

La fonction corticosurrénaliennne

V. Gayrard-Physiologie-ENVT

Introduction

Dans le cadre des explorations fonctionnelles, l'évaluation de l'activité corticosurrénaliennne est généralement basée sur la détermination des concentrations plasmatiques de cortisol ou cortisolémie. Cependant, la concentration plasmatique d'une hormone est le résultat de l'ensemble de processus de sécrétion, de distribution, de métabolisme et d'élimination. Pour cette raison, les concentrations plasmatiques ne constituent pas un bon reflet du niveau de sécrétion de l'hormone lorsque la disposition d'une hormone n'est pas linéaire, comme dans le cas du cortisol. Par contre, l'activité hormonale dépend de la quantité de l'hormone qui atteint les cellules cibles et est donc directement liée à son niveau de concentration plasmatique. L'exploration de la fonction corticosurrénaliennne d'une espèce donnée nécessite donc de connaître les profils physiologiques spontanées des concentrations plasmatiques en cortisol et les différentes sources de variation de la sécrétion du corticoïde qui se traduisent par des variations de la cortisolémie.

Chez les mammifères, la cortisolémie présente des variations interspécifiques de grande amplitude. Au sein d'une même espèce, la cortisolémie est soumise à des variations physiologiques spontanées rythmiques ou induites par des facteurs d'origine endogène ou environnementales.

La sécrétion de cortisol est contrôlée par l'axe neuroendocrinien hypothalamus-hypophyse-corticosurrénales qui implique le CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) et ACTH (Adrenocorticotropin Hormone). L'administration de glucocorticoïdes inhibe la sécrétion d'ACTH et la surrénalectomie induit une augmentation des sécrétions d'ACTH, mettant en évidence l'existence d'un rétrocontrôle négatif direct des corticoïdes sur la sécrétion d'ACTH. L'arginine vasopressine ou AVP potentialise l'effet du CRH sur les cellules corticotropes de l'hypophyse au cours de la réponse au stress. Les facteurs hypothalamiques, CRH et AVP, sont sécrétés après l'intégration de différentes informations d'origine endogène ou environnementales qui parviennent au système nerveux central. Ces influences s'exercent directement ou via des systèmes neuronaux qui contrôlent les sécrétions des hormones hypothalamiques.

Le maintien de la vie dépend de la capacité de l'organisme à maintenir l'homéostasie. La survie de l'organisme est ainsi liée à sa capacité de réagir et de s'adapter à des menaces constantes de nature physique ou émotionnelle de l'homéostasie. La réponse coordonnée de l'organisme implique les systèmes nerveux, endocrine et immunitaire. Une réponse appropriée et limitée dans le temps est un prérequis à une vie saine. Une réponse excessive ou une hyper activation chronique des systèmes de défense peut conduire à la maladie ou à une mort prématurée. Les 2 composantes majeures de ce système de réponse sont l'axe

corticotrope et le système nerveux sympathique. Le cortisol est une hormone essentielle à la vie, il exerce une multitude d'effets comme la régulation des métabolismes des sucres, des protéines et des lipides, le contrôle de la réponse immune et de façon plus générale la médiation des réponses de l'organisme au stress. La fonction physiologique principale du cortisol est le maintien de l'homéostasie. Lorsque sa sécrétion est augmentée dans une situation de stress (ou infection), la fonction du cortisol n'est pas de protéger l'organisme contre la source du stress (ou infection) mais contre ses propres mécanismes de défense dont l'activation menace l'homéostasie. Le rôle clé du cortisol fœtal dans le déclenchement de la parturition a été démontré chez de nombreuses espèces de mammifères domestiques.

Sommaire

I. LA CORTISOLEMIE	3
1. LES VARIATIONS INTERSPECIFIQUES DE LA CORTISOLEMIE	3
2. LES RYTHMES DE SECRETION DU CORTISOL	4
2. LES FACTEURS DE VARIATION PHYSIOLOGIQUE DE LA CORTISOLEMIE	5
II. CONTROLE DE LA SECRETION DE CORTISOL	7
1. STIMULATION DE LA SECRETION DE CORTISOL PAR ACTH.....	7
2. CONTROLE DES SECRETIONS D'ACTH : LES FACTEURS HYPOTHALAMIQUES	8
3. LE RETROCONTROLE DU CORTISOL.....	10
4. CONTROLE NERVEUX DE LA FONCTION CORTICOTROPE.....	11
II. ROLE PHYSIOLOGIQUE DU CORTISOL.....	12
MECANISME D'ACTION DU CORTISOL.....	12
1. REPONSE INTEGREE AU STRESS.....	12
3. REGULATION DES METABOLISMES	14
2. ACTIONS ANTI-INFLAMMATOIRES ET IMMUNOSUPPRESSIVES.....	15
3. ACTION CARDIOVASCULAIRE.....	16
4. ACTION SUR LE SYSTEME REPRODUCTEUR.....	17
5. ACTION SUR LES OS	17
6. ACTION SUR LE TISSU CONJONCTIF.....	17
7. ACTION SUR LES REINS	17
8. ACTION SUR LES MUSCLES.....	17
9. ACTIONS GASTROINTESTINALES.....	18
10. ACTIONS PSYCHOLOGIQUES.....	18
11. . DECLENCHEMENT DE LA PARTURITION	18

Rappels anatomo-histologiques :

Les glandes surrénales sont des **glandes paires**, situées dans l'espace rétro-péritonéal au-dessus des reins chez l'homme et en position dorso-crâniale par rapport aux reins chez les animaux.

Ce sont des glandes hybrides car elles sont dérivées des tissus nerveux et épithéliaux. La portion externe des glandes appelée cortex surrénalien se développe à partir du mésoderme qui forme des cordons de cellules épithéliales endocrines. Ces cellules se transforment en cellules stéroïdogènes et produisent de des minéralocorticoïdes (zone glomérulée), des glucocorticoïdes (zone fasciculée) et des androgènes (zone réticulée la plus interne).

Après la formation du cortex, des cellules dérivées de la crête neurale qui sont associées aux ganglions sympathiques et appelées cellules **chromaffines** migrent dans les cellules corticales et deviennent encapsulées par ces cellules formant la portion interne de la glande appelée medulla. Ces cellules se développent en neurones post-ganglionnaires du système nerveux (SN) sympathique. Elles sont innervées par des fibres pré-ganglionnaires cholinergique du SN sympathique et peuvent sécréter de la noradrénaline. L'exposition de ces cellules à de très fortes concentrations en cortisol est responsable de l'inhibition de leur différenciation neuronale et de la formation d'axones de dendrites. Le cortisol induit l'expression d'une enzyme de la voie de biosynthèse des catécholamines, la phenylethanolamine-N-methyl transferase (PNMT) qui produit de l'adrénaline à partir de la noradrénaline, l'adrénaline représentant la principale hormone produite par la medulla.

I. La cortisolémie

1. Les variations interspécifiques de la cortisolémie

Chez les mammifères, la fonction corticosurrénalienne présente des caractéristiques spécifiques qui concerne à la fois la prépondérance d'un glucocorticoïde (cortisol, corticostérone) et le niveau des concentrations plasmatiques. Le cortisol est le principal glucocorticoïde chez la plupart des espèces. Chez le lapin et les rongeurs, c'est la corticostérone qui prédomine.

Chez les espèces chez lesquelles le cortisol est le principal glucocorticoïde, ses concentrations varient de 0.01-0.05 μM chez la brebis, le chien et la vache à 1.5-5 μM chez certains primates du Nouveau Monde (sagouin, marmouset) avec des valeurs intermédiaires de 0.05-0.2 μM chez le cheval ; 0.1-0.4 μM chez et 0.5-0.7 μM chez les primates de L'Ancien Monde (macaque, babouin).

Les variations interspécifiques des cortisolémies soulèvent la question fondamentale des mécanismes responsables de la sensibilité vs de la résistance de certaines espèces à l'action des glucocorticoïdes. L'activité hormonale dépend de sa disponibilité de l'hormone active au niveau des tissus cibles. Il est généralement admis que seule la fraction libre de l'hormone, c'est-à-dire la fraction non liée spécifiquement aux protéines plasmatiques peut atteindre les

tissus cibles et se lier aux récepteurs intracellulaires. Chez les mammifères, le cortisol plasmatique se lie de façon saturable à une α_1 -glycoprotéine spécifique, la transcortine ou CBG (Corticosteroid-Binding Globulin) et de façon non spécifique à l'albumine. La disponibilité du cortisol plasmatique est évaluée par sa distribution entre les fractions libre ou liée à l'albumine et la fraction liée à la CBG qui dépend des propriétés de la protéine, caractérisées par 2 paramètres : Bmax ou capacité maximale de liaison qui correspond à la concentration en sites de liaison de la protéine et, Kd ou constante de dissociation à l'équilibre, qui correspond à la concentration en cortisol libre pour laquelle la moitié de la CBG est saturée.

Chez la plupart des espèces mammifères à l'exception des singes du Nouveau Monde, la valeur de Bmax est de l'ordre des cortisolémies physiologiques maximales. La fraction de cortisol liée à la CBG représente environ 80% du cortisol plasmatique, les fractions libre et liée à l'albumine représentant 10% chacune.

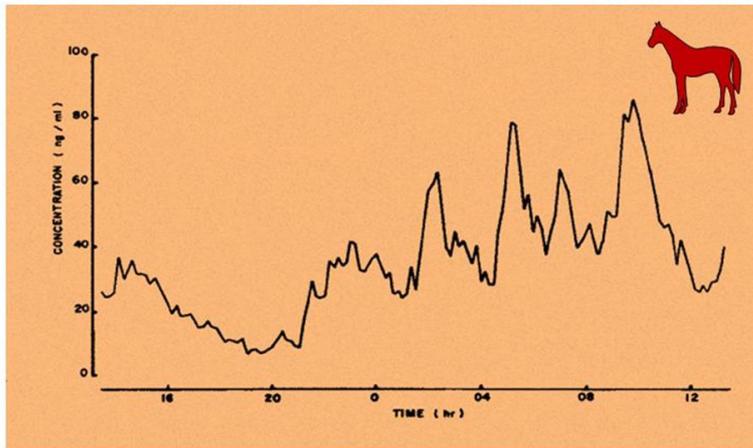
Les singes du Nouveau Monde sont caractérisés par l'absence de liaison spécifique du cortisol plasmatique associée à des concentrations plasmatiques en glucocorticoïdes très élevées. Par conséquent, chez cette espèce, le niveau d'activité des corticosurrénales est amplifié lorsque les concentrations en cortisol libre sont considérées. Une diminution de l'affinité des récepteurs aux glucocorticoïdes pourrait participer aux mécanismes responsables de la résistance aux glucocorticoïdes observée chez les singes du Nouveau Monde.

2. Les rythmes de sécrétion du cortisol

L'existence d'un rythme nyctéméral des cortisolémies a été décrit chez un grand nombre d'espèces mammifères, dont la brebis, la vache, l'homme, le cheval, le singe Rhesus et la truie. Chez le chien et le chat, une rythmicité circadienne des sécrétions de cortisol n'a pu être mise en évidence.

De façon générale, chez les espèces qui présentent un comportement diurne, la concentration plasmatique en glucocorticoïdes est maximale le matin au moment du réveil et minimale le soir, avant le début de la phase de repos. Inversement, la concentration est élevée le soir et faible le matin chez les animaux nocturnes. Ainsi, les variations nyctémérales des cortisolémies, très marquées chez le cheval, sont caractérisées par des concentrations plasmatiques élevées en cortisol le matin (de l'ordre de 80 ng/ml) qui diminuent pour atteindre des valeurs minimales en fin d'après-midi (de l'ordre de 20 ng/ml) et qui augmentent progressivement au cours de la nuit (figure 1).

Un exemple de rythme circadien de la cortisolémie et de pulsatilité de la sécrétion du cortisol



Toutain et al. Domestic.Anim.Endocrinol. 1988, 5:55

Figure 1 : Variations nycthémérales de la cortisolémie chez le cheval

Les variations circadiennes des concentrations plasmatiques en cortisol seraient liées à des modifications de la durée et de la fréquence des épisodes d'activité de sécrétion. En effet, la sécrétion de cortisol est pulsatile ou épisodique, un pulse est ainsi défini un épisode de libération hormonale dans le sang intense mais bref.

Les rythmes circadiens et ultradiens de sécrétion de cortisol seraient à la base des processus d'adaptation physiologique par anticipation des variations périodiques ou prévisibles de l'environnement (adaptation physiologique anticipatrice) ou en réponse à une variation aperiodique ou imprévisible de l'environnement ou stress (adaptation physiologique réparatrice).

2. Les facteurs de variation physiologique de la cortisolémie

Facteurs endogènes : Stade sexuel, sexe, âge

De façon générale, les concentrations basales en cortisol ne sont pas affectées par le sexe et le stade sexuel de l'animal. Chez la plupart des espèces mammifères, la cortisolémie n'est pas modifiée au cours de la gestation. La parturition s'accompagne d'une augmentation des sécrétions de cortisol qui débute environ 2 jours avant la mise-bas. Chez la brebis, une analyse fine de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques en cortisol a mis en

évidence une diminution des cortisolémies moyennes entre 60 premiers et les 90 derniers jours de gestation. Chez la femme, les concentrations plasmatiques en cortisol augmentent au cours de la gestation. L'accroissement des sécrétions de cortisol peut être mis en relation avec l'augmentation des capacités maximales de liaison de la CBG attribuée à la sécrétion accrue d'œstrogènes au cours de la gestation ; Il en résulte un maintien des concentrations plasmatiques en cortisol libre. L'augmentation des concentrations plasmatiques en cortisol généralement décrite pendant la période *post-partum* résulterait du stimulus de la têtée.

Des travaux réalisés chez le chien ont mis en évidence une augmentation de l'activité de l'axe corticotrope chez le chien âgé. Chez l'homme, l'augmentation des sécrétions de cortisol chez le sujet âgé et les études réalisées chez les rongeurs ont conduit à proposer une théorie du vieillissement du système nerveux central basé sur les effets délétères du cortisol sur les systèmes neuronaux qui fixent les corticoïdes et qui sont impliqués dans le rétrocontrôle négatif du cortisol (hippocampe). L'atteinte de ces neurones et la diminution résultante de la sensibilité du système nerveux central à l'action du cortisol serait à l'origine de l'amplification du processus de neurodégénérescence.

Facteurs exogènes : Saison, prise alimentaire

La sécrétion de cortisol n'est pas affectée par la saison à la fois chez les espèces dites « saisonnières » (brebis, jument) et les espèces non saisonnières.

Chez les espèces chez lesquelles la prise de nourriture est ponctuelle, comme chez l'homme, chaque repas est suivi d'une augmentation marquée des cortisolémies.

Situations extrêmes : stress, exercice

Le stress est défini par l'ensemble des réponses de l'organisme aux perturbations de l'environnement. Le terme « stress » est cependant utilisé également pour désigner un stimuli inhabituel ou prolongé perçu par l'animal. Lors d'un stress ainsi défini ou lors d'une modification de l'environnement (manipulation, transport, changement d'environnement spatio-temporel ou social), les sécrétions de cortisol sont augmentées. Cette activation de la fonction corticosurrénalienne joue un rôle adaptatif important en augmentant la résistance de l'organisme aux perturbations de l'environnement.

La réalisation d'un exercice physique s'accompagne d'une stimulation des sécrétions de cortisol qui joue un rôle essentiel dans les processus d'adaptations physiologiques et métaboliques à l'exercice (figure 2).

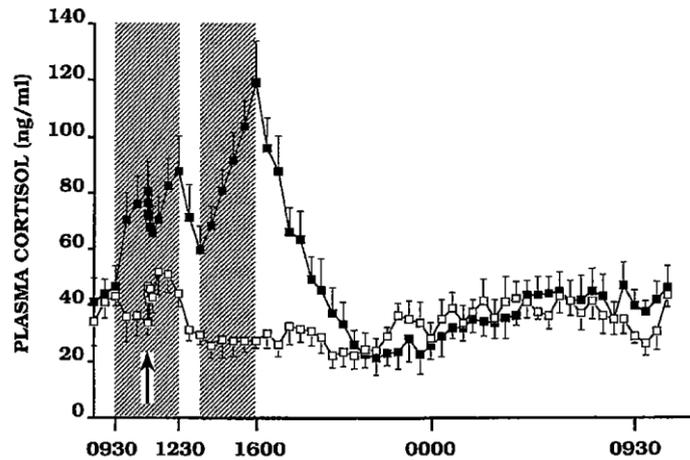


Figure 2 : Profil des concentrations plasmatiques de cortisol chez le cheval au cours d'une journée de repos (symboles ouverts) ou une journée comprenant 2 exercices d'endurance de 56kms (Lassourd et al., 1996)

II. Contrôle de la sécrétion de cortisol

1. Stimulation de la sécrétion de cortisol par ACTH

La sécrétion de cortisol est totalement dépendante de la libération de ACTH (Corticotropine, Adrenocorticotropin Hormone) par les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure. ACTH est un polypeptide de 39 acides aminés de poids moléculaire 4500. Ce peptide dérive d'un polypeptide précurseur de 265 acides aminés, la proopiomélanocortine (POMC) qui contient également la séquence d'acides aminés de la β -lipotropine qui renferme elle-même les séquences de la β -endorphine, de la mélanotropine (Melanocyte-Stimulating Hormone) et de l'enképhaline (Hodges, 1984). La seule hormone active produite par les cellules corticotropes est l'ACTH, les autres fragments sécrétés sont le fragment N-terminal et la lipotropine (lipotropic hormone) qui n'ont pas de rôle physiologique.

La séquence N-terminale 1-24 de ACTH, commune à toutes les espèces, possède une activité biologique par opposition à la séquence C-terminale 25-39 qui est spécifique. Un polypeptide de synthèse correspondant à la portion N-terminale 1-24 ou tétracosatide est commercialisé.

L'hormone corticotrope se lie au récepteur de la mélanocortine 2 (MC2R) couplé à la voie de signalisation G_s /AMPC/PKA à la surface des cellules de la corticosurrénale et induit la synthèse et la libération de glucocorticoïdes et d'androgènes surrénaliens et augmente l'expression des enzymes de la stéroïdogénèse. ACTH a également une action trophique sur les zones fasciculée et réticulée du cortex surrénalien.

Les effets aigus d'ACTH s'exerce en quelques minutes sur la stéroïdogénèse et impliquent une mobilisation accrue du cholestérol et une activation de la protéine StAR qui se traduit par l'augmentation de la synthèse de pregnenolone. Les effets chroniques d'ACTH qui

s'exercent sur une période de plusieurs heures impliquent une augmentation de la transcription des enzymes de la stéroïdogenèse. L'action trophique d'ACTH sur les zones fasciculées et réticulées du cortex surrénalien s'exerce à l'échelle de plusieurs semaines et mois. Cet effet est illustré par l'atrophie fonctionnelle de la zone fasciculée chez des patients qui reçoivent des analogues des glucocorticoïdes pendant au moins 3 semaines. Dans ces conditions, la sécrétion de CRH et d'ACTH est totalement supprimée par les glucocorticoïdes exogènes, ce qui induit l'atrophie et la réduction de la production de cortisol ainsi qu'une réponse réduite à l'administration d'ACTH exogène. Un stress très intense peut cependant bypasser le feed back négatif du cortisol au niveau hypothalamique et modifier la valeur de consigne.

A l'inverse, une production excessive d'ACTH (hypercorticisme d'origine hypophysaire) est associée à une hyperplasie et une hypertrophie des cellules surrénaliennes. L'action trophique d'ACTH se manifeste par une augmentation de la taille des surrénales qui est associée à une sensibilité accrue des cellules surrénaliennes à l'action d'ACTH d'origine endogène ou exogène, en termes de sécrétion de cortisol.

A des niveaux supraphysiologiques (ex : maladie de Cushing), ACTH augmente la synthèse de mélanine par les mélanocytes, ce qui explique la pigmentation de la peau. Normalement les kératinocytes expriment la POMC et sécrètent la mélanotropine (α -MSH) en réponse aux UV, la mélanotropine agissant ensuite comme un facteur paracrine sur les cellules voisines (mélanocytes) via les récepteurs à la mélanocortine 1 (MC1R) auxquels l'ACTH à niveau élevé peut se lier, et stimule la synthèse de mélanine.

La sécrétion d'ACTH comme celle de cortisol n'est pas monotone mais épisodique. Généralement, chaque pulse de ACTH précède et/ou accompagne un pulse de cortisol. Chez un grand nombre d'espèces, les fluctuations nyctémérales du nombre d'épisodes de sécrétion d'ACTH sont à l'origine de variations nyctémérales des concentrations plasmatiques en ACTH superposées aux variations des sécrétions de cortisol. Chez d'autres espèces comme le chien et le chat, le rythme nyctéméral de sécrétion d'ACTH est peu marqué ou absent bien que cette hormone soit sécrétée de façon pulsatile comme le cortisol.

2. Contrôle des sécrétions d'ACTH : les facteurs hypothalamiques

La sécrétion de ACTH par l'hypophyse est sous le contrôle stimulateur de d'une neurohormone hypothalamique : la Corticotropin-Releasing Hormone ou CRH.

Le CRH est produit par les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire qui contient 2 types de neurones à CRH également représentés : les neurones colocalisant l'AVP (ou ADH) et la CRH et les neurones à CRH. Les axones de ces neurones se projettent dans la zone externe de l'éminence médiane où les 2 peptides sont libérés dans une boucle de capillaires au niveau de l'éminence médiane. A partir de ces capillaires, le sang est drainé dans les vaisseaux porte hypothalamo hypophysaires qui déchargent leur contenu en neurohormone

dans les capillaires de l'hypophyse antérieure. Ainsi, la CRH est transportée directement jusqu'aux cellules corticotropes sans que les processus de dégradations/inactivations aient pu intervenir. La CRH sécrétée sous la forme d'une Procorticotropin Releasing Hormone est clivée en CRH (41 aa) qui lie le récepteur à CRH (CRH-R1) sur les cellules corticotropes (G_s /AMPC/PKA). CRH stimule la transcription du gène de la POMC et augmente la sécrétion d'ACTH. L'ADH se lie à des récepteurs V3 sur les cellules corticotropes (récepteur GPCR couplé à la voie de signalisation G_q /phospholipase C). ADH potentialise les effets de la CRH sur les cellules corticotropes.

AVP est également synthétisée dans les neurones magnocellulaires des noyaux supraoptiques et paraventriculaires qui se projettent dans la neurohypophyse. Ces neurones participent également à la régulation des sécrétions de ACTH. L'AVP produite par le système neurohypophysaire pourrait atteindre les cellules corticotropes hypophysaires via une libération préterminale par des axones situés dans la zone interne de l'éminence médiane ou via le flux sanguin rétrograde de la neurohypophyse vers le système porte hypothalamo-hypophysaire.

La mesure des concentrations plasmatiques en CRH et AVP n'est possible que dans les vaisseaux porte hypothalamo-hypophysaires ou hypophysaires. Chez la brebis, une approche chirurgicale délicate trans-nasale ou trans-sphénoïdale a été développée pour prélever du sang porte hypothalamo-hypophysaire chez l'animal vigile. Cette technique consiste à sectionner une partie de la vascularisation du système porte ; le sang est prélevé avec une canule (canulation portale) ou bien à l'aide de la technique de « push-pull » ou perfusion et drainage *in vivo* des tissus à l'aide de 2 canules.

Le développement de cette technique expérimentale a permis de montrer que la CRH est le composant physiologique majeur de l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénales et qu'il participe à la régulation des sécrétions basales et à la genèse du rythme circadien des sécrétions d'ACTH et de cortisol ainsi qu'aux variations de ces sécrétions en réponse à un stress. La sécrétion d'ACTH présente un rythme diurne avec des valeurs élevées le matin chez les espèces diurnes et est pulsatile comme la sécrétion de CRH. L'AVP, principalement libérée dans la circulation porte en réponse à une hémorragie, un stress audiovisuel ou à une hypoglycémie induite par l'insuline jouerait un rôle dans la réponse de l'axe corticotrope à un stress mais ne participerait pas au contrôle des sécrétions basales de ACTH et du cortisol. Il a été également montré que la sécrétion de ACTH en réponse à l'AVP était moins sensible au rétrocontrôle négatif des corticoïdes relativement au CRH.

Une particularité anatomique du cheval permet de prélever directement du sang veineux hypophysaire et d'étudier simultanément les sécrétions des hormones de l'axe corticotrope chez l'animal vigile. En effet, cette espèce possède un sinus intercaverneux à l'issue des veines hypophysaires qui est directement accessible par cathétérisme de la veine faciale. Cette approche a permis de montrer que les sécrétions de CRH et AVP sont pulsatiles et

d'étudier la contribution respective de CRH et AVP à la régulation des sécrétions d'ACTH dans les conditions basales et dans différentes situations physiologiques.

Des études réalisées *in vitro* montrent que d'autres neurohormones sont capables d'influencer l'activité des cellules corticotropes hypophysaires : l'ocytocine, l'angiotensine II, l'adrénaline, la noradrénaline, la cholecystochinine, le peptide VIP, PHI (peptide-histidine-isoleucine), la sérotonine, gastrin-releasing peptide, atrial natriuretic factor, le GABA. Cependant, il n'existe pas de données *in vivo* montrant l'implication de ces neurohormones dans la régulation physiologique des sécrétions d'ACTH.

3. Le rétrocontrôle du cortisol

Le cortisol exerce un contrôle sur sa propre sécrétion par une action hypophysaire (suppression de l'expression de POMC) et hypothalamique (inhibition de l'expression de proCRH). Comme l'ACTH a des effets à long terme sur la croissance et la survie des cellules du cortex surrénalien (zones fasciculée et réticulée), une administration à long terme de corticostéroïdes va entraîner une atrophie du cortex surrénalien en raison du rétrocontrôle négatif exercé sur ACTH. Chez ces patients, l'arrêt du traitement doit être graduel pour permettre au cortex surrénalien de retrouver sa capacité fonctionnelle.

L'action des corticoïdes s'exercerait principalement au niveau hypophysaire et central (hypothalamique et extra-hypothamique). Les études *in vivo* suggèrent que l'hypothalamus est plus sensible à l'action des corticoïdes que l'hypophyse. Dans les conditions normales, l'administration de dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse, induit une inhibition des sécrétions d'ACTH qui est responsable de la suppression des sécrétions de cortisol. L'administration de dexaméthasone est réalisée dans le cadre des tests d'exploration fonctionnelle afin de discriminer une origine surrénalienne (hypersécrétion autonome) d'une origine centrale d'un dysfonctionnement surrénalien.

De nombreuses données expérimentales indiquent que la dexaméthasone et les corticoïdes endogènes présentent des sites préférentiels d'action différents. La dexaméthasone systémique agirait principalement au niveau de l'hypophyse alors que les corticoïdes naturels exerceraient un rétrocontrôle au niveau central. Ainsi, lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, la dexaméthasone se concentre dans la glande pinéale et l'hypophyse (structures très vascularisées à l'extérieur de la barrière hémato-méningée) alors que les concentrations tissulaires en dexaméthasone de l'hypothalamus et du reste du système nerveux central sont faibles. Il a été montré que chez les souris transgéniques qui n'expriment pas une glycoprotéine, mrd1a-P, la dexaméthasone s'accumule dans le système nerveux central. Cette étude montre que la pénétration de dexaméthasone dans le cerveau est limitée et suggère que l'action de ce glucocorticoïde impliquée dans l'inhibition de la fonction corticotrope s'exerce préférentiellement au niveau hypophysaire.

Les cellules à CRH sont les cibles directes de la réaction négative du cortisol, l'expression des récepteurs postsynaptiques par ces cellules serait altérée en l'absence de

glucocorticoïdes. Alternativement ou simultanément, l'activité des voies afférentes pourrait être influencée par les corticoïdes. Ainsi, l'action des glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe module la réponse de l'axe corticotrope au stress.

4. Contrôle nerveux de la fonction corticotrope

Les connaissances actuelles du contrôle nerveux de la libération des facteurs hypothalamiques (CRH, AVP) reposent essentiellement sur la mesure des concentrations en CRH et AVP dans le sang porte hypophysaire chez le rat, la brebis ou le cheval et des manipulations pharmacologiques réalisées chez l'homme et l'animal. Ainsi, il a été montré qu'un certain nombre de neurotransmetteurs étaient capables d'influencer l'activité de l'axe corticotrope. Parmi les systèmes neuronaux impliqués, les systèmes noradrénergiques et opioïdiques joueraient un rôle important dans les situations où la fonction corticotrope est activée. Ainsi, chez la brebis, les opiacés inhibent la réponse de l'axe corticotrope à une augmentation d'origine endogène des sécrétions de CRH (induite par un stress) ou d'origine exogène (administration intracérébroventriculaire de CRH). Lors d'un stress, il y aurait donc activation des systèmes centraux opioïdiques qui aurait pour effet de limiter la réaction de l'organisme en inhibant l'activité corticotrope stimulée.

Les systèmes noradrénergiques joueraient un rôle stimulateur de la libération d'ACTH. Ainsi, chez la brebis, l'administration intracérébroventriculaire de noradrénaline ou d'adrénaline augmente les concentrations plasmatiques de cortisol et d'ACTH. Le maintien de concentrations plasmatiques élevées de cortisol pendant une période de 4 heures après l'administration montre que l'activation des systèmes catécholaminergiques est capable de compenser l'effet de rétroaction négative des glucocorticoïdes. Les neurones à CRH reçoivent des afférences noradrénergiques qui proviennent des noyaux catécholaminergiques du tronc cérébral. Une interaction entre les neurones noradrénergiques du locus coeruleus (LC) et les neurones du NPV a été mise en évidence chez le rat. Ainsi, le CRH est capable de stimuler l'activité des neurones noradrénergiques du LC qui envoient des afférences stimulatrices aux neurones à CRH du NPV. Cette relation réciproque serait à la base de la coordination des réponses du système nerveux sympathique et de l'axe corticotrope au stress. L'action du CRH sur les neurones du LC serait en particulier impliquée dans la modulation du comportement au stress : augmentation de la vigilance.

Des manipulations pharmacologiques des catécholamines ont montré l'implication de la dopamine dans le contrôle des sécrétions du cortisol chez la brebis. Ainsi, l'administration périphérique d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (metoclopramide) induit une augmentation des concentrations plasmatiques en cortisol, cet effet est aboli par l'administration de dexaméthasone. Ce résultat indique que l'augmentation des concentrations plasmatiques en cortisol résulte de la stimulation des sécrétions d'ACTH en réponse à l'administration, i.e. une action hypophysaire ou centrale.

II. Rôle physiologique du cortisol

Mécanisme d'action du cortisol

Le cortisol agit principalement sur les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) qui régulent la transcription des gènes. Il existe un degré de non spécificité de la liaison des hormones stéroïdiennes à leur récepteur. Ainsi le cortisol se lie aux récepteurs aux minéralocorticoïdes avec une forte affinité et les progestagènes, glucocorticoïdes et androgènes peuvent interagir avec les récepteurs à la progestérone, aux glucocorticoïdes et androgènes. Les récepteurs centraux non spécifiques des minéralocorticoïdes ne seraient pas protégés par la 11 β -hydroxysteroid déshydrogénase de l'action des glucocorticoïdes qui sont présents dans la circulation à des concentrations supérieures à celles des minéralocorticoïdes. Au niveau du rein, la spécificité d'action des minéralocorticoïdes sur ses récepteurs est expliquée par une inactivation locale des glucocorticoïdes par l'enzyme 11 β -hydroxysteroid déshydrogénase 2 qui catalyse la transformation de cortisol en cortisone.

1. Réponse intégrée au stress

Le cortisol exerce un grand nombre d'effets sur différents systèmes et organes. La plupart sont considérées par Hans Selye comme des réponses intégrées au stress (1930) et le cortisol est considéré comme l'hormone du stress.

Le stress est défini par Selye (1936) comme un syndrome général d'adaptation caractérisé par un ensemble de réponses non spécifiques à des perturbations de l'environnement. Cette réaction d'urgence ou de stress est dite non spécifique car elle est identique quelle que soit la nature de la perturbation du milieu. Elle met en jeu simultanément d'une part le système sympathique et la glande médullosurrénale (syndrome de Cannon), d'autre part l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (syndrome de Selye). Les modifications du milieu quelle que soit leur nature induisent une réponse physiologique hormonale caractérisée par la sécrétion d'hormones parmi lesquelles l'adrénaline et la noradrénaline et les hormones de l'axe corticotrope (CRH : Corticotropin releasing Factor, ACTH : Adrenocorticotropic Hormone ; glucocorticoïdes). Le stress est ainsi caractérisé par un répertoire complexe de réponses adaptatives physiologiques et comportementales en réponse à un état de menace de l'homéostasie.

Comme la médulla est innervée directement par le système nerveux autonome, les réponses de la médulla sont très rapides. Dans la plupart des cas la libération d'adrénaline est coordonnée avec l'activité du système nerveux sympathique (libération de noradrénaline par les neurones post-synaptiques ganglionnaires). Un grand nombre d'organes sont affectés par le système sympatho-surrénalien. Les rôles physiologiques majeurs des catécholamines sont illustrés par la réponse sympatho-surrénalienne à l'exercice. La réponse surrénalienne à l'exercice (libération d'adrénaline) est plus importante que celle du système nerveux

sympathique. Le principal rôle du système sympatho-surrénalien au cours de l'exercice est de répondre à la demande accrue d'énergie des muscles squelettique et cardiaque tout en maintenant un apport suffisant d'oxygène et de glucose au cerveau.

La réponse à l'exercice inclut trois des effets physiologiques majeurs de l'adrénaline (figure 3) :

- Augmentation du débit sanguin des muscles résultant de l'action intégrée de la noradrénaline et de l'adrénaline sur le cœur, les veines, les vaisseaux lymphatiques et le réseau artériolaire splanchnique et musculaire. La noradrénaline et l'adrénaline agissent sur les récepteurs β_1 adrénergiques cardiaques pour augmenter la fréquence et la force des contractions et le relâchement ventriculaire lors de la diastole. Les catécholamines induisent également une vasoconstriction via les récepteurs α_1 adrénergiques des veines et vaisseaux lymphatiques, ce qui augmente le retour veineux au cœur. Ces effets augmentent le débit cardiaque. Les catécholamines évacuent le sang du tractus gastro-intestinal par la vasoconstriction des artérioles splanchniques (récepteurs α -adrénergiques) et augmentent le débit sanguin des muscles squelettiques par la vasodilatation du réseau artériolaire musculaire via les récepteurs β_2 adrénergiques.
- - Stimulation de la glycogénolyse dans les muscles à travers les récepteurs β_2 adrénergiques. La stimulation de la lipolyse (via récepteurs β_2 et β_3) permet de libérer des acides gras utilisés par les muscles comme source d'énergie (augmentation coordonnée de la cétogenèse hépatique). Le lactate et le glycérol en quantité accrue dans la circulation sont utilisés comme précurseur du glucose. L'adrénaline augmente la glycémie en augmentant la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatiques via les récepteurs β_2 .

Les effets métaboliques des catécholamines sont renforcés par le fait qu'elles stimulent la libération de glucagon (récepteurs β_2) et inhibe la sécrétion d'insuline (récepteurs α_2). L'adrénaline permet un apport adéquat des muscles en oxygène grâce au relâchement des muscles lisses des bronchioles (récepteurs β_2).

- Les catécholamines réduisent la demande énergétique des muscles lisses viscéraux en diminuant la motilité des muscles lisses du tractus gastro-intestinal et du tractus urinaire.

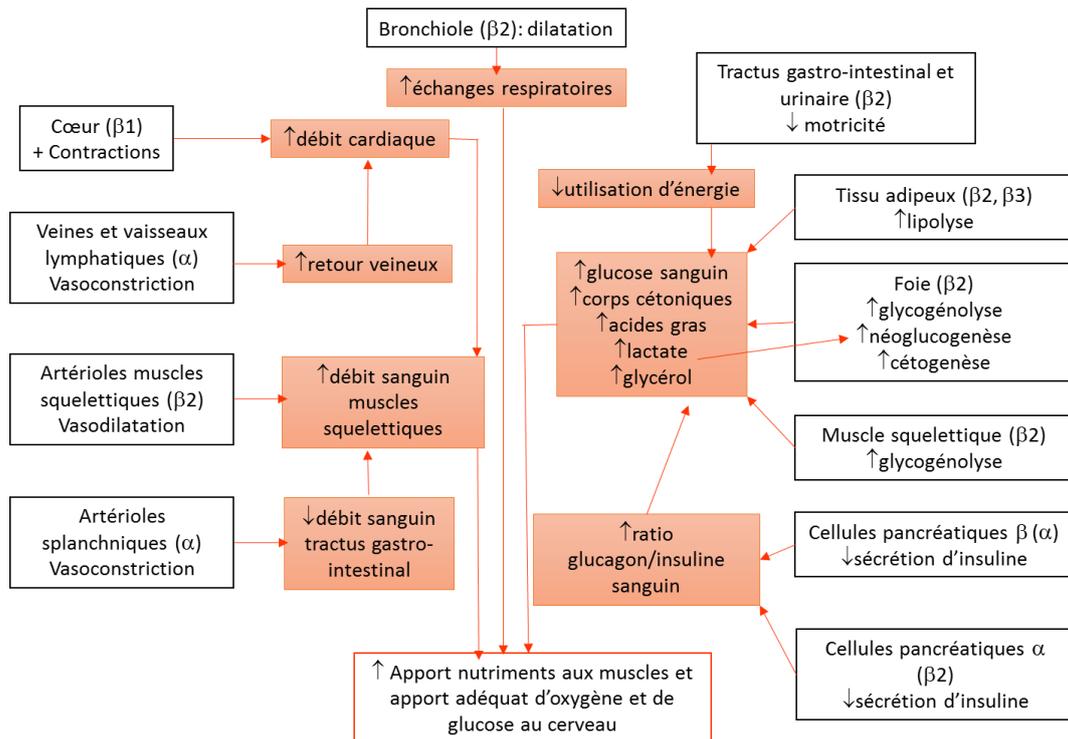


Figure 3 : Réponse intégrée du système sympatho-surrénalien au stress

3. Régulation des métabolismes

Le cortisol régule la glycémie. Il augmente la glycémie en stimulant la néoglucogénèse. Le cortisol agit en augmentant l'expression des gènes qui codent pour les enzymes de la néoglucogénèse, i.e. la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), la fructose-1,6-biphosphatase et la glucose-6-phosphatase et en stimulant la glyco-génolyse. Le cortisol diminue également la capture du glucose via GLUT4 par le muscle squelettique et le tissu adipeux. Au cours de la période inter digestive (ratio insuline/glucagon faible), le cortisol limite l'utilisation du glucose comme source d'énergie en potentialisant les effets des catécholamines sur la lipolyse et en augmentant la disponibilité en acides gras comme source d'énergie. Le glycérol peut être utilisé par le foie comme substrat de la néoglucogénèse. Le cortisol inhibe la synthèse de protéines et augmente la protéolyse, en particulier dans le muscle squelettique.

L'anabolisme protéique est inhibé et la croissance est bloquée chez les jeunes animaux. L'augmentation du catabolisme des protéines musculaires est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques en acides aminés. La mobilisation hépatique des acides aminés est impliquée dans (i) la conversion des acides aminés en glucose ou néoglucogénèse (ii) l'augmentation de la synthèse de protéines hépatiques et plasmatiques.

Les réponses métaboliques au stress permettent de répondre à la demande accrue en énergie de l'organisme tout en maintenant la glycémie à un niveau normal. Au cours d'un stress, le cortisol agit en synergie avec les catécholamines et le glucagon pour promouvoir la

lipolyse, la néoglucogenèse et la glycogénolyse et en synergie avec les catécholamines pour promouvoir une réponse cardiovasculaire appropriée (le cortisol est nécessaire à la réponse vasculaire aux catécholamines).

Dans une situation pathologique associée à des niveaux maintenus élevés de cortisol, il y a des différences d'effets en particulier en ce qui concerne le métabolisme des lipides. Dans un contexte d'une glycémie est élevée (en raison d'une augmentation de l'appétit) et d'une hyperinsulinémie (liée à l'augmentation de la glycémie et à une intolérance au glucose), le cortisol stimule la lipogenèse et l'adiposité viscérale et abdominale.

2. Actions anti-inflammatoires et immunosuppressives

La réponse inflammatoire et immune sont souvent des réponses à un stress. Cependant les mécanismes de défense associés à la réponse inflammatoire et immunitaire peuvent menacer l'homéostasie et entraîner la mort au lieu de protéger l'organisme. Un des rôles fondamentaux du cortisol est de maintenir l'homéostasie immune. Le cortisol avec l'adrénaline et la noradrénaline inhibe la production de cytokines pro inflammatoires et stimule la production de cytokines inflammatoires.

La réponse inflammatoire à une blessure consiste en une dilatation locale des capillaires et à une augmentation de leur perméabilité qui résulte en un œdème et local et en l'accumulation de globules blancs. Ces étapes sont induites par les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes. Le cortisol agit sur la phase vasculaire du processus inflammatoire en diminuant la synthèse et la libération des médiateurs vasoactifs : prostaglandines, leucotriènes dont la formation entraîne la libération *in situ* de radicaux libres qui aggravent les lésions. Le mécanisme d'action du cortisol implique l'augmentation de la synthèse d'une protéine, la lipocortine (macrocortine) par les leucocytes qui a pour effet d'inhiber le transport de la phospholipase A2, enzyme responsable de la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et qui est ainsi l'enzyme clé de la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes). Le cortisol exerce également une action anti-inflammatoire via l'inhibition de la granulation des mastocytes et donc la libération d'histamine et la diminution de la synthèse et de l'action des cytokines ou « lymphokines qui constituent des médiateurs de l'inflammation.

En réponse à la blessure, les leucocytes mirent normalement vers le site de la blessure et quittent le système vasculaire. Ces changements sont inhibés par le cortisol ainsi que l'activité phagocytaire des neutrophiles bien que leur libération par la moelle osseuse soit stimulée. Le cortisol diminue le nombre d'éosinophiles. La prolifération des fibroblastes impliqués dans l'inflammation est également inhibée. Cette dernière réponse est importante dans la formation d'une barrière à la propagation d'agents infectieux. Les analogues des glucocorticoïdes sont fréquemment utilisés en thérapeutique en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires. Cependant comme les mécanismes de défense contre une infection

sont inhibés, une thérapie unique aux glucocorticoïdes est contraindiquée pour traiter les infections.

Le cortisol inhibe la réponse immune et pour cette raison, les glucocorticoïdes sont utilisés comme agents immunosuppresseurs lors de transplantation d'organes. Des niveaux élevés de cortisol diminuent le nombre de lymphocytes T circulants et diminuent leur capacité au site antigénique de stimulation. Les glucocorticoïdes entraînent l'atrophie du thymus et d'autres tissus lymphoïdes. Bien que les corticostéroïdes inhibent l'immunité cellulaire, la production d'anticorps par les lymphocytes B n'est pas altérée.

L'utilisation thérapeutique des glucocorticoïdes est associée à une immunosuppression. Le cortisol diminue la réponse du système immunitaire en inhibant la formation des lymphocytes et les réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée. Cette action du cortisol est à l'origine d'une modification de l'hémogramme caractérisée par une diminution du nombre des polynucléaires éosinophiles et basophiles et du nombre de lymphocytes associée à une augmentation du nombre de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles et de thrombocytes. Pour cette raison, l'éosinopénie et l'augmentation du rapport entre le nombre de polynucléaires neutrophiles et le nombre de lymphocytes ont été longtemps utilisés comme marqueurs de la sécrétion de cortisol.

L'effet immunosuppresseur du cortisol est exploité pour limiter l'ampleur de la phase cellulaire du processus inflammatoire caractérisée par une invasion leucocytaire, polynucléaires puis mononucléaires (macrophages, lymphocytes). Il en résulte une diminution de la production de cytokines qui contrôlent également la réponse cellulaire à l'infection en inhibant la migration des macrophages hors du site d'inflammation. Les cytokines libérées au cours du processus inflammatoire exercent différents effets sur le système nerveux central dont l'activation de la libération de CRH hypothalamique. L'augmentation résultante des sécrétions endogènes de cortisol aurait pour effet de diminuer la production de cytokines et donc de limiter l'ampleur de la réaction immune. Cette boucle de rétroaction est à la base de l'interaction entre l'axe corticotrope et le système immunitaire qui participerait à la régulation de l'homéostasie.

Les travaux de Hammond (1990) ont suggéré un rôle de la CBG dans la libération spécifique de cortisol au niveau des sites d'inflammation. En effet, la CBG en raison de ses homologies structurales avec plusieurs membres de la famille des serpin (serine protease inhibitor) est clivée par une protéase (elastase) produite par les polynucléaires neutrophiles activés au niveau des sites d'inflammation. Il en résulte une augmentation locale de la concentration en cortisol libre, forme active de l'hormone.

3. Action cardiovasculaire

Le cortisol renforce ses effets sur la glycémie en exerçant des effets positifs sur le système cardiovasculaire. Le cortisol a un effet permissif sur l'action des catécholamines et contribue au débit cardiaque et à la pression sanguine. Le cortisol stimule la synthèse

d'érythropoïétine et augmente ainsi la production de globules rouges. Une anémie a lieu en cas de déficit de cortisol et une polycythémie est observée en cas d'excès de cortisol.

4. Action sur le système reproducteur

La reproduction représente un coût énergétique important pour l'organisme et le comportement et la fonction reproductrice sont inhibés en situation de stress. Le cortisol inhibe la fonction reproductrice en agissant au niveau hypothalamique, hypophysaire et gonadique.

5. Action sur les os

Les glucocorticoïdes augmentent la résorption osseuse. Ils altèrent le métabolisme osseux via différentes actions. Ils diminuent l'absorption intestinale du calcium et diminuent sa réabsorption rénale. Ces mécanismes diminuent la calcémie. Il en résulte une augmentation de la sécrétion de parathormone (PTH) qui mobilise le calcium à partir des os en stimulant la résorption osseuse.

En plus de ces actions, les glucocorticoïdes inhibent la formation d'ostéoblastes. Bien que les glucocorticoïdes soient utilisés pour traiter l'inflammation associée à l'arthrite, leur utilisation excessive conduit à une ostéoporose.

6. Action sur le tissu conjonctif

Le cortisol inhibe la prolifération des fibroblastes et la formation de collagène. En présence d'un excès de cortisol, la peau est fine et facilement abîmée. Le tissu conjonctif support des capillaires est altéré et les ecchymoses augmentent.

7. Action sur les reins

Le cortisol inhibe la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) ou Arginine Vasopressine (AVP) et son action et est considéré comme un antagoniste de l'ADH.

En l'absence de cortisol, l'action de l'ADH est potentialisée ce qui augmente le risque d'intoxication à l'eau. Le cortisol se lie aux récepteurs aux minéralocorticoïdes avec une haute affinité mais son action est normalement bloquée par son inactivation en cortisone par la 11 β -HSD2. L'activité minéralocorticoïde du cortisol (rétention de Na⁺ et H₂O, excrétion de K⁺ et H⁺) dépend de la quantité relative de cortisol et de l'activité de la 11- β HSD2. Les agents qui inhibent la 11 β -HSD2 augmentent l'activité minéralocorticoïde du cortisol. Le cortisol augmente la filtration glomérulaire en augmentant le débit cardiaque et en agissant sur les reins.

8. Action sur les muscles

Les effets du cortisol sur le muscle sont complexes. Quand le cortisol est en excès, la faiblesse musculaire et la douleur sont des symptômes communs. La faiblesse est expliquée

par la protéolyse excessive et par l'hypokaliémie résultant de son effet minéralocorticoïdes car elle hyperpolarise et stabilise la fibre musculaire et rend plus difficile sa stimulation.

9. Actions gastrointestinales

Le cortisol exerce un effet trophique sur la muqueuse gastro-intestinale (GI). En l'absence de cortisol la motricité GI diminue, la muqueuse GI dégénère et la production d'enzymes diminue. Comme le cortisol stimule l'appétit, l'hypercortisolémie est souvent associée à une prise de poids. La stimulation de la sécrétion d'acide gastrique et de pepsine par le cortisol augmente le risque d'ulcères.

10. Actions psychologiques

Les valeurs normales de la cortisolémie maintiennent une fonction psychologique optimale chez l'homme. Des troubles psychiatriques sont associés à des niveaux insuffisants ou excessifs de corticoïdes. Les corticoïdes en excès produisent au début une sensation de bien-être mais une exposition excessive prolongée conduit à une instabilité émotionnelle et à la dépression. Il a été montré que le cortisol accroît la tendance à l'insomnie. Les personnes qui sont déficientes en corticoïdes ont tendance à être déprimées, apathiques et irritables.

11. . Déclenchement de la parturition

Le cortisol est l'hormone clé du déclenchement de la parturition chez la chèvre, la vache, la jument, la truie, la chienne et la lapine. Chez les rongeurs comme chez les primates, il n'y a aucune certitude concernant le déterminisme de la parturition.

La parturition a lieu lorsque le fœtus a atteint un stade de maturité suffisant pour survivre dans les conditions extra-utérines. Au cours du développement du fœtus, l'augmentation de l'activité du système neuroendocrinien hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien se traduit par une augmentation de la production de cortisol qui joue un rôle pivot dans la maturation du fœtus et l'initiation de la parturition.

En effet, les travaux de Liggins ont montré que la parturition spontanée est précédée d'une augmentation de la production de cortisol fœtal et que la stimulation des corticosurrénales fœtales par l'administration d'ACTH induisait une mise-bas prématurée. Par conséquent, l'augmentation de l'activité de l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénales du fœtus est le signal du déclenchement de la parturition. Cette augmentation pourrait résulter de la maturation des thermorécepteurs hypothalamiques. A ce stade du développement, la perception par le fœtus du stress de chaleur de son environnement stimule la libération de CRH.

Lors d'une parturition provoquée par l'administration de glucocorticoïdes au stade 120 jours de gestation, l'agneau survit alors qu'il n'est normalement viable qu'à partir du stade 130 jours. Cette observation a conduit à la mise en évidence du rôle plus général de la fonction cortico-surrénalienne dans développement normal du fœtus (croissance et différenciation

des organes) et du nouveau-né (synthèse du surfactant pulmonaire). Le cortisol aurait donc une fonction générale d'induction de la maturation du fœtus, d'adaptation à la vie extra-utérine via la mise en route des fonctions vitales qui étaient assurées par l'organisme maternel pendant la gestation. L

L'hypercorticisme ou syndrome de Cushing est une dysendocrinie fréquente chez le chien (existe chez le chat). Elle peut avoir pour origine un hypercorticisme d'origine surrénalienne (tumeur de la zone fasciculée) ou un hypercorticisme d'origine hypophysaire (excès d'ACTH). Les symptômes fréquents sont l'obésité abdominale (obésité tronculaire) et la distension de l'abdomen due à la faiblesse musculaire de la sangle abdominale, l'hépatomégalie due à la surcharge glyco-génique, l'alopecie, la peau fine, la polyphagie, la polyurodypsie (eau bue en quantité importante), faiblesse musculaire, léthargie.

L'hypofonctionnement des corticosurrénales

Aussi appelée insuffisance surrénalienne ou hypoadrénocorticisme, la maladie d'Addison est due à un manque de glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes normalement produits par les surrénales et impliqués dans beaucoup de fonctions organiques. C'est une maladie endocrinienne grave qui met en jeu le pronostic vital de l'animal en crise aiguë.

Conclusion

De façon générale, le cortisol maintient la glycémie, les fonctions nerveuses et cardiovasculaires au cours du jeûne et augmente la glycémie au cours d'un stress aux dépens des protéines musculaires. Le cortisol protège l'organisme contre une réponse inflammatoire et immunitaire excessive. Le cortisol répartit également l'énergie dans les situations de stress en inhibant la fonction reproductive. Le cortisol exerce également différents autres effets sur les os, la peau, le tissu conjonctif, le système gastro-intestinal et le fœtus qui sont indépendants de ses fonctions en lien avec le stress.