérone plasmatiques (la corticostérone est le principal glucocorticoïde du rat, équivalent du cortisol humain). Résultats, en pourcentage de la valeur des rats témoins stressés :

Lot	Adrénaline	Corticostérone
Témoins stressés	100 %	100 %
Section des nerfs sympathiques innervant la surrénale	10 %	95 %
Ablation de l'hypophyse	98 %	8 %
Ablation de l'hypophyse et injection d'ACTH	97 %	90 %

Montrer que les deux hormones dépendent de commandes différentes.

Résolution.

1. La section des nerfs sympathiques fait chuter l'adrénaline à 10 % de la valeur témoin, sans modifier notablement la corticostérone (95 %). La sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale dépend donc d'une **commande nerveuse sympathique**.
2. L'ablation de l'hypophyse fait chuter la corticostérone à 8 %, sans modifier l'adrénaline (98 %). La sécrétion de glucocorticoïde dépend de l'hypophyse.
3. L'injection d'ACTH aux rats sans hypophyse rétablit la corticostérone à 90 % : l'hypophyse agit par l'intermédiaire de l'ACTH, transportée par le sang.

Conclusion : la médullosurrénale est sous commande nerveuse sympathique (réponse rapide), la corticosurrénale sous commande hormonale hypophysaire par l'ACTH (axe corticotrope).

Exemple 2 : interpréter un test de freinage à la dexaméthasone

Énoncé. On administre 1 mg de dexaméthasone à 23 h à deux personnes et on dose leur cortisol plasmatique à 8 h le lendemain. Personne A : $450 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ la veille au matin, $30 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ après dexaméthasone. Personne B : $480 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ la veille au matin, $420 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ après dexaméthasone. On admet qu'une valeur inférieure à $50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ après le test traduit un freinage normal. Interpréter.

Résolution.

1. La dexaméthasone, corticoïde de synthèse, se fixe sur les récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hypothalamus et de l'hypophyse ; si le rétrocontrôle fonctionne, la sécrétion de CRH et d'ACTH baisse, donc celle de cortisol aussi. La dexaméthasone n'est pas dosée comme du cortisol.
2. Personne A : la cortisolémie passe de 450 à $30 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, soit une baisse de $(450 - 30) / 450 = 93 \%$, et la valeur finale est inférieure à $50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Le freinage est normal : **l'axe de A répond au rétrocontrôle négatif.**
3. Personne B : la cortisolémie passe de 480 à $420 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, soit une baisse de $60 / 480 = 12,5 \%$ seulement, bien au-dessus de $50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$. **Le rétrocontrôle négatif est défaillant chez B** : la sécrétion de cortisol échappe au freinage, ce qui justifie des examens complémentaires.

Exemple 3 : relier stress chronique, hippocampe et cortisol

Énoncé. Des rats sont soumis pendant 21 jours à un stress d'immobilisation quotidien, puis comparés à des témoins. On mesure la densité de récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe et la cortisolémie (corticostérone) après un stress aigu de 20 minutes.

	Témoins	Rats stressés 21 jours
Récepteurs dans l'hippocampe (u.a.)	100	60
Corticostérone 30 min après le début du stress aigu ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	300	320
Corticostérone 120 min après le début ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	60	220

Expliquer ces résultats.

Résolution.

1. Le pic de corticostérone à 30 min est comparable (300 et $320 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) : la capacité de **déclencher** la réponse est conservée.
2. À 120 min, les témoins sont revenus à $60 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, soit 20% du pic, alors que les rats stressés sont encore à $220 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, soit environ 69% du pic : chez eux, **l'arrêt de la réponse est retardé.**
3. Les rats stressés ont 40% de récepteurs en moins dans l'hippocampe. Or l'hippocampe participe au rétrocontrôle négatif en détectant le glucocorticoïde. Moins de récepteurs signifie un freinage plus faible de l'hypothalamus.

Conclusion : le stress chronique réduit le nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hippocampe, ce qui affaiblit le rétrocontrôle négatif et prolonge l'élévation de la cortisolémie ; cette élévation prolongée peut à son tour altérer l'hippocampe (cercle vicieux).

Méthodes et pièges

- Pour décrire une réponse au stress, sépare toujours deux voies : la voie nerveuse rapide (sympathique, adrénaline) et la voie hormonale lente (CRH, ACTH, cortisol).
- Ne confonds pas médullosurrénale (centre, adrénaline, commande nerveuse) et corticosurrénale (périphérie, cortisol, commande par l'ACTH).
- Ne confonds pas CRH (hypothalamus), ACTH (antéhypophyse) et cortisol (corticosurrénale) : récite l'axe dans l'ordre, du cerveau vers la surrénale.
- Dans une expérience d'ablation, conclus seulement sur ce que montre l'expérience : une ablation suivie d'une injection qui restaure l'effet prouve l'action par voie sanguine.
- Le rétrocontrôle négatif est exercé par le cortisol sur l'hypothalamus et l'hypophyse : la flèche de rétrocontrôle part du produit final et remonte vers les étages supérieurs.
- Ne dis pas que le stress est « mauvais » : la réponse aiguë est adaptative ; c'est sa prolongation qui devient délétère.
- Une benzodiazépine ne libère pas de GABA et n'ouvre pas le canal seule : elle renforce l'effet du GABA sur le récepteur GABA-A.
- Dans un tableau de données, calcule des pourcentages ou des rapports pour comparer, au lieu de citer seulement « plus » ou « moins ».

Vers le PASS

En PASS, le système nerveux autonome est étudié en détail en physiologie : organisation des voies sympathiques et parasympathiques, récepteurs nicotiniques et muscariniques de l'acétylcholine, récepteurs adrénergiques α et β et leurs effets organe par organe, réflexes viscéraux comme le baroréflexe qui ajuste la fréquence cardiaque à la pression artérielle. Cette base sert directement en pharmacologie, où de nombreux médicaments imitent ou bloquent ces récepteurs (bêtabloquants, bronchodilatateurs, atropine). L'axe corticotrope est repris avec les autres axes hypothalamo-hypophysaires en endocrinologie, avec le même raisonnement par étages et rétrocontrôles, et la synapse à GABA réapparaît en neurophysiologie et en pharmacologie des anxiolytiques.

Suite en PASS : Système nerveux autonome : circuits, récepteurs et réflexes viscéraux

Exercices

Niveau 1 : s'entraîner

1. Définis : agent stresseur ; réponse adaptative ; stress chronique ; rétrocontrôle négatif.
2. Remets dans l'ordre et nomme l'organe producteur de chaque hormone : cortisol, CRH, ACTH.
3. Cite quatre effets de l'adrénaline et montre que chacun prépare l'organisme à l'effort.
4. Recopie et complète le tableau pour le cœur, les bronches et la pupille : effet du système sympathique, effet du système parasympathique.
5. Explique pourquoi les effets du cortisol sont plus lents et plus durables que ceux de l'adrénaline.

Niveau 2 : type bac

6. Chez un adulte, on mesure la cortisolémie au cours d'une prise de parole en public. Valeur de base : $200 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 25 min après le début : $380 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 90 min après : $220 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$.
- a) Calcule l'augmentation relative de la cortisolémie entre la valeur de base et le pic. b) Explique pourquoi le pic n'est atteint qu'après plusieurs minutes. c) Explique le retour vers la valeur de base. d) La masse molaire du cortisol est $362 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Convertis la valeur du pic en $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.
7. Un agent stresser bref (bruit violent inattendu) fait passer la fréquence cardiaque d'une personne de 65 à 110 battements par minute en quelques secondes ; la glycémie passe de $0,90$ à $1,15 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ en 10 minutes.
- a) Calcule l'augmentation relative de la fréquence cardiaque. b) Identifie la voie responsable de l'accélération cardiaque, en justifiant par le délai. c) Explique l'hyperglycémie observée.
8. On enregistre le potentiel de membrane d'un neurone de l'amygdale. Au repos : -70 mV . Application de GABA : -75 mV . Application d'une benzodiazépine seule : -70 mV . Application de GABA et de benzodiazépine : -79 mV .
- a) Explique l'effet du GABA sur ce neurone. b) Montre que la benzodiazépine n'agit pas seule mais renforce l'effet du GABA. c) Explique pourquoi cette action a un effet anxiolytique.
9. Un patient reçoit pendant six mois un corticoïde de synthèse à forte dose. À la fin du traitement, on mesure son ACTH : $2 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (valeur habituelle le matin : 10 à $50 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$). Une injection d'ACTH ne provoque qu'une faible hausse de son cortisol.
- a) Explique la baisse de l'ACTH. b) Explique la faible réponse de la corticosurrénale à l'ACTH. c) Explique pourquoi l'arrêt d'un tel traitement est prescrit de façon progressive.

Niveau 3 : vers le PASS

10. On injecte à un animal un produit qui bloque les récepteurs aux glucocorticoïdes uniquement dans le cerveau (hypothalamus et hippocampe compris), sans effet sur les autres organes. Prévois et justifie l'évolution : a) de la sécrétion de CRH et d'ACTH ; b) de la cortisolémie ; c) des effets du cortisol sur la glycémie.
11. Indique, pour chaque affirmation, si elle est vraie ou fausse, en justifiant.
- A. La médullosurrénale est commandée par l'ACTH. B. Le cortisol se fixe sur un récepteur membranaire. C. Un produit qui bloque la sécrétion d'ACTH supprime l'accélération cardiaque qui suit, en quelques secondes, la perception d'un danger. D. Une benzodiazépine administrée chez un animal dont tous les récepteurs GABA-A seraient bloqués au site du GABA n'aurait pas d'effet anxiolytique. E. Le cortisol est sécrété uniquement en situation de stress.
12. Des souris sont réparties en trois lots et soumises à un test d'exploration (temps passé dans les zones exposées d'un labyrinthe, en secondes, sur 5 min). Témoins : 90 s. Souris soumises à un stress répété 3 semaines : 35 s. Souris stressées 3 semaines puis laissées 4 semaines sans stress : 80 s. Chez ces dernières, la densité de synapses de l'hippocampe est revenue à 95 % de celle des témoins, contre 70 % juste après le stress.
- a) Calcule la diminution relative du temps d'exploration après le stress répété. b) Interprète l'évolution entre le deuxième et le troisième lot. c) Quelle propriété du système nerveux ces résultats illustrent-ils ?

13. Une personne présente une tumeur de l'antéhypophyse qui sécrète de l'ACTH en excès, de façon peu sensible au cortisol. Prévois, en justifiant à chaque étape : a) sa cortisolémie ; b) sa sécrétion de CRH ; c) sa glycémie ; d) le résultat d'un test de freinage à la dexaméthasone.

Corrigés

- Agent stressor** : situation ou stimulus (physique, biologique, psychologique ou social) qui menace, réellement ou en apparence, l'équilibre de l'organisme. **Réponse adaptative** : ensemble des réponses nerveuses et hormonales qui mobilisent l'énergie pour faire face à l'agent stressor puis ramènent l'organisme à son état initial. **Stress chronique** : réponse maintenue par un agent stressor prolongé ou répété, au cours de laquelle les mécanismes de régulation se dérèglent et deviennent délétères. **Rétrocontrôle négatif** : mécanisme par lequel le produit final d'un système (ici le cortisol) freine les étapes qui commandent sa sécrétion.
- Ordre : CRH (hypothalamus) → ACTH (antéhypophyse) → cortisol (corticosurrénale).
- Exemples : **accélération du cœur et contraction plus forte** (débit cardiaque accru, plus de dioxygène et de nutriments vers les muscles) ; **vasodilatation dans les muscles et vasoconstriction dans la peau et le tube digestif** (redistribution du sang vers les muscles) ; **dilatation des bronches** (ventilation facilitée, plus de dioxygène) ; **glycogénolyse hépatique** (hyperglycémie, glucose disponible pour les muscles et le cerveau). Tous ces effets augmentent l'apport d'énergie et de dioxygène aux organes de l'action.
- Cœur : **sympathique : accélération et contraction plus forte** ; **parasympathique : ralentissement**. Bronches : **sympathique : dilatation** ; **parasympathique : constriction**. Pupille : **sympathique : dilatation (mydriase)** ; **parasympathique : contraction (myosis)**.
- L'adrénaline, hydrosoluble, se fixe sur des récepteurs membranaires qui déclenchent en quelques secondes des cascades de réactions modifiant l'activité de protéines déjà présentes ; elle est dégradée en quelques minutes. Le cortisol est un stéroïde liposoluble qui se fixe sur un récepteur intracellulaire et agit sur l'expression des gènes : il faut transcrire puis traduire de nouvelles protéines. Sa sécrétion est elle-même le terme d'une cascade de trois étapes. **Ses effets apparaissent donc en dizaines de minutes à heures, et durent plus longtemps puisqu'ils reposent sur de nouvelles protéines.**
- a) Augmentation relative = $(380 - 200) / 200 = 180 / 200 = 0,90$, soit + 90 %.
b) Le cortisol est le produit d'une cascade : l'hypothalamus doit sécréter la CRH, qui gagne l'antéhypophyse ; celle-ci sécrète l'ACTH, transportée par le sang jusqu'à la corticosurrénale, qui doit synthétiser le cortisol (un stéroïde n'est pas stocké en grande quantité, il est produit à la demande). **Chaque étape prend du temps, d'où un pic vers 25 min.** c) Une fois la prise de parole terminée, l'amygdale cesse de stimuler l'hypothalamus, et le cortisol élevé exerce un **rétrocontrôle négatif** sur l'hypothalamus (moins de CRH), l'antéhypophyse (moins d'ACTH) et via l'hippocampe : la sécrétion diminue, le cortisol est éliminé, **la cortisolémie revient à 220 nmol·L⁻¹, proche de la valeur de base.** d) $380 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1} = 380 \times 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; $m = n \times M = 380 \times 10^{-9} \times 362 = 1,376 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, soit **138 μg·L⁻¹** (environ 0,14 mg·L⁻¹).
- a) $(110 - 65) / 65 = 45 / 65 = 0,69$, soit + 69 %.
b) L'accélération survient en quelques secondes : seule la **voie nerveuse sympathique** (neurones sympathiques cardiaques, renforcés par l'adrénaline de la médullosurrénale) est assez rapide ; l'axe corticotrope demande plusieurs minutes. c) L'adrénaline stimule la **glycogénolyse hépatique** : le foie hydrolyse son glycogène et libère du glucose ; le cortisol, sécrété dans les minutes qui suivent, stimule

la néoglucogenèse. La glycémie s'élève de 0,90 à 1,15 g·L⁻¹, soit + 28 %, ce qui rend du glucose disponible pour les muscles et le cerveau.

8. a) Le GABA se fixe sur les récepteurs GABA-A, canaux à Cl⁻ ; l'entrée de Cl⁻ rend l'intérieur plus négatif : le potentiel passe de -70 à -75 mV, la membrane est hyperpolarisée, le neurone est plus éloigné du seuil et moins excitable.

b) Seule, la benzodiazépine ne modifie pas le potentiel (-70 mV) : elle n'ouvre pas le canal. Avec le GABA, l'hyperpolarisation atteint 9 mV (de -70 à -79 mV) au lieu de 5 mV avec le GABA seul, soit 1,8 fois plus. **La benzodiazépine renforce l'effet du GABA en se fixant sur un autre site du récepteur.** c) Les neurones de l'amygdale participent à la détection des menaces et à l'activation de l'hypothalamus. **En renforçant leur inhibition, la benzodiazépine diminue leur activité, et donc les manifestations de l'anxiété.**

9. a) Le corticoïde de synthèse se fixe sur les récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse et exerce un **rétrocontrôle négatif** prolongé : la sécrétion de CRH puis d'ACTH s'effondre, d'où une ACTH de 2 pg·mL⁻¹, bien inférieure à 10 pg·mL⁻¹.

b) Privée pendant six mois de la stimulation par l'ACTH, la corticosurrénale a réduit son activité et s'est atrophiée : **même stimulée par une injection d'ACTH, elle ne peut produire rapidement beaucoup de cortisol.** c) À l'arrêt brutal, le corticoïde disparaît, mais l'hypothalamus, l'hypophyse et la corticosurrénale mettent du temps à reprendre leur activité : **l'organisme serait temporairement privé de cortisol (insuffisance surrénalienne). Une diminution progressive des doses laisse à l'axe le temps de redémarrer.**

10. a) Le cortisol ne peut plus se fixer sur les récepteurs de l'hypothalamus et de l'hippocampe : **le rétrocontrôle négatif est levé, la sécrétion de CRH augmente, donc celle d'ACTH aussi** (si l'on admet que l'hypophyse est concernée par le blocage, sa sécrétion n'est plus freinée non plus).

b) L'ACTH élevée stimule la corticosurrénale : **la cortisolémie augmente.** c) Les récepteurs du foie, des muscles et du tissu adipeux ne sont pas bloqués : le cortisol en excès y agit normalement. **Il stimule la néoglucogenèse et la glycémie tend à augmenter.** Cet exercice montre que bloquer le rétrocontrôle augmente l'hormone et ses effets périphériques.

11. A. **Faux** : la médullosurrénale est commandée par des neurones sympathiques ; c'est la corticosurrénale qui répond à l'ACTH.

B. **Faux** : le cortisol est un stéroïde liposoluble qui traverse la membrane et se fixe sur un récepteur intracellulaire. C. **Faux** : l'accélération cardiaque immédiate dépend du système sympathique et de l'adrénaline de la médullosurrénale, sous commande nerveuse ; bloquer l'ACTH supprime la sécrétion de cortisol, pas la réponse d'alarme. D. **Vrai** : la benzodiazépine ne fait que renforcer l'effet du GABA ; si le GABA ne peut plus se fixer, il n'y a plus d'effet à renforcer. E. **Faux** : le cortisol est sécrété en permanence selon un rythme circadien (maximum au réveil) ; le stress ne fait que s'y superposer.

12. a) $(90 - 35) / 90 = 55 / 90 = 0,61$, soit – 61 %.

b) Après 4 semaines sans stress, le temps d'exploration remonte à 80 s (89 % des témoins) et la densité de synapses de l'hippocampe passe de 70 % à 95 % de celle des témoins. **Les modifications provoquées par le stress répété sont en grande partie réversibles : les réseaux de l'hippocampe se reconstituent et le comportement se rapproche de celui des témoins.** c) La plasticité cérébrale : la capacité des neurones à modifier leurs connexions (ici, à reformer des synapses) tout au long de la vie.

13. a) L'ACTH en excès stimule en permanence la corticosurrénale : **cortisolémie élevée.**

b) Le cortisol élevé exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus : **la sécrétion de CRH diminue** (mais cela ne freine pas la tumeur, peu sensible au cortisol). c) Le cortisol stimule la néoglucogenèse : **la glycémie tend à s'élever.** d) La dexaméthasone freine l'hypothalamus et l'hypophyse normale, mais la tumeur est peu sensible au rétrocontrôle : **elle continue de sécréter de l'ACTH, la cortisolémie ne baisse pas ou peu, le test de freinage est anormal.**