**LES BASES NEUROENDOCRINES DU STRESS:**

**du combat ou la fuite, au Syndrome de Cushing.**

*Dr H Valdes-Socin. Chef de Clinique. Service d’Endocrinologie CHU de Liège.*

*Conférence ASMA 3 mars 2014,*

*Salle de Conférences de l’Ulg.*

Les bases neurophysiologiques du stress ont été décrites au début du 20éme siècle. Walter Cannon, physiologiste américain, observe chez les animaux les réactions physiologiques provoquées par certaines émotions comme la peur ou la colère. En 1897, à partir de ses expériences utilisant les rayons X, il découvre que les ondes peristaltiques de l’estomac des animaux effrayés cessent brusquement. Dès 1911, il établit que sous effet de la peur, il y a une stimulation des glandes médullosurrénales. En 1915, il décrit les deux réponses possibles à un stress comme le combat ou la fuite (« *Fight or Flight* »). Il utilise aussi le mot homéostasie pour expliquer qu’un organisme sollicité par certaines contraintes extérieures tend à produire des réponses adaptatives et garantir la stabilité de son milieu intérieur. Dans les années trente, Hans Selye, au Canada, popularise le concept de stress biologique et décrit la classique triade : élargissement des glandes surrénales, ulcères gastro-intestinales, et atrophie du thymus et des ganglions lymphatiques (1,2).

Hans Selye est un médecin d’origine hongrois, spécialiste en endocrinologie et chercheur à l’Université Mac Gill de Montréal, au Canada. Selye va faire du stress un concept majeur à la fois en médecine et en psychologie. Dès 1936, il décrit une série de réactions biologiques et physiologiques survenant sous l’effet de divers facteurs de stress. Il relève l’importance de l’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraînant la sécrétion de cortisol et l’activation du système nerveux sympathique. Ces réactions provoquent à leur tour la stimulation de la médullosurrénale , responsable d’une sécrétion d’adrénaline et de multiples réactions viscérales. Selye conclut alors que toutes ces manifestations hormonales et neurologiques sont des indices objectifs de la réponse du corps au stress. Il définit le stress comme « la réponse non spécifique de l’organisme à toute demande d’adaptation qui lui est faite ». En 1946, Hans Selye décrit de façon globale les réactions de l’organisme au stress sous le terme de « syndrome général d’adaptation ». Il distingue alors trois phases distinctes : la phase d’alarme ou phase de choc, la phase de résistance et la phase d’épuisement. En 1974, afin de ne pas donner au stress un sens univoque, Selye distingue « l’eustress », qui s’accompagne d’agrément et de bien-être, et le « distress », désagréable, insupportable (3,4). Ce dernier se traduit souvent par un sentiment de détresse. La psychologie s’intéresse essentiellement au « distress » qui, par ses effets négatifs, a des répercussions sur la santé : elle sera développée après cet exposé par le Dr Laigle et Monsieur Devoitille au cours de leurs présentations respectives.

La réaction physiologique au stress se traduit en deux temps : une réponse très rapide et une réponse retardée. La première phase de la réponse au stress est considérée comme la « réaction d'alarme » ou la réponse de "combat ou fuite". Cette première réaction implique l'activation rapide du système nerveux autonome (SNA) avec la libération d'adrénaline et noradrénaline par la médullosurrénale. Les hormones catécolaminergiques augmentent rapidement le métabolisme basal, la pression artérielle et la respiration. Le flux sanguin se dirige vers les organes vitaux tels que le cœur et les muscles squelettiques pour assurer la réponse du « combat ou la fuite ». Par la suite, c’est l'axe hypothalamo-hypophyso–adrenal (HPA) qui s’active. Cette deuxième réponse, retardée par rapport à la première, dépend des hormones glucocorticoïdes (il s’agit du cortisol chez les humains). Le cortisol agit dans les cellules à partir de régulateurs transcriptionels et de gènes glucocorticoïdes-dépendants. Les glucocorticoïdes possèdent aussi une action non génomique via des récepteurs de membrane cellulaire. En outre, l’activation du HPA s’associe à des effets immédiats sur l’axe gonadique, le tissu adipeux, le système immun (5-6)

Un exemple en pathologie humaine d’hyper activation du HPA est le syndrome de Cushing. Les patients présentent les stigmates de l’imprégnation cortisolique, à savoir obésité, hypertension artérielle, obésité tronculaire, vergetures pourpres, hématomes et fragilité vasculaire, etc. Le clinicien doit pouvoir distinguer la maladie de Cushing, produite par un adénome corticotrope (sécréteur d’hormone ACTH), des autres causes d’hypercorticisme ACTH et non ACTH dépendants que nous allons développer au cours de cette conférence (7,8). Les différents diagnostiques différentiels pourront aboutir à une prise en charge spécifique. Le syndrome de Cushing relativement peu fréquent (en dehors de l’hypercorticisme iatrogène) doit lui aussi être différencié du pseudoCushing, c’est-à-dire toutes les conditions qui peuvent faire élever modérément la sécrétion du cortisol (obésité morbide, dépression, alcoolisme, psychose, traitement antirétroviral dans le SIDA, par exemple) (9-14).

Dans la dernière partie de cette conférence nous allons aborder des situations portant atteinte à l’intégrité de l’axe HPA et les autres axes hypophysaires. Il s’agit de l’hypopituitarisme post traumatique (ou TBI en anglais pour « *traumatic brain injury »*) et du travail de nuit. La prévalence du TBI n’est pas connue avec certitude en Belgique : nous l’estimons à 30 000 nouveaux cas par an tenant compte des traumatismes craniens sévères suite à des accidents de roulage et les accidents de travail. Un sur dix patients avec TBI pourra présenter, après un an de l’accident, un certain degré d’hypopituitarisme (15). L’hypopituitarisme se traduit chez la personne accidentée par différents symptômes à type de fatigue, dépression, perte de libido, impuissance, troubles de règles, prise pondérale, attribués à tort aux conséquences neurologiques et psychologiques de l’accident. En outre, l’hypopituitarisme se traduit par une incapacité à faire face au différent évènement stressants de la vie (professionnels, fièvre, infections, chirurgie). Nous revisitons la littérature sur le sujet et soulignons que la suspicion clinique associée à l’exploration endocrinienne, sont essentielles pour mettre en évidence l’hypopituitarisme post traumatique. Les conséquences neuroendocriniennes du travail de nuit commencent seulement maintenant à être étudiés. La modification des cycles circadiens et de l’alternance jour-nuit modifient notamment l’activation de l’axe HPA et des niveaux circulants de cortisol , melatonin, hormone de croissance , prolactine et TSH. Certaines études suggèrent que ces modifications hormonales sont susceptibles de produire une altération de la glucorégulation et s’accompagnent d’une insulinorésostance chez les travailleurs de nuit lorsuqe comparés aux contrôles. Les conséquences de ces différents facteurs de risque sur la morbidite cardiovasculaire seront discutées (16).

**Références**

1-Cannon WB. The Way of an Investigator:A Scientist’s Experiences inMedical Research. New York, NY:W.W. Norton; 1945:130–145.

2-Cannon WB. The role of emotionsin disease. Ann Intern Med.1936;9:1453–1465.

3-Selye H: A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature 138:32, 1936

4-Selye H: Stress in Health and Disease. Boston, Butterworths, 1976

5- PJ. Lucassen, J Pruessner, N Sousa, Osborne F. X. Almeida, A Me Van Dam, G Rajkowska, DF. Swaab, and B Czéh. Neuropathology of stress Acta Neuropathol. 2014; 127: 109–135.

6-N Paul J. Lucassen,corresponding author Jens Pruessner, Nuno Sousa, Osborne F. X. Almeida, Anne Marie Van Dam, Grazyna Rajkowska, Dick F. Swaab, and Boldizsár Czéheuropathology of stress Acta Neuropathol. 2014; 127: 109–135. Published online 2013 December 8. doi: 10.1007/s00401-013-1223-

7-Beckers A, Valdés-Socin H, Betea D, Stevenaert A. Diagnostic différentiel et traitement dans la maladie de Cushing. Annales de Neurochirurgie (Paris) 2002 48 : 163-167.

8-Valdés-Socin H, Bataille Y, Meurisse N, Flandroy P, Stevenaert A et Beckers A. Le cathétérisme bilatéral des sinus pétreux avec dosages multihormonaux dans la maladie de Cushing : corrélations radiologiques, chirurgicales et pathologiques. Annales d’Endocrinologie (Paris) 2002 2002 Feb;63(1):23-30.

9-Martin D, Valdés-Socin H, Beckers A, et Stevenaert A. Maladie de Cushing et adénome corticotrope- Fonctions antéhypophysaires avant et après microchirurgie transphenoidale. Annales de Neurochirurgie (Paris) 2002 ; 48 226-233

10-H Valdes-Socin, L Vroonen, P Robe, D Martin, A Beckers. Hypopituitarisme consécutive aux dommages cérébraux: le trauma crânien et l’hémorragie sous-arachnoïdienne mis en cause. Rev Med Liège 2009 ;64(9),457-464.

11-H Valdés-Socin, V Niarou, S Vandeva, L Bosquée, A Beckers. Syndromes paranéoplasiques endocriniens : diagnostic et prise en charge. Revue Médicale Suisse. Aout 2009 26;5(214):1668-74.

12-P Petrossians, N Ronci, H Valdés Socin, A Kalife, A Stevenaert, B Bloch, A Tabarin and A Beckers. ACTH silent adenoma shrinking under cabergoline. Eur J Endocrinol. 2001 Jan;144(1):51-7.

13-Vallette-Kasic S, Dufour H, Mugnier M, Trouillas J, Valdés Socin H, Caron P, Morange S, Girard N, Grisoli F, Jaquet P, Brue T. Markers of tumor invasion are major predictive factors for the long-term outcome of corticotroph microadenomas treated by transsphenoidal adenomectomy. Eur J Endocrinol 2000 Dec;143(6):761-8

14-Beckers, H. Valdés-Socin, A. Stevenaert. Effets antitumoraux des agonistes dopaminergiques et des analogues de somatostatine. Médecine et thérapeutique Endocrinologie; vol. 1; n°2, octobre 1999; p.183-191

15- H Valdes-Socin, L Vroonen, P Robe, D Martin, A Beckers. Hypopituitarisme consécutive aux dommages cérébraux: le trauma crânien et l’hémorragie sous-arachnoïdienne mis en cause. Rev Med Liège 2009 ;64(9),457-464.

16- CJ. Morris, D Aeschbach, and FA Scheer Mol Cell Endocrinol. 2012 349(1): 91–104.