

# Cours de physiologie



## Physiologie des glandes surrénales

### I. Introduction :

Les glandes surrénales correspondent en fait à la combinaison de deux entités fonctionnelles distinctes: la partie externe, ou **cortex** est la source des hormones stéroïdes et inclut 80% de la glande; la partie interne dite **médulla** produit des catécholamines

Les glandes surrénales sont situées au dessus des reins, elles sont de petite taille mais sont indispensables à la vie (*Travaux de Thomas Addison : une surrénalectomie bilatérale, sans substitution hormonale entraîne le décès*).

La corticosurrénale ou cortex surrénalien et la médullosurrénale ou médulla surrénalienne sont différentes dans leur structure, leur sécrétion hormonale et la régulation de leurs sécrétions. Il y a cependant des interactions entre elles permettant une complémentarité d'action des hormones sur leurs tissus cibles, en particulierité concernant la pression artérielle et la réponse hormonale au stress.

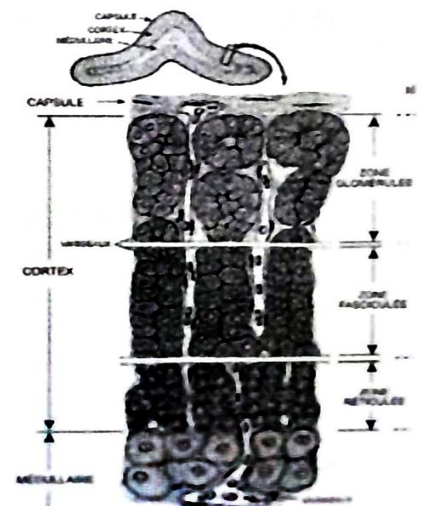
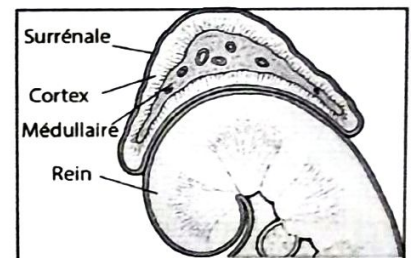
### II. Anatomo-histologie :

**Anatomiquement**, il s'agit de petites glandes d'environ 5 g, retro péritonéales et coiffant les pôles supérieurs des reins. Elles sont très vascularisées par des branches de l'aorte et des artères rénales

**Histologiquement** ; La corticosurrénale est composée de trois couches spécialisées et possédant un équipement enzymatique différent permettant la sécrétion des différents stéroïdes surrénaliens

De l'extérieur vers l'intérieur :

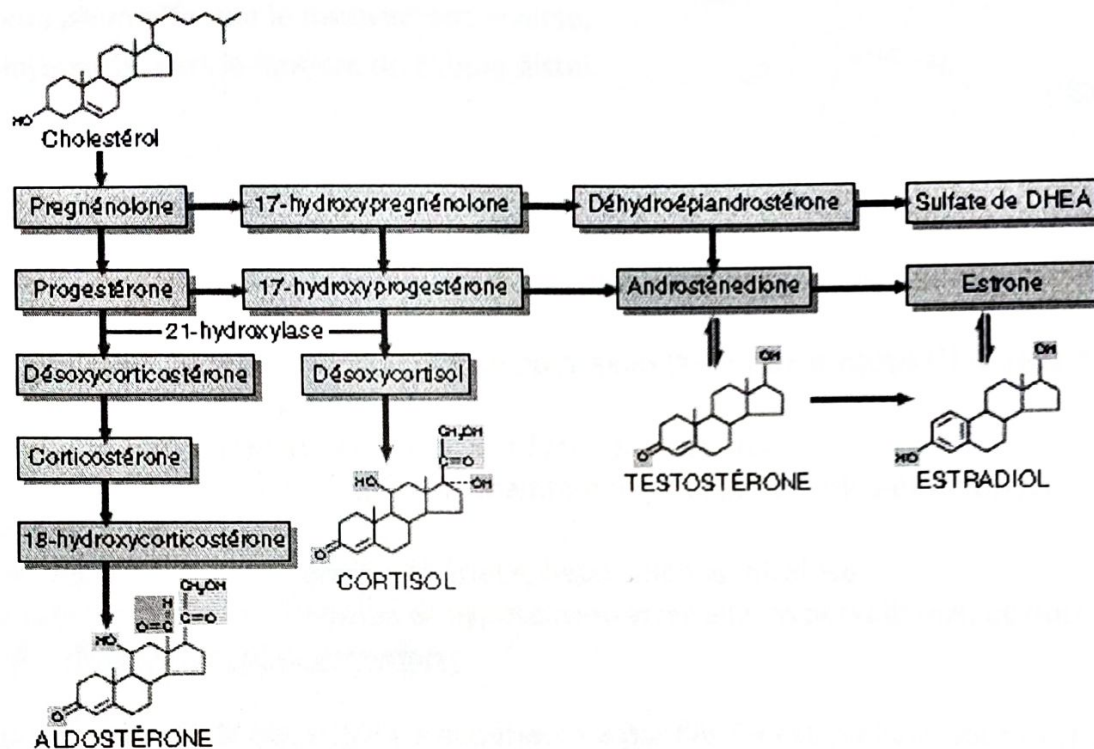
- ♦ la couche glomérulée : occupe 15 % du cortex, qui produit les **minéralocorticoïdes** dont le principal est l'**aldostérone**
- ♦ la couche fasciculée occupe 80 % du cortex, qui représente 50% de la corticosurrénale. Elle sécrète les **glucocorticoïdes**, dont la plus importante est le **cortisol**.
- ♦ la couche réticulée sécrète les **androgènes surrénaliens** dont le principal est la **DHEA** (déhydroépiandrostérone).



### III. Synthèse des hormones corticostéroïdes :

Le précurseur de toutes les hormones corticostéroïdes est le *cholestérol*. Celui-ci provient essentiellement du cholestérol circulant, Il peut être aussi synthétisé localement à partir de l'acetyl CoA

La première étape de toutes les voies de synthèse est la transformation du cholestérol en  $\Delta^5$  prénénolone sous l'effet d'une enzyme de coupure, la 20,22-*desmolase*.



### IV. Les hormones de la corticosurrénale

#### 1) Les minéralocorticoïdes :

Le principal minéralocorticoïde est l'**aldostérone**; Au niveau de leurs tissus cibles, les minéralocorticoïdes se fixent sur des récepteurs nucléaires, les MR (*mineralocorticoids receptors*).

La fonction essentielle de l'aldostérone est la *régulation de l'équilibre hydro électrolytique*. Son action est essentiellement rénale. Les effets d'une forte dose de cortisol sont les mêmes que ceux habituels de l'aldostérone.

L'aldostérone n'est pas sous le contrôle de l'axe corticotrope. Elle est régulée par le **système rénine-angiotensine**.

L'*aldostérone* circule dans le sang liée à une globuline de liaison spécifique, à la transcortine et à l'albumine. Sa demi-vie n'est que de 20 min. Son métabolisme se fait dans le foie sous forme de glucuronides.

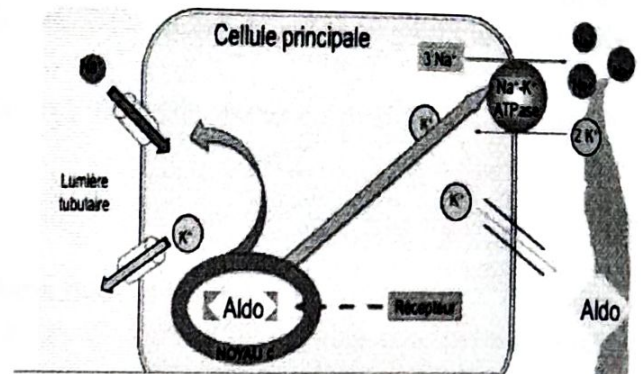


## A. Les actions :

L'aldostérone a une cible principale : le rein, au niveau des tubes distaux et collecteurs

L'aldostérone stimule la synthèse des canaux sodiques au **pôle apical** ce qui permet l'entrée de sodium dans le tubule rénal ; et stimule l'activité de la  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase du pôle baso-latéral permettant le transfert du sodium dans l'espace interstitiel.

Le potassium effectue le mouvement inverse, de l'espace interstitiel vers la lumière du tubule distal.



Le rôle de l'aldostérone est de **maintenir l'équilibre hydro-électrolytique et la pression artérielle**.

- ◆ Stimulation de la réabsorption rénale du sodium ( $\text{Na}^+$ ) avec réabsorption passive d'eau → augmentation de la volémie
- ◆ Augmentation de la sécrétion active de potassium ( $\text{K}^+$ ) et de protons ( $\text{H}^+$ ) dans le tubule rénal → hypokaliémie et alcalose

Effets variables selon le niveau de sécrétion de minéralocorticoïdes :

- ✓ Taux normal, basal : participation au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et de la pression artérielle
- ✓ Hyper sécrétion : hypertension artérielle, hypokaliémie, alcalose
- ✓ Hypo sécrétion : déshydratation et hypotension artérielle, hyperkaliémie, acidose

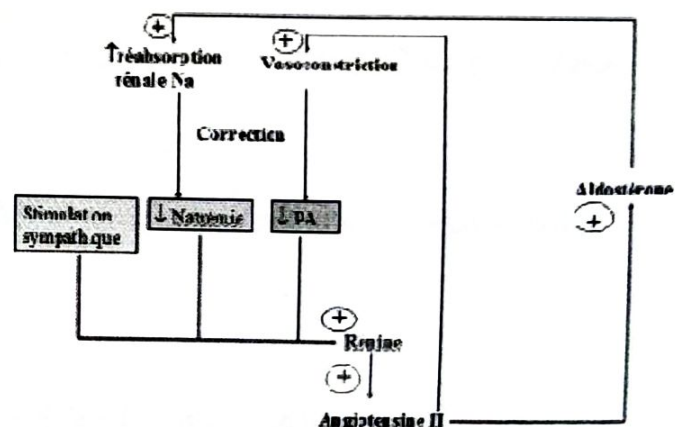
## B. Régulation de la sécrétion :

Alors que pour le cortisol, la commande « supérieure » par l'ACTH est capitale pour sa sécrétion, les MC sont quant à eux très peu dépendants de l'hypophyse (il faut vraiment une sécrétion très élevée d'ACTH pour que l'aldostérone augmente).

Deux facteurs essentiels régulent la sécrétion d'aldostérone : le **système rénine-angiotensine** et la **kaliémie** à un moindre degré.

### Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

- l'angiotensinogène est transformée en angiotensine I grâce à la rénine (une enzyme-hormone sécrétée par le rein en réponse à une variation de la pression de perfusion rénale, la natrémie, stimulation du système nerveux sympathique)
- L'angiotensine I est transformée en angiotensine II grâce à l'enzyme de conversion.
- L'angiotensine II entraîne une vasoconstriction et stimule la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale.



### Kaliémie (à un degré moindre) :

Il y a une influence directe de la kaliémie sur la sécrétion d'aldostérone. Cependant les variations de la kaliémie doivent être suffisamment importantes pour observer un effet sur la sécrétion d'aldostérone.

- Augmentation de la kaliémie → augmentation de sécrétion d'aldostérone → élimination du K<sup>+</sup> au niveau rénal → correction de l'hyperkaliémie.
- Diminution de la kaliémie → diminution de sécrétion d'aldostérone → rétention potassique → correction de l'hypokaliémie.

## **2) Les Glucocorticoïdes :**

Le principal GC est le cortisol ; il est sécrété selon un **rythme nycthéral**

Le cortisol circulant dans le sang est lié à plus de 80% à la *transcortine* (CBG); le reste constitue la fraction libre et active. Sa demi-vie est d'environ 90 minutes.

Les GC se fixent sur les **GR** (récepteurs aux glucocorticoïdes, *glucocorticoid receptors*).

Lorsque les concentrations en GC sont très importantes, les GC peuvent également lier les MR (récepteurs aux minéralocorticoïdes, *mineralocorticoid receptors*).

- À l'état **basal**, le cortisol participe au maintien des grandes constantes de l'organisme (glycémie, équilibre électrolytique, niveau de PA...)
- Quand la sécrétion de cortisol est **très élevée**, il y a des effets **aigus bénéfiques** (par exemple en réponse au stress) ou **chroniques délétères** (un hypercorticisme ou une corticothérapie prolongée peuvent entraîner diabète ou une HTA).

### **A. Les actions :**

#### **a. Actions métaboliques :**

##### Métabolisme glucidique :

Le cortisol favorise la libération de glucose dans le sang, il est hyperglycémiant par :

- augmentation de la production de glucose par le foie à partir du glycogène (glycogénolyse, *hydrolyse du glycogène en glucose*) et des acides aminés (néoglucogenèse),
- diminution de la captation du glucose circulant par les organes périphériques insulino-dépendants (muscle, tissu adipeux) = effet anti-insuline

##### Métabolismes lipidique et protidique :

Le cortisol favorise la libération sanguine d'autres substrats énergétiques : acides gras et acides aminés.

Le cortisol a une action sur la composition corporelle.

Mécanismes impliqués :

- ♦ augmentation de la lipolyse
- ♦ augmentation de la protéolyse
- ♦ stimulation de la différenciation (et de la prolifération) des adipocytes abdominaux



Selon le niveau de sécrétion hormonale :

- Sécrétion basale : le cortisol participe à l'homéostasie métabolique
- Hypersécrétion : il y a une libération accrue d'acides gras et d'acides aminés entraînant une dyslipidémie, un excès de graisse abdominale, une fonte musculaire et une fragilité cutanée
- Hyposécrétion : peu symptomatique, car il y a d'autres hormones qui permettent de libérer les acides gras et les acides aminés

#### **b. Actions sur l'équilibre hydro-électrolytique**

Le cortisol participe à l'équilibre hydro-électrolytique par action directe sur le rein ; il entraîne :

- augmentation de la filtration glomérulaire
- augmentation de la réabsorption de sodium (et d'eau)
- diminution de la réabsorption de potassium

(L'action est très similaire à celle de l'aldostérone)

#### **c. Actions cardiovasculaires**

Le cortisol augmente la pression artérielle; il entraîne

- une rétention hydro sodée par effet direct sur le rein en diminuant la réabsorption de potassium et en augmentant la réabsorption de sodium et d'eau, entraînant une augmentation de la pression artérielle

Selon le niveau de sécrétion hormonale

- ✓ Sécrétion basale : maintien d'une PA normale
- ✓ Hypersécrétion : hypertension artérielle
- ✓ Hyposécrétion : hypotension artérielle

#### **d. Actions sur l'os et le métabolisme phospho-calcique**

Le cortisol diminue la formation de l'os et sa minéralisation par :

- ✓ inhibition de la fonction ostéoblastique
- ✓ diminution de l'absorption intestinale du calcium via une inhibition d'action de la vitamine D

#### **e. Actions sur système immunitaire**

Les GC ont un effet anti-inflammatoire, anti-allergique et immunosuppresseur. On les utilise en **thérapeutique** pour traiter l'asthme, les maladies inflammatoires intestinales ou articulaires, les rejets de greffes. D'où l'importance de connaître leurs actions physiologiques, pour comprendre les actions et les effets secondaires des glucocorticoïdes de synthèse.

*Action sur système nerveux central*

Les GC ont globalement un effet euphorisant. En se levant le matin, il y a un pic physiologique de cortisol qui augmente la vigilance et l'éveil.

- Excès de GC : excitation, troubles du sommeil

#### **B. Régulation de la sécrétion :**

Quatre facteurs essentiels régulent la sécrétion de cortisol :

- le contrôle hypothalamo-hypophysaire,
- le rythme circadien,
- la stimulation par le stress,
- les concentrations circulantes en cortisol (rétrocontrôle).



### Contrôle hypothalamo-hypophysaire

Les glucocorticoïdes appartiennent à l'**axe corticotrope**, ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. CRH (*corticotrophin releasing hormone*) ou CRF (*corticotrophin releasing factor*) agit sur les cellules corticotropes de l'antéhypophyse. Ces cellules sécrètent l'ACTH (*adrénocorticotrophin hormone*). L'ACTH :

- agit sur la surrénale, essentiellement sur la corticosurrénale. Elle a un effet trophique sur la glande, (elle permet le maintien d'une glande surrénale en bon état). Sans ACTH, la glande surrénale s'atrophie.
- Elle stimule les cellules de la zone fasciculée pour leur faire produire du cortisol responsable des actions biologiques.

### Rythme circadien :

Le cortisol est sécrété selon un **rythme circadien**, ce rythme étant **indispensable au bon fonctionnement** de l'axe corticotrope.

Les rythmes de sécrétion du cortisol sont liés à une **horloge interne**. Le rythme circadien est un rythme ajusté à 24h par le **cycle veille-sommeil**.

Pour le cortisol et l'ACTH, il y a un maximum de sécrétion le matin (entre 6-10h du matin, tout dépend de l'heure du lever) et un minimum sécrétoire entre 22h et 2h du matin. Il y a dans le syndrome de Cushing une perte de ce rythme de sécrétion.

### Stimulation par le stress :

Le stress est un facteur qui stimule de façon très puissante la sécrétion de cortisol (et de catécholamines). Il peut s'agir d'un stress physique (ex: chirurgie, traumatisme), métabolique (ex: hypoglycémie), ou psychologique (ex: émotion forte).

Le stress stimule la totalité de l'axe corticotrope (CRH, d'ACTH et de cortisol).

Ainsi les tests de stimulation au stress, comme le test qui provoque une hypoglycémie, permettent d'explorer la fonction de l'axe corticotrope.

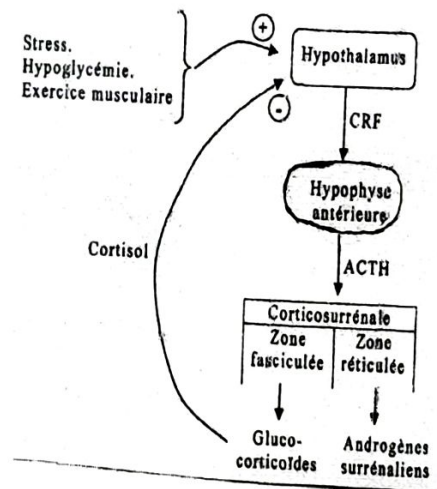
### Concentrations circulantes en cortisol (rétrocontrôle) :

Il y a un rétrocontrôle négatif du cortisol qui se fait sur l'hypophyse et sur l'hypothalamus pour diminuer la sécrétion d'ACTH et de CRH, et ainsi freiner l'axe corticotrope.

Il se produit en situation basale et lors d'un stress.

Lorsque les concentrations de cortisol sont très importantes (en cas de stress, ou de traitement aux glucocorticoïdes), le rétrocontrôle est actif avec un freinage de l'ACTH et de CRH. Cela entraîne secondairement une diminution de la sécrétion de cortisol.

Lors d'un stress, de façon physiologique, il y a d'abord une augmentation du cortisol (qui a des effets bénéfiques), puis le rétrocontrôle se met en marche pour ramener les taux de cortisol à la normale.



### 3) **Les Androgènes surrénaliens**

Les androgènes surrénaliens sont des **hormones stéroïdes** (dérivées du cholestérol) synthétisées par la zone réticulée de la corticosurrénale.

Le principal androgène surrénalien chez le primate est la **DHEA** (déhydroépiandrosterone) et sa forme sulfatée (**DHEAS**). Il existe un autre androgène surrénalien en quantité plus faible, la delta-4-androstenedione.

Ce sont des **androgènes dits « faibles »** car leur action est inférieure aux androgènes gonadiques dont la testostérone.

La sécrétion des androgènes surrénaliens varie de façon importante selon l'âge :

- à la naissance : les taux sanguins de DHEA et DHEAS sont très élevés
- de 1 à 6 ans : ils diminuent très fortement
- à partir de 6-10 ans : les taux réaugmentent progressivement et atteignent un pic juste avant la puberté
- de 25 à 35 ans : les taux sont maximaux
- puis : diminution progressive après 50 ans
- chez les sujets très âgés : les taux sont généralement très bas

Le rythme de sécrétion des androgènes surrénaliens est un **rythme circadien** comparable à celui du cortisol.

### **Actions**

L'activité androgénique des androgènes surrénaliens est très inférieure à celle de la testostérone

Pendant l'enfance, la DHEA (et la DHEAS) jouent un rôle très important en période prépubertaire; La DHEA entraîne l'apparition de la **première poussée de pilosité axillaire et pubienne** chez la fille.

Chez la femme, les androgènes surrénaliens pourraient augmenter la libido et certains comportements sexuels