

NOS VIES

Vie Végétative

Vie Relationnelle

(Respiration, Digestion, Circulation, Marche, etc....)

La Pensée, Le Langage, Les Emotions, Les Comportements, etc...

Consciente / Inconsciente

Consciente / Inconsciente

SOI BIOLOGIQUE

MOI MENTAL

La Nature

La Culture

“NOUS VIVANTS”

Formation, Continuité, Défense, Mémoire, Evolution, Pathologie, etc...

L'être humain

vit dans un monde d'interactions

dans des Biotopes variés

dans des Biocénoses variables

(compétition, mutualisme, parasitisme, etc...)

Écosystèmes variés et variables

Les stress écologiques



Sélection

Adaptation ou non
à un complexe donné d'interactions

Formation du Soi Biologique

Un spermatozoïde

Un ovule

Le zygote

Génome unique

Multiplication - Migration

Les stress

Du voisinage

Des messagers chimiques

*Sélection des gènes:
Activation - Inhibition*

Différenciation cellulaire

**Types cellulaires variés avec des fonctions différentes = organes:
SOMA et GERMEN**

STRESS

Tout **FACTEUR , EVENEMENT**

Physique : son, t°, éclair,.....

Chimique : eau, alcool, médicaments.....

Biologique : bactéries, toxines.....

Social

extérieur, intérieur à l'organisme

Modification du **NOUS**

Mental !!

PERCEPTION consciente/inconsciente des Modifications

interprétation

REACTION ADAPTATIVE du NOUS

Mort..... / Cicatrice / Réparation

MEMORISATION

Stress = Facteur + Réaction + Mémorisation

Les phases du Stress

événement

Phase d'alerte

Unique, Aigu... Répétitif, Continu...

Phase de résistance:

le coping = les stratégies adaptatives

Signes précurseurs: actes manqués, oublis répétés, modifications caractérielles, du comportement, hyperactivité, etc...

Burn out = épuisement

Fatigue du Soi Biologique

Cas du muscle

Fatigue périphérique: K, Ca, acide lactique, glycogène, protons H

*Épuisement (habitude)
émotionnel
du Moi Mental*

Fatigue centrale: neurotransmetteurs, hypoglycémie, etc...

L'organisme stressé

Syndrome d'Urgence de **CANNON**

CORTEX Système limbique (Hippocampe)
HYPOTHALAMUS

Syndrome général d'adaptation de **SELYE**

VOIE NERVEUSE

VOIE SANGUINE

SYSTÈME HYPOTHALAMO-MÉDULLO-SURRÉNALIEN

préhypophyse

Système Hypothalamo-hypophyso-CORTICO-surrénalien

noradrénaline
adrénaline

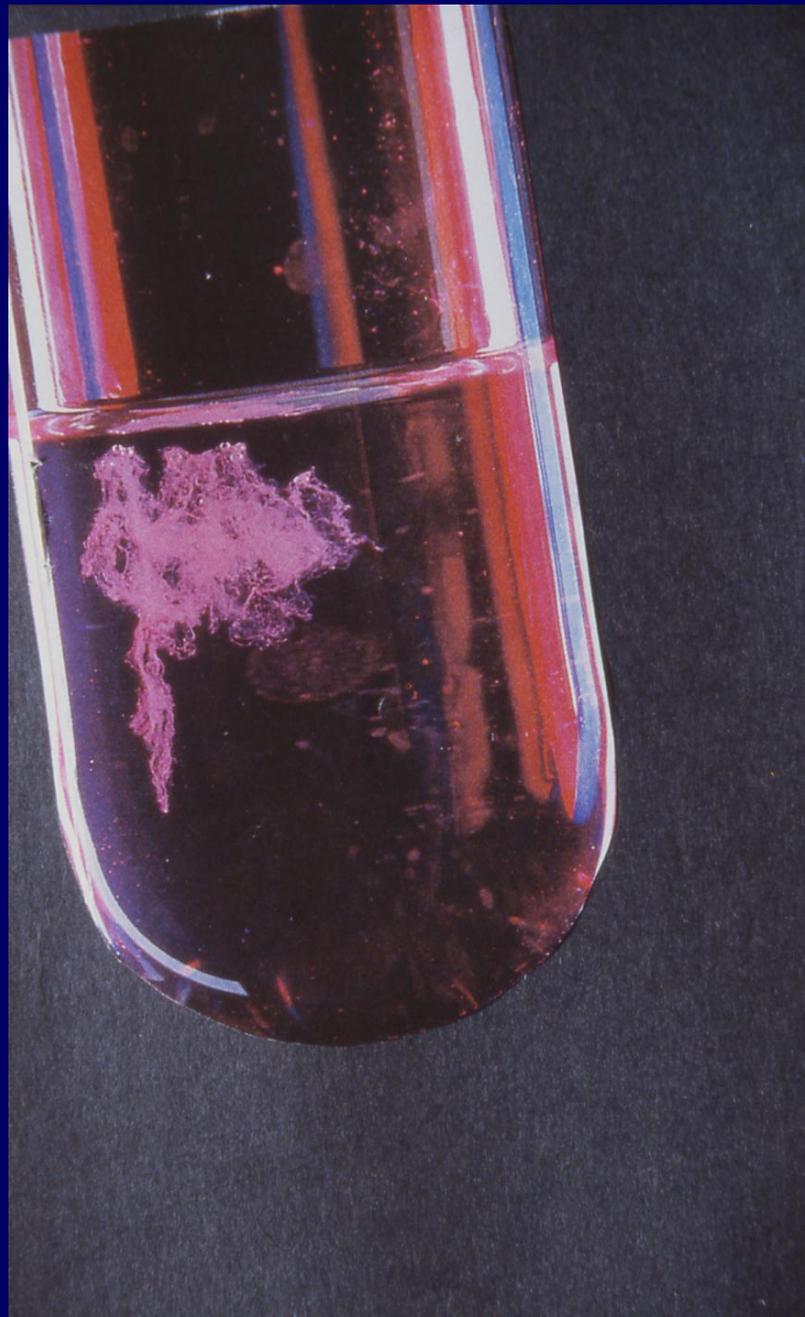
Organes-cibles

Glucocorticoïdes, prolactine, etc ...

Organes-cibles

SYSTÈME IMMUNITAIRE

SYSTÈME OPIOÏDE



facteurs de transcription

ADN

Messages écrits avec 4 lettres : A, T, G, C.

répression

activation

Transcription

transcrits avec 4 lettres : A, U, G, C.

ARN messagers

Traduction

Code de 3 lettres

Langage avec 20 lettres

Les acides aminés

PROTÉINES

expression

Post-traduction

localisation

forme quaternaire

*glycosylation,
sulfatation,
phosphorylation...*

le nombre des gènes humains est grand mais n'est pas infini

**le nombre des gènes allèles pour un gène est plus ou moins grand
mais pas infini**

**par exemple le gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance
regulator) en 7q31, avec 27 exons, 250 000 paires de bases,
1 480 acides aminés,
plus de 1 000 variants:**

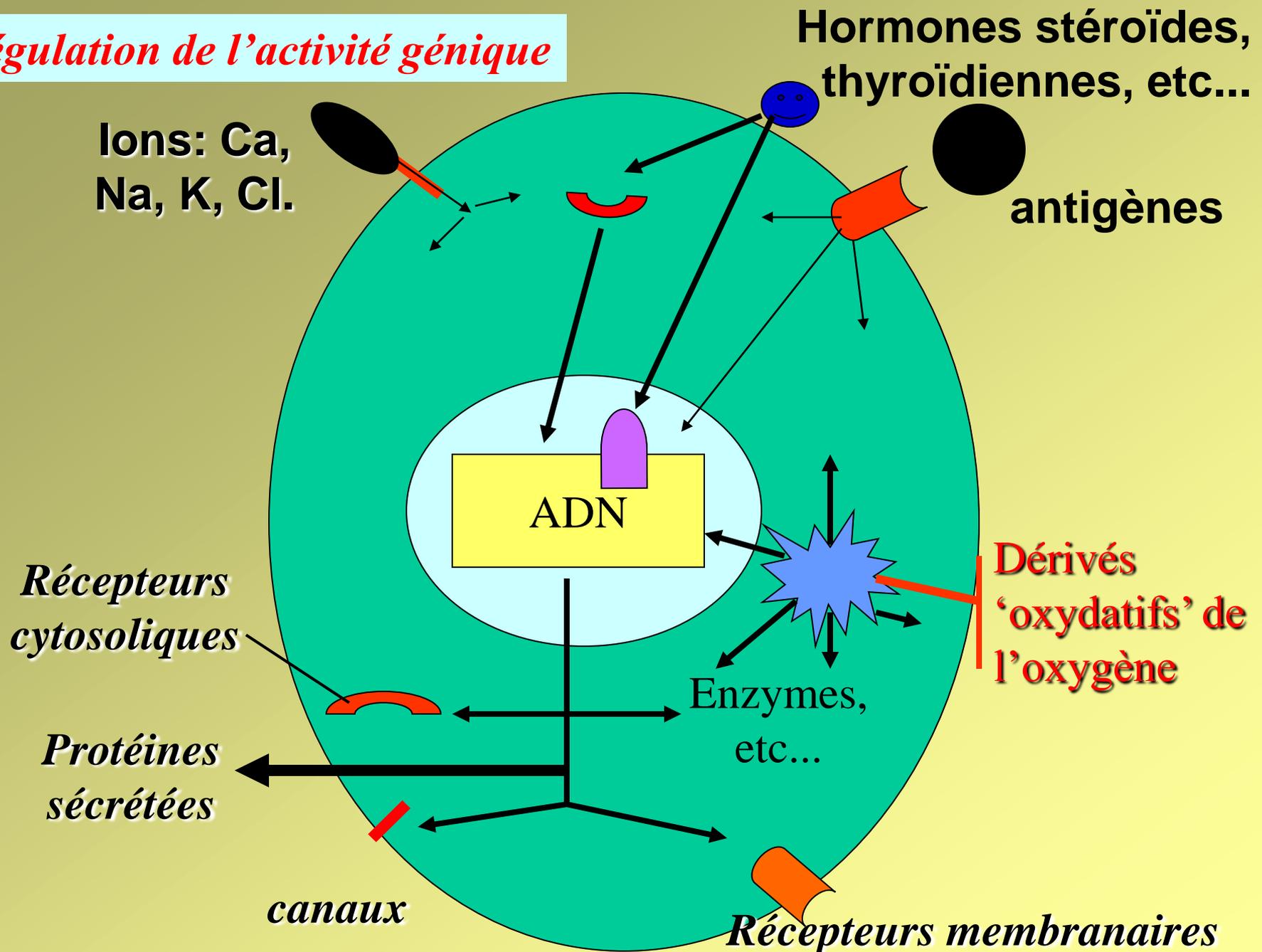
**près de 500 variants délétères en France sont responsables de différentes
formes phénotypiques c'est-à-dire cliniques de mucoviscidose**

par contre le nombre des combinaisons géniques est infini

mais les SÉLECTIONS : naturelle, etc....

ne retiennent que les plus APTES

Régulation de l'activité génique



Les enzymes et les gènes du métabolisme des xénobiotiques

➤ Phase I: fonctionnalisation

hydroxylases=monooxydases: les cytochromes P450 ont aussi la possibilité de désamination, désulfuration, déshalogénisation, etc...

hydrolases: exe: les estérases

inductibilité des gènes et ses conséquences

CYP3A4: statines – jus de pamplemousse inhibe

CYP2E1: composés aromatiques de la cigarette – éthanol stimule

➤ Phase II: conjugaison: transférases: acide glucuronique, SO₄, glutathion, méthyl, acétyl.

neutralise - hydrophilise

Isoniazide: acétyleur lent, rapide.

➤ Phase III: élimination cellulaire

MDR (Multi Drug Resistant: la glycoprotéine P et le gène mdr1

les 6 isoformes **MRP** (multidrug related protein): transport transmembranaire

MRL (lung)

➤ Phase IV: réabsorption

La cellule stressée

Facteurs : externes, internes.

Physiques: température, pression, tension, rayonnements, etc...

Chimiques : hypoxie, radicaux libres, etc...

Physico-chimiques : ph, viscosité, etc...

Biologiques : virus, bactéries, etc...

Modifications structurelles

Du contenu cellulaire :

Noyau, mitochondries, peroxysomes, reticulum endoplasmique, membrane plasmique, protéines, lipides, glucides, ADN, etc...

Modifications fonctionnelles

des enzymes, protéines, gènes,
etc...



***LÉSIONS
FONCTIONNELLES***

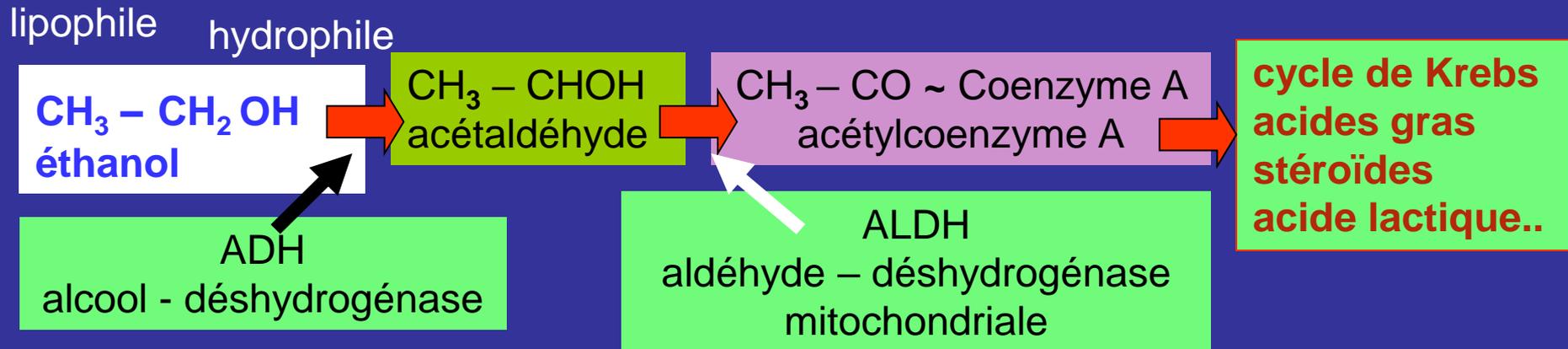


***LÉSIONS
STRUCTURELLES***

ALCOOL ÉTHYLIQUE

N'existe pas normalement dans notre organisme

La Drosophile ou Mouche à vinaigre n'est jamais saoule et pourtant elle boit beaucoup d'alcool éthylique !!!!!



➤ ADH: gène non modulable, actif dans le foie (1,6gr/kg/24h): la muqueuse gastrique: perte d'un H qui se fixe sur NAD (nicotinamide adénine dinucléotide)

Drosophile: ADH = 1/100 de son poids: 2 allèles: 1et 2: mouches 11/12/22 : 12 ont une activité enzymatique la plus intense

➤ Système microsomial hépatique inductible (MEOS): perte d'un H qui se fixe sur de l'O₂ pour former H₂O: monooxygénase à cytochrome P450 gène CYP2A1

acétaldéhyde disponible pour se combiner avec protéines, ac.nucléiques, etc...

éthanol et les membranes neurales du système nerveux central

Disulfirame (ESPERAL..) inhibiteur de l'acétaldéhyde déshydrogénase

Réaction chimique explosive



*Transformations biologiques :
mitochondriales ou chloroplastiques*

Avec transferts d'électrons, de protons H^+

Avec synthèse de liaisons phosphoryles riches en énergie : ATP

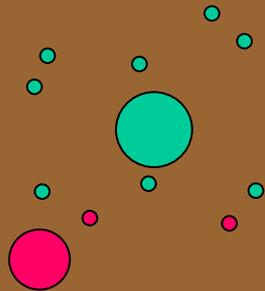


ATP

Un radical libre est une espèce chimique avec un électron célibataire



ionisation

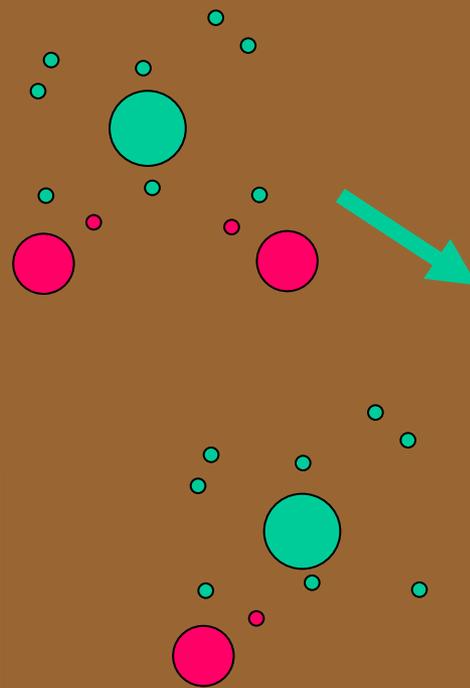


anion OH⁻

*cation H⁺
= proton*

Un oxydant est un capteur d'électron(s) fourni(s) par un donneur d'électron(s)

*décomposition
radiculaire*



Radical libre OH*

7 électrons → 8 électrons

Très oxydant

Très réactif

Radical libre H*

1 électron → 2 électrons

Très oxydant

Très réactif



O₂ moléculaire: *il possède deux électrons non appariés*

Le radical libre hydroxyle OH *



Ce radical peut se fixer sur les protéines, les lipides, les acides nucléiques, etc...

L'anion superoxyde O₂ *



Réaction spontanée ou action de la superoxydedismutase:



La peroxydation des lipides (rancissement):



Stress "oxydatif" cellulaire

Respiration = transport d'électrons vers l'oxygène

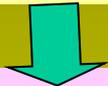
Fuites d'électrons



Radicaux libres oxydants ou DRO
(dérivés réactifs de l'oxygène)



Oxydation de macromolécules : exe :



Protéines de transcription des gènes (cystéine) :

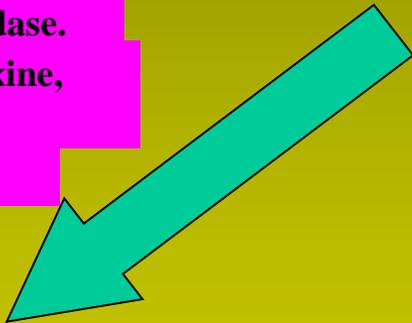


Anti-oxydants

Enzymes : SDO, catalase, glutathion-peroxydase.

Protéines : thiorédoxine, glutathion.

Autres : vita C, E.



ADN

lésions

mutations

réparation

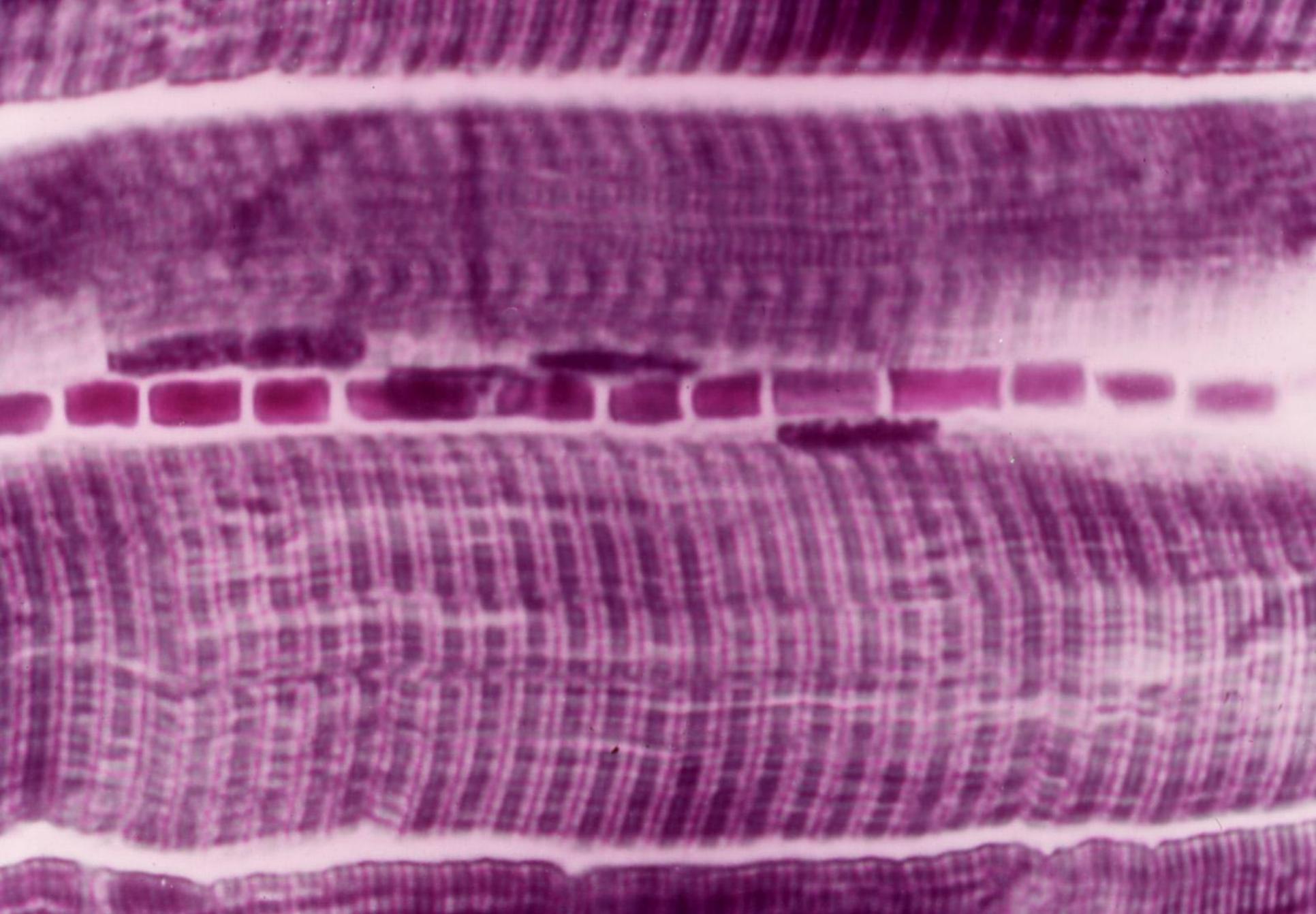
activées

HSF, Hox, Are,
NF-kB, AP-....,
etc...

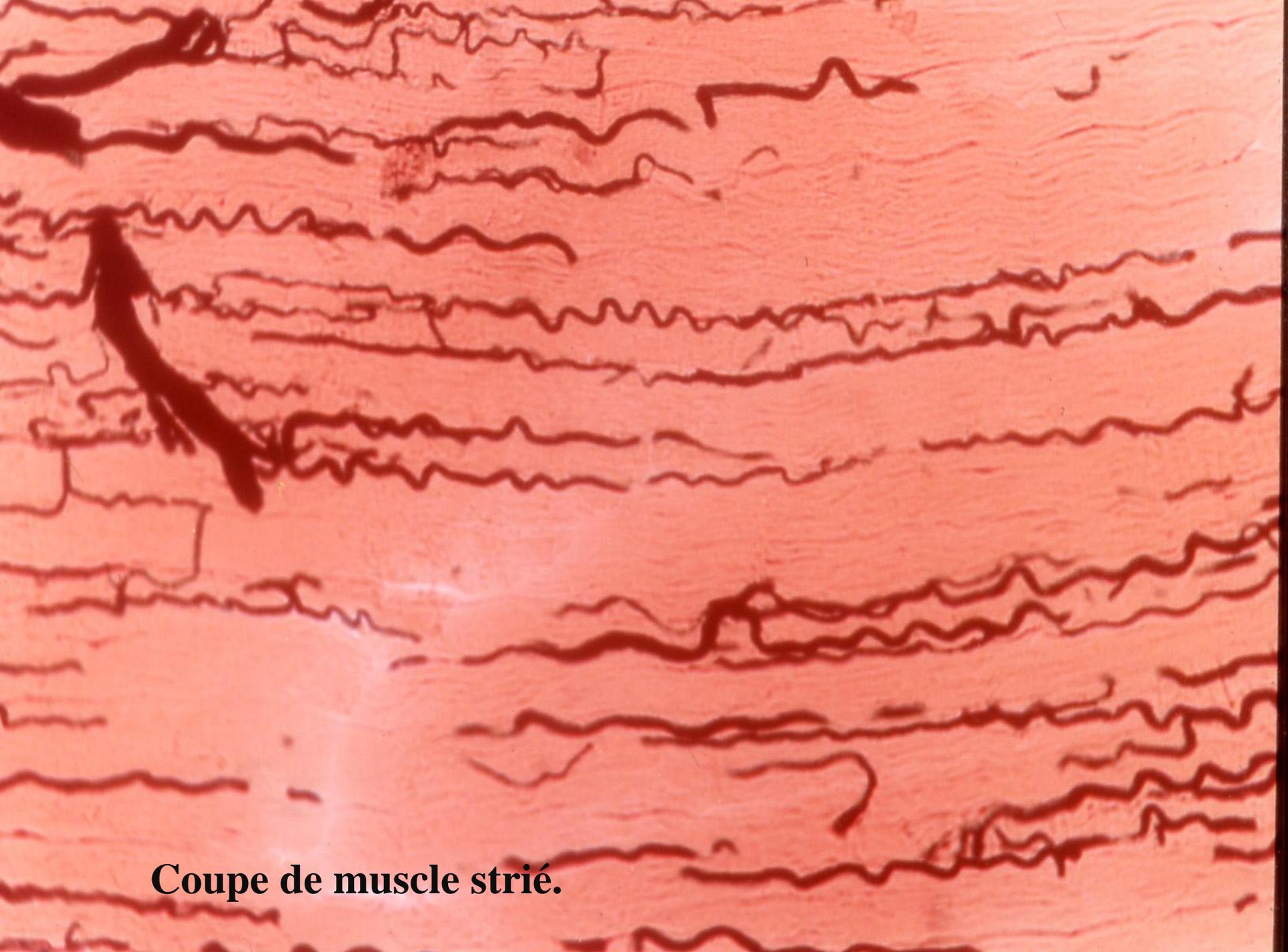
inhibées

p53 , récepteurs de
glucocorticoïdes,
oestrogènes, etc...

toxiques



Coupe de muscle strié.

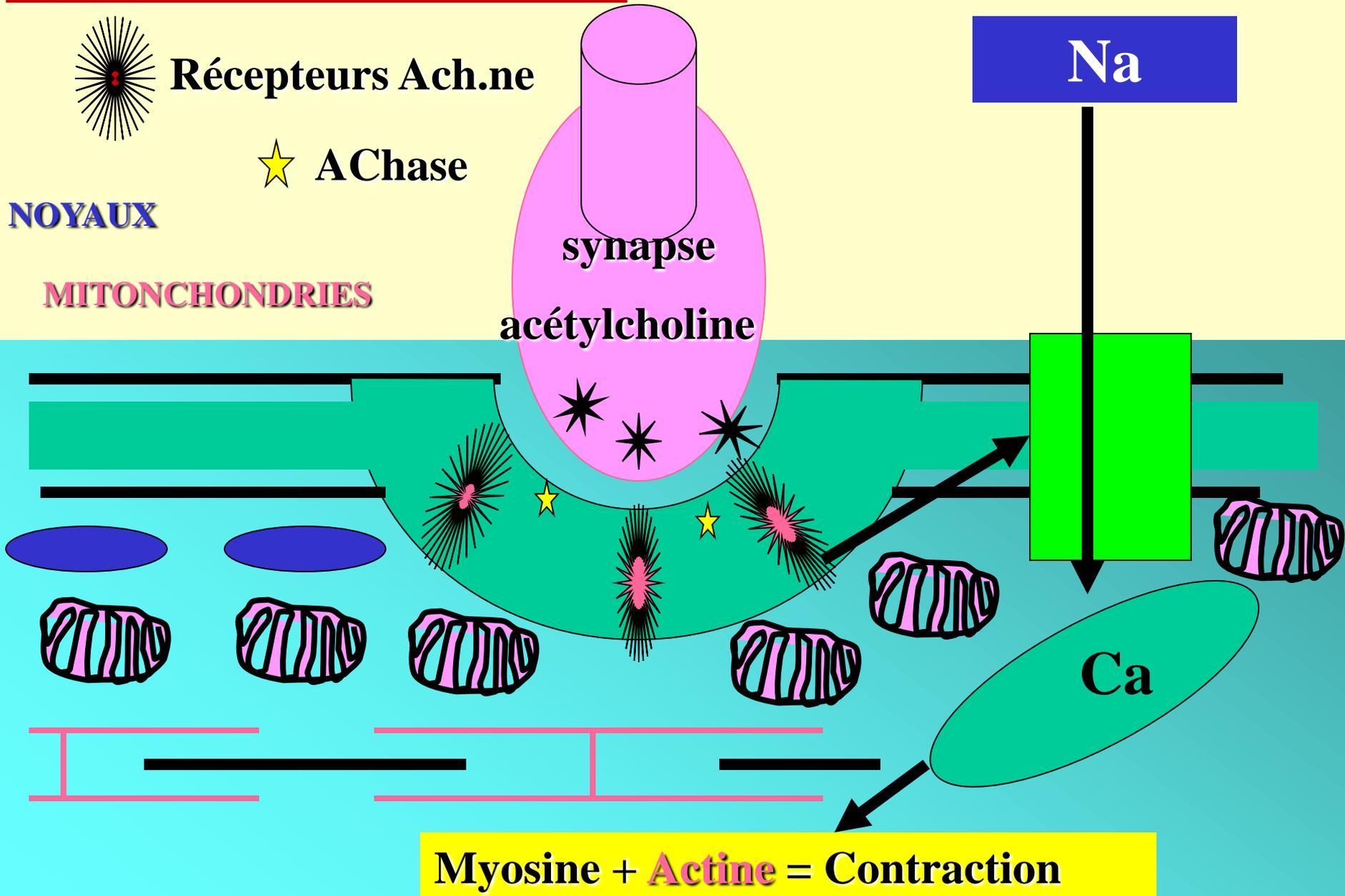


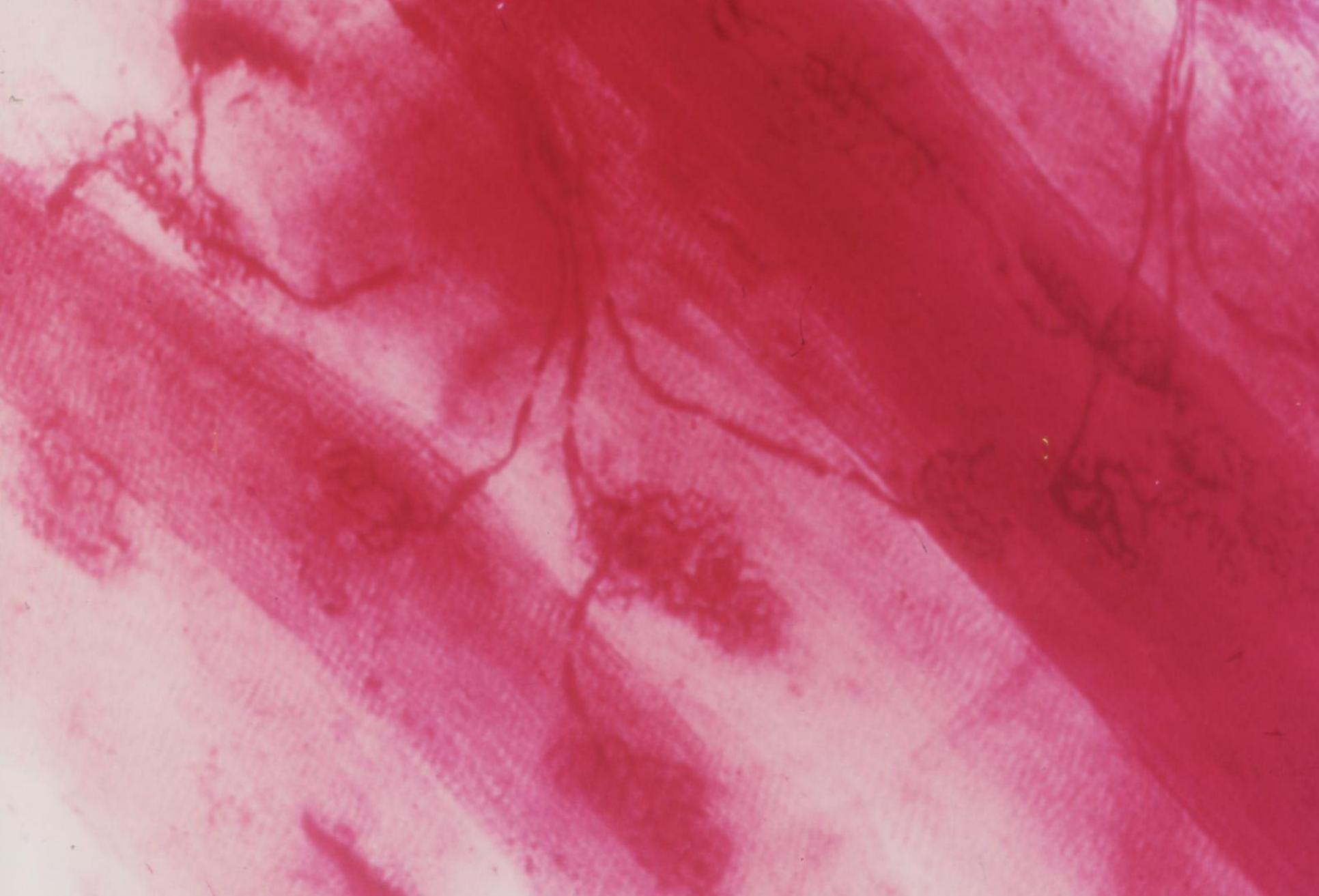
Coupe de muscle strié.



Coupe de muscle strié et tendon.

Synapse neuro-musculaire





Coupe de muscle strié, mise en évidence des fibres nerveuses.

Les fibres musculaires squelettiques.

Type I : rouge (myoglobine)

lente et résistante à la fatigue

Riche en mitochondries

Glycolyse aérobie

Gouttelettes lipidiques

**Course de
fond**

Type II A : rouge,

Rapide et résistante

Glycolyse aérobie et anaérobie

Sprint

Type II B : blanche

très rapide et peu résistante

Glycolyse anaérobie : acide lactique

Exercice musculaire athlétique = stress de l'organisme

Stress mécanique

Stress "oxydatif"

Système immunitaire perturbé (3 à 72 h): exe: IgA salivaires

Antioxydants : glutathion, SOD, catalase,...

T°centrale, DOS, ...

HSP (heat shock proteins)

Stress hormonal

*Cortisol, catécholamines,
prolactine, gonadostimulines...*

Stress psychologique

***Conclusions: réponse variable selon individu,
nécessité d'un dopage "réparateur"...***

Fibre musculaire

Selon stress

Transformations par modifications qualitatives et /ou quantitatives de l'expression des gènes

Nécrose:
rhabdomyolyse

hypotrophie

hypertrophie

Apoptose

hyperactivité ciblée

Ski de fond (aérobie): 95 %, lit capillaire, mitochondries, enzymes...

Fibre II B(x) :
blanche, rapide

Fibre II A:
rouge, rapide

Fibre I: rouge, lente

Innervation inversée - fréquence de stimulation

Musculation, sprint : hypertrophie et hyperplasie

Stress hypoxique

‘marins’ : 2 mois à 5 000 m

Sarcopénie : 25 % - mitochondries ↘ - gouttelettes lipidiques ↗

Sherpas (Tibet, Andes)

Lit capillaire comme ‘marins’

Muscles: 68 % type I (lente, résistante)

idem chez descendants depuis 2 générations en basse altitude.

Hypoxie : Exerc. Endurance: 30 mn, 5 x sem., 6 semaines

H I F (Hypoxie inductible factors)

Facteurs de transcription : action sur les gènes codant les transporteurs d'O²: érythropoïétine, VGE, myoglobine.

Action sur le transport glucidique.

Le muscle ne grossit pas

Le transport d'O² est facilité

Le lit capillaire est augmenté



Gène "Hal " porcin / gène " HMS-1 " humain / gène "Mstn" bovin et murin

porcin "culard"(1926) à Piétrain (Belgique): sélection, fréquentes pertes par crise cardiaque et viande "pisseuse"

1966 : trois porcs pleins frères: **accident anesthésique à l'halothane**

Intérêt économique: maintenir le gène récessif dans l'élevage, car les hétérozygotes sont "culards" avec une viande bonne à la cuisson

Mutations du gène à **caractère récessif** d'un récepteur calcique réticulaire sensible à la **Ryanodine** (et à d'autres substances) situé sur le chromosome 6

Humain: hyperthermie maligne anesthésique à l'éther (1929)

1989: clonage du gène à **caractère dominant** (RyR 1) d'un récepteur calcique réticulaire sensible à la **Ryanodine** (et à d'autres substances) situé sur le chromosome 19 et analyse des mutations responsables d'hyperthermie maligne anesthésique(HMS-1). Cinq autres gènes concernant d'autres récepteurs sont aussi responsables de cet accident anesthésique (contractures musculaires, hyperthermie, etc...)

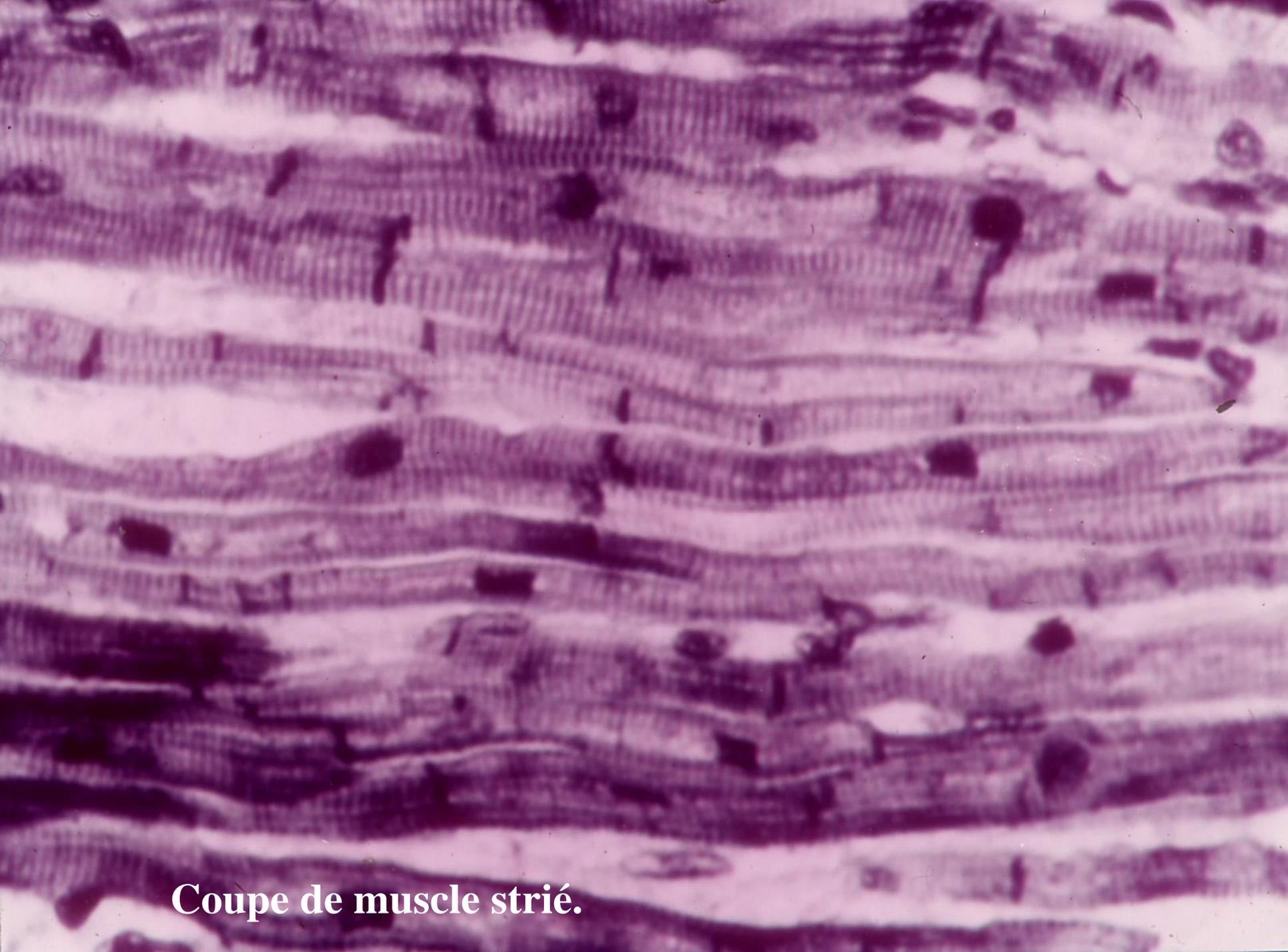
Murin: souris "culard": inactivation du gène de la **Myostatine** (Mstn): protéine GDF8 (growth differentiation factor) membre de la superfamille du TGFbeta (transforming growth factor)

Bovin "culard": mutations par inactivation du gène de la **Myostatine** (Mstn) à caractère dominant mais pénétrance incomplète de la myostatine: bovin Blanc Bleu Belge: mâle culard INRA95

Conclusions

Les analogies et les différences d'expression entre espèces

Le phénotype "culard" est-il un critère de résistance aux Stress ???



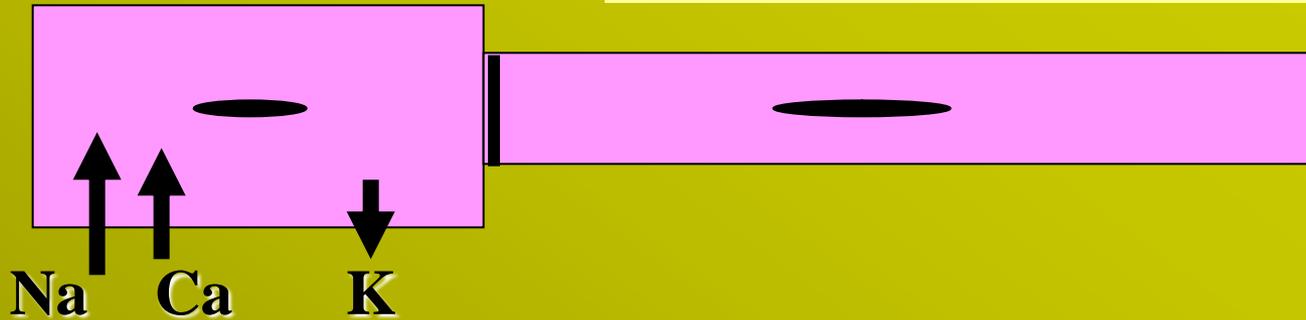
Coupe de muscle strié.

Les canaux...



Stress - Cœur.

Contraction - Conduction



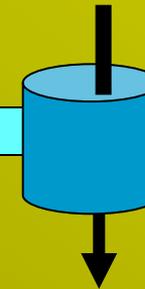
Stress adrénérgique

tachycardie

Courant sodique persistant



Récepteur bêta adrénérgique



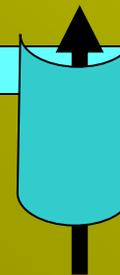
Stress cholinérgique = vagal

bradycardie

Canal potassique persistant



Récepteur muscarinique de l'Acétylcholine

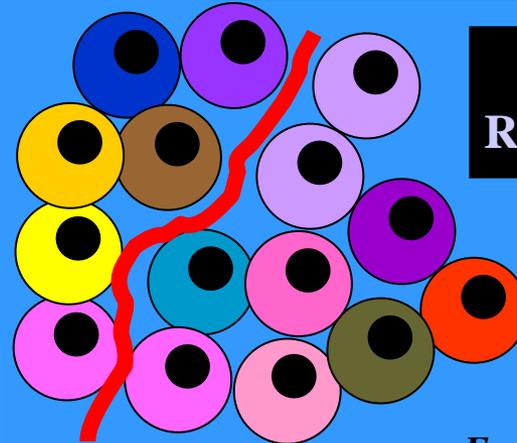
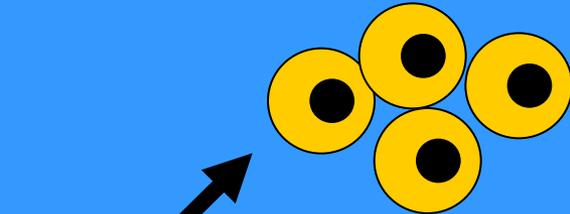


Syncope - mort : 1 000 morts / an

Clone initial uni génomique



Population multi génomique



Stress de la Radio Chimiothérapie

SÉLECTION

Exe: mutation d'un gène cible (DHFR); amplification d'un gène préexistant (DHFR-MDR1-Enzyme de réparation de l'ADN); Variation des antigènes de surface; etc..

Cellule cancéreuse

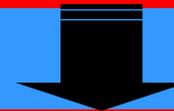
Mutation génique ou chromosomique



Cellule normale ou prédisposée

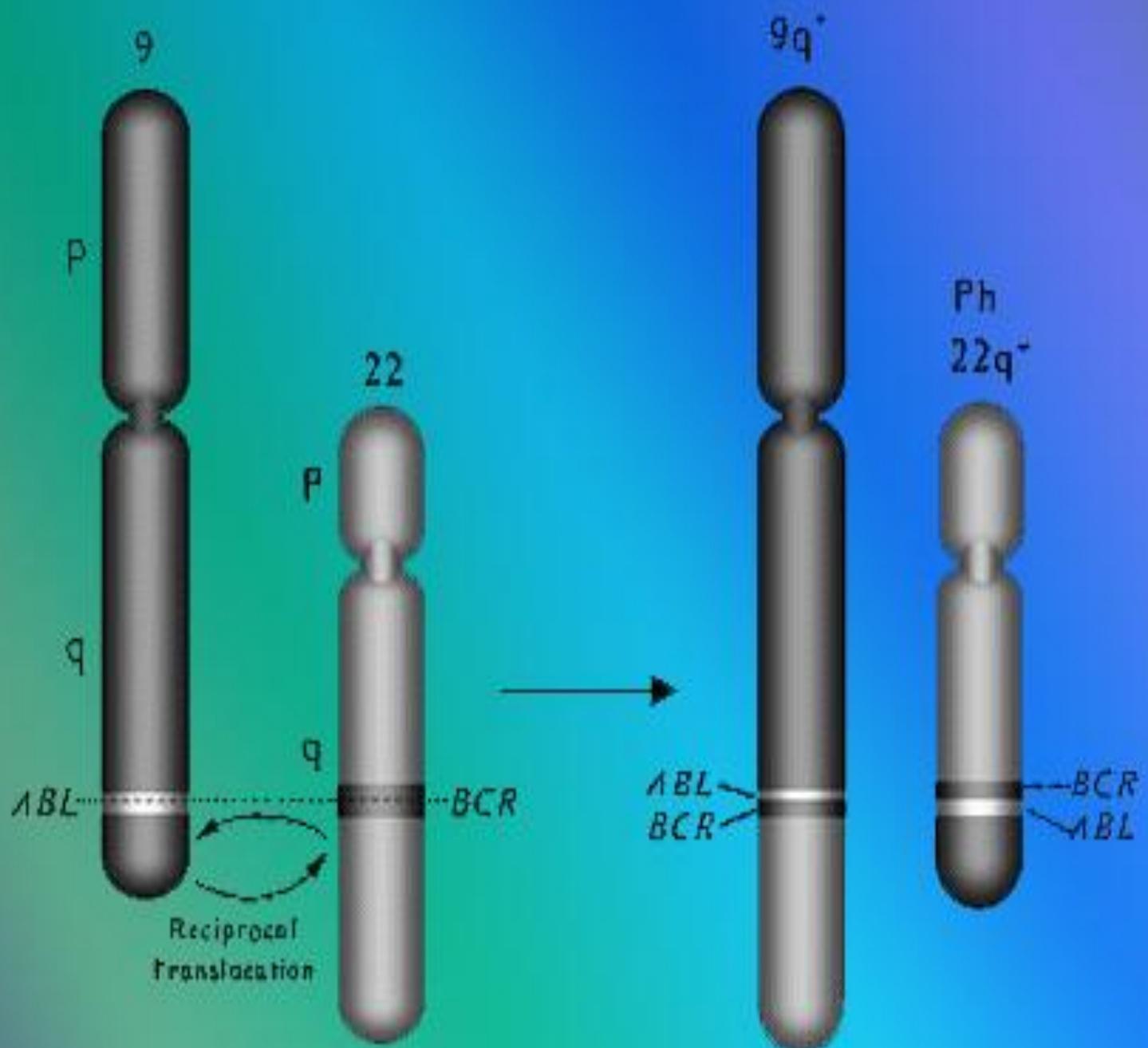
Clone uni génomique

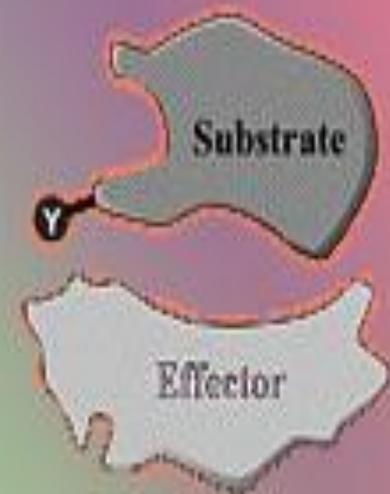
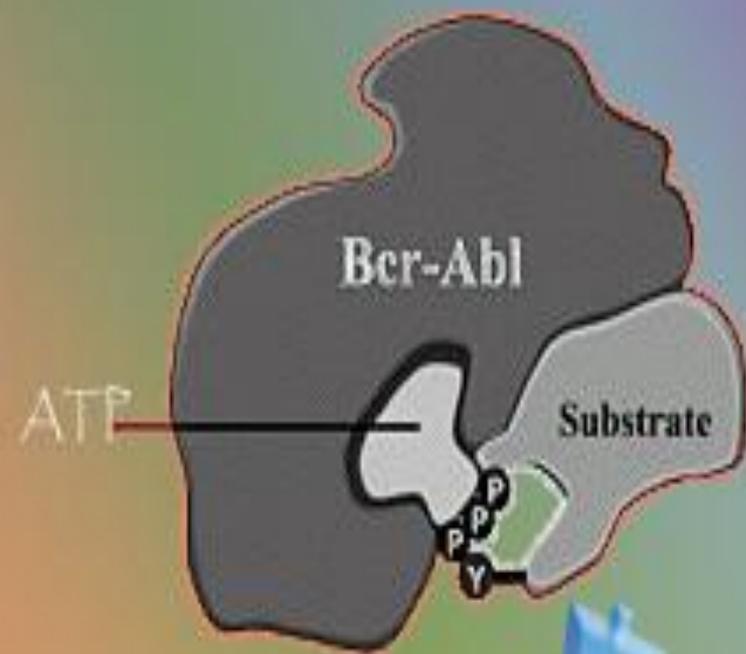
Nouvelle population



Caryotype de LMC
(*Leucémie Myéloïde
Chronique*)







MDR 1 (multidrug resistance)

Glycoprotéine P-170: P-gp (P=perméabilité)
m RNA: 4 h de 1/2 vie
protéine transmembranaire: 16 h
source d'énergie: l'ATP

Le gène en 7q21.1

substrats variés: substances naturelles, synthétiques lipophiles

chimiorésistance spontanée ou acquise

Amplification du gène:
chromosome-minute,
etc...

Surexpression du gène

Glycoprotéine à
durée de vie plus
longue

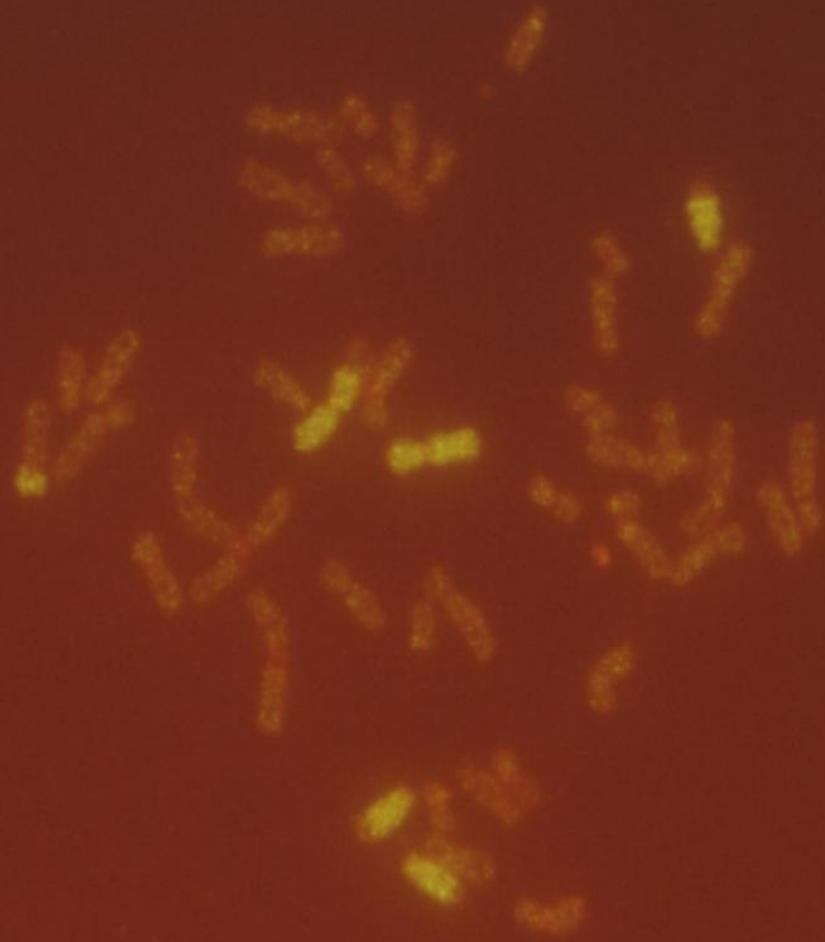
Inhibition de la P-gp

Anticorps monoclonal

Vérapamil (Isoptine)(inhibiteur des
canaux calciques), cyclosporine

Transgénèse du
gène dans les
cellules
hématopoïétiques
normales pour les
protéger lors d'une
chimiothérapie

amplification du chromosome 7 dans une tumeur rénale



Stress de l'attente, la fatigue de l'action, le choc de l'action

Le trac, la peur, l'angoisse...

Troubles précoces de l'action

15 % troubles patents

70 % calmes

15 % "sang-froid" mais sidération émotionnelle

Manifestations organiques

***Tremblements,
sueurs, etc...***

Manifestations comportementales

***Fuite, paralysie, vigilance diminuée,
bavardage, gestes imprécis, inutiles,
etc...***

Troubles tardifs

Culpabilisation...SPT...

SELECTION ? Qui, comment ?

Plasticité de la réponse aux stress.

provisoire

définitive

acquise

constitutionnelle

Exemples d'hypo-réactivité :

La lactation : Action de la prolactine

**Handling quotidien
(15 mn)**

Augmentation du nombre des récepteurs des glucocorticoïdes dans le système limbique.

Exemples d'hyper-réactivité :

Séparation mère/n-né : 24 h

Associations de stress :

Pyridostigmine et stress

L'entraînement

Aquisition d'automatismes

Concentration / relaxation mentale

Amélioration de la coordination

“ Stressométrie ”

Évaluation qualitative, quantitative du facteur stressant :

Exe : tabac, jogging, marathon, infection, agression, attente et combat, traumatisme (physique, psychologique) etc...

Évaluation de la réponse adaptative :

D'un organisme :

Paramètres cliniques : t°, lésions organiques....

Paramètres biologiques : hormones, anticorps, etc...

Autres paramètres....

Analyse des modifications structurales

D'une cellule :

Analyse des composants organiques

Analyse fonctionnelle

Capacités évolutives: exe : cancérisation

Les traitements du Stress

*Supprimer la
cause et traiter les
effets*

*Selon la nature du stress, du stressé, selon la
phase, selon les réactions du groupe, selon les
réactions individuelles, etc...*

Priorité du Soi Biologique

Approche du Moi Mental par le biais du Soi Biologique

Importance de la formation, de l'expérience, de l'état du « déstresseur »

Place du débriefing

Le débriefing n'est pas une psychothérapie

Victimes isolées, en groupe

Sauveteurs, décideurs

Il permet une prise de conscience de la normalité des émotions et des comportements de stress

Qui ? 1 à 2 animateurs + victimes ou sauveteurs (1 à 20)

Quand ? dans les 24 à 72 heures

Durée ? de 1 à 3 heures

Quoi ?

1) Expliquer les raisons et le but de la réunion 2) analyser la chronologie de l'événement, cela permet d'initier la séance 3) éviter de dédramatiser l'événement 4) encourager et inviter chacun à préciser: -que faisiez-vous avant, pendant, après? -les émotions ressenties, avant, pendant, après -les pensées, avant, pendant, après (ceci permet les comparaisons) 5) respecter le silence de certains, proposer un entretien particulier 6) laisser s'exprimer la culpabilité, même sans faute objective 7) demander les projets, avant, après 8) repérer les comportements 9) écouter chacun et noter les réponses 10) enregistrer les besoins urgents

Fin

Discuter d'une autre réunion, proposer des entretiens individuels, orienter vers consultations, etc...

*Chacun de nous a, au départ, un stock et des combinaisons particulières de gènes responsables de notre **Unique Soi Biologique**.*

*Les expressions de ce stock et de ces combinaisons géniques, sous l'influence de l'environnement et de sa cohorte de stress, perpétuent et modèlent notre **Soi Biologique** et notre **Moi Mental**.*

*Cet environnement, ces stress font que la même "cellule - ancêtre", avec le même ADN peut devenir :
Utile comme l'œil ou la dent
Protectrice dans le système immunitaire
Destructrice par la cancérisation.*

C'est pourquoi nos gènes doivent être considérés comme des moyens mis à notre disposition pour parcourir la Route de notre Vie où abondent tournants, nids de poule; pour cela il faut veiller à les utiliser tous et ainsi éviter d'être stoppés dans notre course par l'usure rapide de l'un d'eux.

Conclusions générales.

C'est sur nos gènes que les stress agissent.

C'est avec nos gènes que nous réagissons aux stress.

Aux stress du Labeur n'ajoutons pas les stress du Loisir.

Préparation du combattant aux stress :

- évaluation préventive des capacités de réponses

- entraînement adapté aux missions ,

aux capacités de réponses

et continu pour aider la mémorisation de la réponse.

Conclusions pratiques

Se mouvoir

sans arrêt

mais sans agitation

et sans habitudes