

VI^e Symposium nutrition « Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique »,
Brest, octobre 2005

Réponses neuroendocriniennes au stress et maladies métaboliques

Neuroendocrine answers to metabolic stress and diseases

Luc Tappy

Département de physiologie, université de Lausanne, 7, rue du Bugnon, 1005 Lausanne, Suisse

Résumé

Le stress s'accompagne d'une sécrétion de glucocorticoïdes et d'adrénaline. Séparément ou ensemble, ces hormones peuvent entraîner une résistance à l'insuline. De plus, une élévation chronique des glucocorticoïdes circulants pourrait favoriser le développement d'une obésité abdominale. Le stress s'accompagne également d'une activation du système nerveux sympathique qui peut conduire soit à une vasoconstriction et une résistance à l'insuline, comme lors de l'application du stimulus douloureux, soit à une vasodilatation et une augmentation de la sensibilité à l'insuline, comme lors de stress mental. Chez l'obèse cependant, l'effet vasodilatateur du stress mental est aboli, vraisemblablement en raison d'une dysfonction endothéliale. Les relations entre stress et maladies métaboliques restent mal connues, mais méritent d'être étudiées. Il est possible qu'une exposition trop importante au stress ou une réponse de stress exagérée contribue à la pathogenèse des maladies métaboliques. De surcroît, l'effet délétère du stress pourrait être augmenté chez l'obèse.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mot clés : Glucocorticoïdes ; Système nerveux sympathique ; Obésité abdominale ; Insulinorésistance

1. Introduction

Toute situation mettant en péril l'homéostasie de l'organisme, comme une diminution de la pression artérielle ou du débit cardiaque, de la glycémie, un traumatisme sévère, ou encore une infection, entraîne une série de réponses neuroendocriniennes et métaboliques relativement stéréotypées. Ces mêmes réponses neuroendocriniennes peuvent être déclenchées par des phénomènes appartenant à la sphère psychique ou cognitive, comme la douleur, la peur, ou le stress mental [1,2].

Les éléments cardinaux des réponses au stress sont une activation du système nerveux sympathique et de la médullosurrénale et l'activation de l'axe hypothalamohypophysosurrénalien. Une activation du système nerveux sympathique conduit à une cardioaccélération et à une vasoconstriction dans les territoires splanchniques et cutanés associées à une vasodilatation dans les muscles squelettiques. Cela aboutit à une redistribution du débit sanguin au profit de l'appareil locomoteur [2].

La stimulation de la sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale et le cortisol par la corticosurrénale permet la mobilisation de substrats endogènes dans la circulation sanguine : glycogénolyse hépatique, stimulation de la néoglucogénèse hépatique, stimulation de la lipolyse du tissu adipeux permettant une mise à disposition de glucose et d'acides gras libres dans la circulation sanguine [3]. De manière coordonnée, les réponses métaboliques et hémodynamiques permettent de favoriser la perfusion et l'apport de substrats énergétiques aux muscles squelettiques, tout en préservant les besoins en oxygène et en substrats énergétiques du cerveau. L'ensemble de ces réactions permet d'assurer une fonction optimale du système locomoteur, muscles squelettiques en particulier, pour permettre une réaction de fuite ou de lutte.

Quoique relativement stéréotypée, il est maintenant bien documenté que l'activation du système nerveux sympathique par différents stimulus de stress, comme par exemple la douleur ou le stress mental, conduit à des réponses hémodynamiques différenciées, faisant intervenir probablement des structures cérébrales et des fibres sympathiques efférentes différentes et des neurotransmetteurs différents. Ainsi, un stimulus douloureux

Adresse e-mail : Luc.Tappy@unil.ch (L. Tappy).

s'accompagne principalement d'une vasoconstriction secondaire à l'activation de récepteurs alpha-adrénergiques sur les artérioles [4], cependant qu'un stress mental ou un stress d'immobilisation chez l'animal se traduit principalement par une vasodilatation musculaire secondaire à une activation des récepteurs bêta-adrénergiques [5,6].

2. Réponses neuroendocriniennes au stress et sensibilité à l'insuline

Les hormones sécrétées au cours du stress, à savoir l'adrénaline et les glucocorticoïdes, ont des effets majeurs sur le métabolisme des glucides et des lipides. Les glucocorticoïdes, administrés à moyen ou long terme, entraînent une résistance à l'insuline marquée, et une intolérance au glucose, voire un diabète sucré [3]. Des effets métaboliques sont en outre observés de manière très précoce après administration de glucocorticoïdes, avec, après quelques heures déjà, une altération de la tolérance au glucose [7]. Les mécanismes, non encore entièrement élucidés, sont probablement multiples, mais peuvent faire intervenir une diminution de la vasodilatation induite par l'insuline d'une part, d'une lipolyse accrue au niveau du tissu adipeux entraînant une élévation des acides gras libres circulants d'autre part et, enfin, une inhibition de la signalisation de l'insuline au niveau du muscle squelettique [8]. Outre une résistance musculaire à l'insuline, les glucocorticoïdes entraînent une résistance hépatique à l'insuline avec une augmentation de la production endogène de glucose qui devient moins facilement inhibée par l'insuline [9].

En administration aiguë, l'adrénaline entraîne une élévation de la glycémie secondaire à une stimulation de la production endogène de glucose ainsi qu'une résistance musculaire à l'insuline [10]. Ces effets persistent en administration chronique, ainsi qu'en témoigne la survenue fréquente d'anomalies de l'homéostasie glucidique dans les phéochromocytomes.

3. Stress et obésité

Il est connu de longue date qu'une obésité ou un excès pondéral peut se compliquer d'une résistance à l'insuline, parfois sévère [11]. L'association entre obésité et résistance à l'insuline relève cependant de mécanismes complexes, parmi lesquels interviennent une augmentation des acides gras libres circulants [12] et une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, interleukine 2, interleukine 6) [13]. Plus que la masse adipeuse totale, la quantité de tissu adipeux viscéral est étroitement associée à la sensibilité à l'insuline. Ainsi, pour un même excès de poids et de masse grasse, une obésité abdominale associée à une augmentation principalement du tissu adipeux viscéral s'accompagne d'une résistance à l'insuline beaucoup plus marquée [14]. L'environnement neuroendocrinien joue un rôle dans la répartition de la graisse corporelle. En particulier, les hormones sexuelles masculines favorisent le développement d'une obésité viscérale plutôt que sous-cutanée. Il en va de même des glucocorticoïdes qui favorisent le dépôt de tissu adipeux viscéral. En conséquence, l'hypothèse que le

stress pourrait conduire à une obésité viscérale grevée d'une résistance à l'insuline a été proposée depuis de nombreuses années [15,16]. Plus récemment, il a été observé que le stress mental stimule le déclenchement de réponses inflammatoires systémiques, ce qui pourrait aussi contribuer à la résistance à l'insuline [17].

4. Effets du système nerveux sympathique sur la sensibilité à l'insuline

S'il est unanimement admis que l'adrénaline et les glucocorticoïdes diminuent de manière aiguë et chronique la sensibilité à l'insuline, les effets d'une activation du système nerveux sympathique sont moins bien connus et restent plus controversés. Plusieurs études ont démontré qu'une activation sympathique induite par une diminution du retour veineux (garrot placé au niveau de la jambe, ou par l'application d'une pression négative à l'hémicorps inférieur) entraîne une diminution de la sensibilité à l'insuline chez le sujet sain [4,18]. Au contraire, une activation sympathique induite par un stress mental s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline [19,20]. Ces observations divergentes soulignent le fait que l'activité du système nerveux sympathique soit compartimentalisée et que les structures cérébrales et la nature des fibres sympathiques efférentes activées varient selon le type de stimulus déclenchant. Il est vraisemblable que les effets de l'activation du système nerveux sympathique dépendent étroitement des effets hémodynamiques produits. Ainsi, un stimulus douloureux ou l'application d'une hémipression négative à l'hémicorps inférieur entraîne principalement une vasoconstriction et une résistance à l'insuline [18] alors qu'un stress mental induit une vasodilatation, en particulier dans le muscle squelettique, et une augmentation de la sensibilité à l'insuline [20].

Les effets hémodynamiques et métaboliques du stress sont clairement modifiés chez le sujet obèse. Ainsi, un stress mental augmente plus la pression artérielle et n'augmente pas la sensibilité à l'insuline, contrairement à ce qui est observé chez un sujet sain. La vasodilatation induite par le stress mental est également abolie chez le sujet obèse [20]. Ces observations suggèrent fortement que la vasodilatation induite par le stress mental est directement responsable d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline chez le sujet sain et permet de limiter l'élévation tensionnelle. Ces observations suggèrent également la présence d'une dysfonction endothéliale à l'origine de ces différences existant entre obèses et sujets minces. De manière intéressante, chez un sujet sain, caractérisée par une vasodilatation et une augmentation de la sensibilité à l'insuline en réponse à un stress mental, une perfusion des lipides modifie drastiquement les réponses au stress, qui se rapprochent fortement de celles observées chez l'obèse [21]. On observe dans ce cas une abolition de la vasodilatation induite par le stress mental ainsi que de la stimulation de la sensibilité à l'insuline et une accentuation de la réponse tensionnelle. L'explication proposée à ces observations est que l'élévation des acides gras induite par la perfusion de lipides entraîne une dysfonction endothéliale chez le sujet sain [22]. Il est donc tentant de spéculer que la dysfonction endothéliale observée chez le patient obèse

est en relation directe avec des perturbations des concentrations de lipides circulants.

5. Variabilité d'exposition au stress ou variabilité de réponse au stress ?

Le stress pourrait donc jouer un rôle majeur dans la pathogenèse des maladies métaboliques, et ce à de multiples niveaux. Une augmentation chronique des hormones de stress peut contribuer à diminuer la sensibilité à l'insuline et à causer une intolérance au glucose. En outre, une augmentation chronique des glucocorticoïdes pourrait favoriser le développement d'une obésité viscérale, elle-même fortement associée au syndrome métabolique et aux maladies cardiovasculaires. Dans ce cadre, des individus exposés à une charge « stressante » exagérée pourraient être fortement à risque de développer des maladies métaboliques. La charge de stress auquel le sujet est exposé pourrait cependant ne pas être la seule cause de variabilité du risque métabolique. En effet, les réponses neuroendocriniennes au stress, au stress mental et psychosocial en particulier, sont complexes et font intervenir probablement de multiples niveaux de régulation, cognitif et végétatif. D'une manière générale, des individus exposés de manière répétée à un même stress voient leur réponse de glucocorticoïdes diminuer au cours du temps. Il existe cependant une grande variabilité dans les concentrations d'hormones glucocorticoïdes sécrétées lors de chaque test. De plus, chez certains individus, cette atténuation des réponses glucocorticoïdes à des stress répétés n'est pas observée. En d'autres termes, certaines personnes continuent à sécréter de grandes quantités de glucocorticoïdes à chaque exposition à un stimulus stresseur pourtant connu [23]. Cela indique la présence dans la population de sous-groupes d'individus que l'on peut qualifier de hauts répondeurs au stress. Ce phénomène apparaît bien documenté pour les réponses aux glucocorticoïdes et pourrait également s'appliquer aux réponses du système nerveux sympathique et de la médullosurrénale ou au stress. Il est permis de supposer que de tels individus, présentant des réponses exagérées, pourraient présenter un risque particulièrement élevé de développer des maladies métaboliques et cardiovasculaires.

6. Conclusion

Les réponses neuroendocriniennes au stress conduisent à la sécrétion d'hormones qui peuvent à long terme diminuer la sensibilité à l'insuline et favoriser le développement d'une obésité abdominale (Fig. 1). Il est donc légitime de suspecter qu'une exposition à une charge de stress trop importante ou à des réponses à des stimuli stresseurs exagérés pourrait contribuer à la pathogenèse de l'obésité abdominale et des maladies métaboliques. À cela s'ajoute que l'obésité caractérisée par une dysfonction endothéliale peut conduire à des hausses tensionnelles exagérées en réponse à des stimuli stresseurs. Il paraît donc important que des études ciblées soient effectuées pour déterminer les facteurs responsables de la variabilité de réponses neuroendocriniennes au stress ainsi que pour identifier des

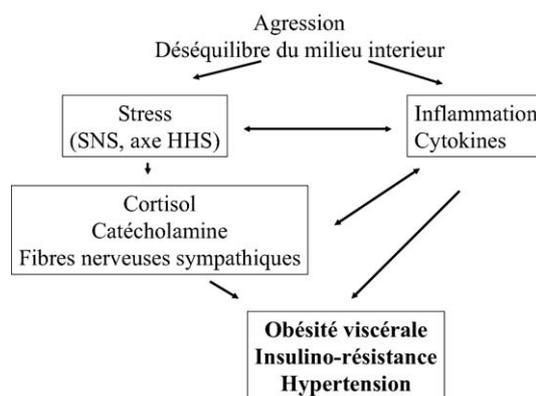


Fig. 1. Rôle possible du stress et de l'inflammation dans la pathogenèse des maladies métaboliques.

SNS : système nerveux sympathique ; axe HHS : axe hypothalamohypophysosurrénalien.

approches pharmacologiques, diététiques ou comportementales permettant de modifier les réponses au stress et ses conséquences.

Références

- [1] Selye H. Hormones and resistance. *J Pharm Sci* 1971;60:1–28.
- [2] Herd JA. Cardiovascular response to stress. *Physiol Rev* 1991;71:305–30.
- [3] Chiolero R, Bracco D, Tappy L. Aspects métaboliques et nutritionnels des catécholamines et des glucocorticoïdes. In: Leverve XM, Cosnes J, Erny P, Hasselmann M, editors. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 2ème ed. Paris: Springer; 2001. p. 151–9.
- [4] Lembo G, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Napoli R, Guida R, et al. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1994;266:E242–EE47.
- [5] Majmudar NG, Anumba D, Robson SC, Ford GA. Contribution of nitric oxide to beta2-adrenoceptor mediated vasodilatation in human forearm arterial vasculature. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:173–7.
- [6] Freyschuss U, Hjemdahl P, Juhlin-Dannfelt A, Linde B. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress: influence of beta-blockade. *Am J Physiol* 1988;255:H1443–H1451.
- [7] Schneider P, Tappy L. Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans. *Am J Physiol* 1998;275:E806–EE13.
- [8] Tappy L, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Paquot N, Scherrer U, et al. Mechanisms of dexamethasone-induced insulin resistance in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1063–9.
- [9] Dirlwanger M, Schneider P, Paquot N, Jequier E, Rey V, Tappy L. Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. *Clin Nutr* 2000;19:29–34.
- [10] Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Effects of epinephrine on insulin-mediated glucose uptake in whole body and leg muscle in humans: role of blood flow. *Am J Physiol* 1992;263:E199–E204.
- [11] Felber JP, Acheson KJ, Tappy L. *From Obesity to Diabetes*. Chichester: John Wiley & Sons; 1992.
- [12] Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171–6.
- [13] Grimbale RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:551–9.
- [14] Després JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993;9:452–9.
- [15] Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Rel Metab Dis* 1996;20:291–302.

- [16] Bjorntorp P. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and lipid metabolism: interactions with sex steroids. *Horm Res* 1996;46:188–91.
- [17] Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1920–5.
- [18] Tappy L, Girardet K, Schwaller N, Vollenweider L, Jéquier E, Nicod P, et al. Metabolic effects of an increase of sympathetic activity in healthy humans. *Int J Obes* 1995;19:419–22.
- [19] Moan A, Hoieggen A, Nordby G, Os I, Eide I, Kjeldsen SE. Mental stress increases glucose uptake during hyperinsulinemia: associations with sympathetic and cardiovascular responsiveness. *Metabolism Clin Exp* 1995;44:1303–7.
- [20] Seematter G, Guenat E, Schneiter P, Cayeux C, Jéquier E, Tappy L. Effects of mental stress on insulin-mediated glucose metabolism and energy expenditure in lean and obese women. *Am J Physiol* 2000;279: E799–E805.
- [21] Battilana P, Seematter G, Schneiter P, Jéquier E, Tappy L. Effects of free fatty acids on insulin sensitivity and haemodynamics during mental stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:124–8.
- [22] Steinberg HO, Baron A. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997;100:1230–9.
- [23] Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, et al. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med* 1995;57:468–74.