

Chapitre 6

Axe corticotrope

Brève discussion sur l'hypothalamus et l'hypophyse

L'hypothalamus contient les hormones régulatrices principales du système endocrinien. Selon la conception endocrinienne classique, les hormones hypothalamiques stimulent les hormones hypophysaires par une action de *feed-back* verticale et sont ensuite inhibées par rétroaction. Bien que ce rôle de l'hypothalamus ne puisse être remis en cause, il est plus complexe. Sa régulation elle-même est soumise à l'action de la glande pineale [1]. Il est à l'origine des hormones classiques qui sont, à leur tour, des neurotransmetteurs (TRH, histamine) [2], des régulateurs de l'économie globale énergétique de l'organisme (pro-opiomélanocortine, α MSH) [3], des fixateurs des rêves et de la mémoire (facteur de libération de l'hormone de croissance) [4, 5] et sont aussi dotées de nombreuses autres tâches. Ainsi, nous estimons qu'une appréciation plus complète des fonctions des hormones hypothalamiques doit inclure ces diverses activités.

L'hypophyse se compose de trois lobes : antérieur, intermédiaire et postérieur. Le lobe antérieur contient la majorité des hormones hypophysaires et inclut toutes celles qui régulent les quatre axes endocriniens : corticotrope (POMC, ATCH, β -lipotropine), gonadotrope (FSH, LH), thyrotrope (TSH) et somatotrope (GH) [6]. Le lobe intermédiaire est exclusivement dédié aux dérivés de la POMC de l'axe corticotrope (famille MSH, endorphines, γ -lipotropine, ACTH) [7]. L'hypophyse postérieure ne contient que deux hormones : la vasopressine et l'ocytocine [8] qui exercent le rôle classique de stimulation hypophysaire des organes cibles et de leurs hormones. Selon la théorie de l'endobiogénie, les hormones hypophysaires ont une activité périphérique inter- et intra-axiale directe qui complète l'activité de leurs glandes cibles périphériques. C'est là où la notion de disposition axiale des hormones dans des fonctions cataboliques et anaboliques alternantes (*voir* chapitre 4) révèle une logique qui nous permet de développer une théorie cohérente de la régulation des systèmes complexes. Par exemple, l'ACTH catabolique stimulate la FSH anabolique, son hormone axiale « adjacente », et la FSH anabolique stimulate à son tour son hormone axiale « adjacente » : la TSH, etc. (*voir* chapitre 10). De plus, les hormones hypophysaires ont une activité extra-axiale sur les autres glandes endocrines et les glandes non endocrines. Lors de l'évaluation des troubles cliniques de l'adaptation, il est important de déterminer le rôle des facteurs centraux, des facteurs périphériques et des interactions entre le centre et la périphérie, à la fois dans chaque axe et entre les axes, dans la mesure où tous sont en relation les uns avec les autres de manière cohérente et logique.

Le lien entre l'hypothalamus et l'hypophyse est de nature fonctionnelle par nature. L'hypothalamus n'est pas contigu

à l'hypophyse. Ses hormones sont libérées par les terminaisons nerveuses dans le *système de drainage porte hypophysaire* qui baigne les cellules hypophysaires antérieures. Ainsi, toutes les hormones hypothalamiques sont des neuro-hormones. Un aperçu de leur relation générale révèle quelques observations intéressantes [6] : 1) la prolactine est la seule hormone hypophysaire non régulée par une hormone hypothalamique dans son propre axe, elle est régulée par l'hormone TRH [9] et le neurotransmetteur dopamine [10] ; 2) les cellules qui produisent l'hormone de croissance prennent en charge environ 50 % de l'hypophyse antérieure [11] ; 3) environ les 2/3 du volume total de l'hypophyse antérieure sont dédiés exclusivement aux hormones somatotropes, ce qui indique leur rôle crucial dans le fonctionnement global (Tableau 6-I) [11].

Introduction à l'axe corticotrope

La fonction générale de l'axe corticotrope est d'assurer la survie de l'organisme par la gestion de l'économie interne de l'énergie et par la mobilisation et la distribution des métabolites, des électrolytes et des liquides. L'effet final de l'axe corticotrope favorise le catabolisme, bien qu'il soit plus précis de dire qu'il s'agit d'un axe anti-anabolique avec une activité pro-anabolique dans le deuxième tour de boucle de fonction (Figure 6-1).

Introduction à ses hormones hypothalamiques

Lorsque nous parlons des hormones corticotropes hypothalamiques, nous parlons des hormones qui proviennent de l'hypothalamus et qui y sont stockées, *et* dont les actions les plus importantes sont centrales par nature. À cet égard, les hormones sont au nombre de deux : la corticolibérine (CRH) et la pro-opiomélanocortine (POMC). Les hormones hypothalamiques sont constituées d'acides aminés polypeptidiques [3]. Les hormones de l'hypophyse postérieure, la vasopressine et l'ocytocine, sont fabriquées dans l'hypothalamus et sont principalement stockées dans l'hypophyse postérieure, bien qu'elles aient des projections centrales depuis l'hypothalamus [12]. Pour cette raison, nous les classons comme hormones hypophysaires.

CRH : corticolibérine

Emplacement : hypothalamus, noyau parvoventriculaire.

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 6-2) :

TABLEAU 6-I. Volume hypophysaire par type de cellules.

Type cellulaire	Hormone	% population de cellules hypophysaires	Hormone hypothalamique
Corticotrope	ACTH	15–20 %	CRH (+), vasopressine (+)
Gonadotrope	FSH, LH	10–15 %	GnRH (+)
Thyréotrope	TSH	3–5 %	TRH (+), somatostatine (-)
Somatotrope	GH	40–50 %	GHRH (+), somatostatine (-)
Lactotrope	Prolactine	10–25 %	TRH (+), dopamine (-)

(D'après Nussey S, Whitehead S. Endocrinology : Une approche intégrée, Chp. 7 : La glande pituitaire. Oxford : BIOS Scientific Publishers ; Copyright © 2001) (+) : stimule ; (-) : inhibe ; GH : hormone de croissance.

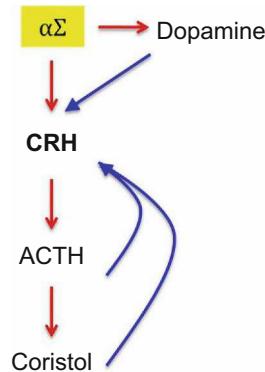


FIGURE 6-2. Régulation CRH. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

POMC : pro-opiomélanocortine

N.B. : Les rôles hypothalamique et hypophysaire de POMC sont discutés ici.

Emplacement : hypothalamus, noyau arqué : hormone [3].

Composition : polypeptide.

Fonction hypothalamique : la POMC est un régulateur de l'économie énergétique de l'organisme. Elle exerce à la fois des rôles centraux et périphériques, directs et indirects. Elle relie le système nerveux central et le système endocrinien. Grâce à sa relation avec la mélatonine pinéale, elle fait le lien aussi entre les rythmes et les priorités intérieurs et ceux extérieurs (Figure 6-3) [14].

La POMC est produite dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Elle est donc positionnée à la croisée de la circulation sanguine cérébrale, cérébrospinale et générale, où elle reçoit de nombreuses informations sur les taux circulants des métabolites et d'autres informations connexes. Elle a des projections étendues dans le SNC où elle s'intègre dans une plus grande famille d'hormones, comme la leptine et la ghréline. Son rôle consiste à surveiller et à répondre à l'activité de l'insuline, ainsi qu'à la distribution et au stockage des glucides (glucostatique) et des lipides (adipostatique) [3]. La POMC hypothalamique se projette aussi dans le tronc cérébral, y compris le locus coeruleus [3]. Elle possède également des récepteurs sur la peau et les cheveux où elle influence la pigmentation et l'adaptation.

Fonction hypophysaire : elle assure la régulation générale de l'axe corticotrope ainsi que l'utilisation privilégiée des lipides pour la stéroïdogenèse dans le cortex surrénalien. Elle est le précurseur de toutes les hormones corticotropes de l'hypophyse antérieure [7]. Il existe deux catégories de produits dérivés de la POMC, selon les récepteurs sur lesquels ils agissent : les mélano-cortines (ACTH, αMSH, βMSH) et les endorphines (bêta-lipotropine, gamma-lipotropine, bêta-endorphine et enképhalines) (voir figure 6-3). Les segments clivés de POMC sont ensuite modifiés par la glycosylation, la phosphorylation, etc., pour former les différentes hormones. Ces deux familles de dérivés de la POMC jouent un rôle important dans l'économie et l'optimisation de l'adaptation corticotrope au cours des demandes basales et fonctionnelles, des syndromes d'adaptation et dans des états d'adaptabilité tels qu'un changement de saison.

En général, les mélano-cortines ACTH, αMSH et βMSH favorisent l'*augmentation* de l'activité corticotrope (discutée ci-dessous). Les endorphines stabilisent l'activité corticotrope et modèrent l'intensité des demandes d'adaptation [15]. Bien que classées comme endorphines, les lipotrophines jouent un double rôle. Elles ont une activité d'endorphine, mais elles économisent également l'utilisation des lipides en favorisant la stéroïdogenèse dans le cortex surrénal, rendant ainsi l'activité de l'ACTH plus efficace [7]. Alors que divers syndromes d'adaptation et la régulation générale de la fonction endocrinienne utilisent la décharge alpha-sympathique ($\alpha\Sigma$), le rôle de l' α MSH est de calibrer la réponse d'adaptation au cours de la « route longue » d'adaptation à travers l'hypophyse (Figure 6-4). Elle le fait de trois manières :

1. Elle régule l'homéostasie énergétique et stimule la sécrétion d'ACTH indépendante de l' $\alpha\Sigma$, de la CRH et d'autres facteurs, adaptant essentiellement la réponse de l'ACTH à l'adaptation [16].
2. Elle augmente la libération du cortisol par le cortex surrénal en accroissant le nombre de récepteurs à l'ACTH et l'efficacité de la réponse du cortex surrénalien à l'ACTH.
3. Elle complète et équilibre les effets des syndromes d'adaptation grâce à ses activités antipyrrétique, anti inflammatoire, cicatrisante et anorexigène [17].

La voie βMSH/β-endorphine est considérée comme la « petite boucle » car elle stimule directement l'axe corticotrope (et le cortisol inhibe la βMSH) [18]. Les deux hormones β ont une relation agoniste-antagoniste. Le rôle général de la βMSH est d'optimiser l'activité catabolique générale de l'organisme de façon immédiate et directe. Elle stimule la libération de cortisol sans l'aide de l'ACTH et elle entraîne l'activité thyroïdienne, en dehors des informations de rétroaction verticale de la TRH et de la TSH. Le cortisol diminue la production d'ACTH et de β-endorphine, ce qui limite la durée de la boucle [19].

La β-endorphine agit comme un élément stabilisant dans les réponses d'adaptation (Figure 6-5). Elle stimule l'excrétion de l'ACTH par l'hypophyse et peut stimuler la sécrétion du cortisol et de l'aldostéron [20, 21]. Cependant, la β-endorphine inhibe le cortisol (voir figure 6-5, ligne pointillée), ce qui permet ainsi une prédominance de l'aldostéron et le déroulement physiologique de la deuxième boucle [22]. Elle bloque la consommation de calcium, assurant ainsi des taux sériques stables ou élevés. Elle réduit également le potassium sérique en augmentant le flux intracellulaire, ce qui favorise la stabilisation des membranes cellulaires [15]. L'aldostéron réduit également le potassium sérique en augmentant son excréition urinaire [23]. Le dysfonctionnement de l'activité de la POMC est associé aux troubles pondéraux et à la pigmentation rouge des cheveux [24].

Introduction aux hormones rattachées à l'activité corticotrope

Les hormones hypophysaires antérieures sont directement responsables de la gestion de l'activité corticotrope principale. Elles sont au nombre de deux : l'ACTH et la γ -lipotropine. Seule l'ACTH

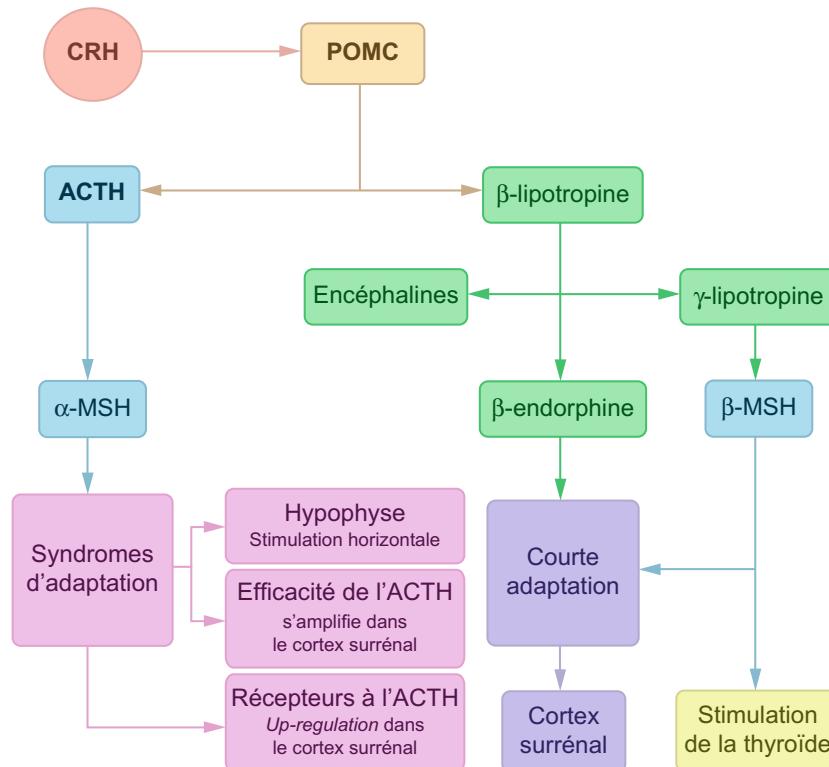


FIGURE 6-3. Les effets centraux et périphériques des POMC hypothalamiques et hypophysaires. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

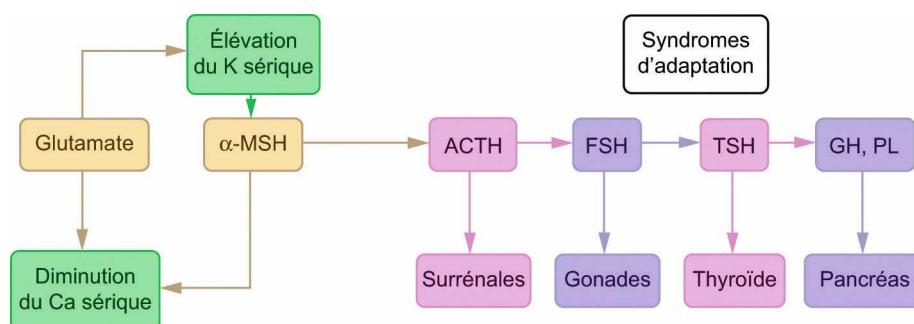


FIGURE 6-4. Rôle de l'alpha-MSH dans la grande boucle de l'adaptation. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

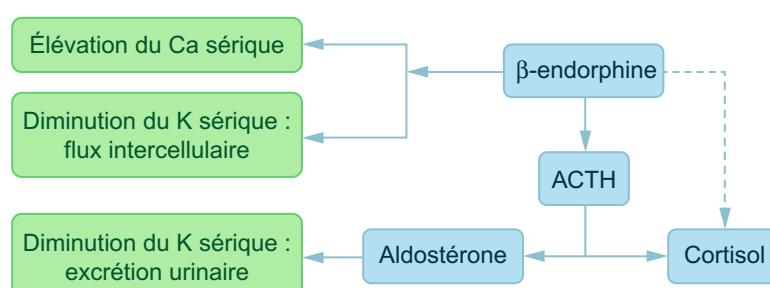


FIGURE 6-5. La bêta-endorphine réduit le cortisol et aide l'ACTH à stimuler l'aldostéron (deuxième tour de boucle). Dans le même temps, elle favorise l'activité intracellulaire. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

sera discutée ici. Le lobe intermédiaire contient la majorité des dérivés de la POMC qui sont divisés en deux classes : mélancortines (ACTH, α MSH, β MSH) et endorphines (lipotropines, endorphines et enképhalines) [7]. Elles jouent un rôle complémentaire en augmentant (par exemple : α MSH, β MSH) ou en diminuant (par exemple : β -endorphine) l'activité corticotrope.

ACTH : hormone corticotrope

Emplacement : l'hypophyse antérieure.

Composition : polypeptide, dérivé de la POMC.

Régulation (Figure 6-6) :

- Stimulation :
 - $\alpha\Sigma$
 - CRH
 - α MSH
 - vasopressine
 - prolactine
- Inhibition :
 - glucocorticoïdes.

Fonction : l'ACTH a deux fonctions générales : réguler l'activité corticotrope périphérique et l'adaptation de l'immunité. La régulation de l'activité corticotrope périphérique peut être divisée en deux catégories : cortex surrénalien et peau. Les effets de l'ACTH sur le cortex surrénalien constituent sa fonction principale.

Il existe deux mécanismes d'action de l'ACTH : génomique et non génomique.

Les *effets génomiques* de l'ACTH prennent des heures, voire des jours, pour se manifester. L'ACTH stimulate la transcription des enzymes qui transforment le cholestérol LDL en divers composés stéroïdiens [25]. Cette hormone fait partie de la famille des mélancortines dérivées de la POMC. Ce que nous appelons le « récepteur ACTH » est en fait le récepteur 2R de la mélancortine (MC2R). Du point de vue de la physiologie intégrative selon la théorie de l'endobiogénie, cela suggère l'existence d'une relation étiologique et téléologique entre l'ACTH, la mélatonine et le récepteur MCR2 avec la mélanine dans la régulation de l'équilibre de l'organisme face aux agressions qui s'exercent sur l'enveloppe (la peau), que celles-ci soient d'origine externe ou interne.

Les *effets non génomiques* de l'ACTH se produisent de quelques secondes à quelques heures. Les effets immédiats consistent à stimuler l'excration des hormones stockées dans le cortex surrénal, en particulier lorsqu'elles sont situées à proximité d'autres facteurs tels que la lipotropine et l' α MSH [25]. Les effets légèrement retardés consistent à augmenter l'absorption et l'utilisation des lipides pour fabriquer, à la demande, des hormones supplémentaires dans le cortex surrénal. L'ACTH a deux effets sur l'immunité. Elle stimule la production de lymphocytes T dans le thymus. Ceci est contrebalancé par la stimulation du cortisol par l'ACTH qui diminue le nombre des lymphocytes circulants [26-29]. Selon la théorie de l'endobiogénie, dans son action physiologique (par exemple, actions pharmacologiques non expérimentales) l'ACTH augmente le nombre de récepteurs périphériques à l'histamine pour renforcer la chimiotaxie des leucocytes après que l'histamine a joué son rôle sur la perméabilité vasculaire. Le cortisol diminue à son tour l'activité histaminique [30]. En résumé, sur le plan conceptuel, on peut dire que ce que l'ACTH stimule dans un premier temps d'adaptation sera régulé à la baisse dans un deuxième temps à partir de la libération de cortisol qu'elle induit.

MSH, endorphines

Les dérivés de la MSH et les endorphines sont produits dans l'hypophyse antérieure et intermédiaire, comme l'ACTH. Leur rôle dans l'axe corticotrope a été discuté ci-dessus.

Introduction aux hormones de l'hypophyse postérieure

Le rôle général des hormones de l'hypophyse postérieure est de calibrer les effets centraux et périphériques de l'activité corticotrope vis-à-vis du SNC, de la glande pineale, de la périphérie sur les milieux internes et externes. Elle contient deux hormones, qui sont toutes les deux des polypeptides formés dans l'hypothalamus mais principalement stockés dans l'hypophyse postérieure : la vasopressine et l'ocytocine [31]. Elles ont des fonctions complémentaires qui sont parfois agonistes et parfois antagonistes.

AVP : arginine-vasopressine

Emplacement : l'hypophyse postérieure. Elle est produite dans l'hypothalamus et stockée dans l'hypophyse postérieure.

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 6-7) :

- Stimulation :
 - osmorécepteurs : augmentation de l'osmolarité plasmatique : hypothalamus
 - barorécepteurs : volume plasmatique réduit : sinus carotidien, veines, atriums cardiaques
 - angiotensine II
 - mélatonine
- Inhibition :
 - peptide natriurétique auriculaire
 - ocytocine
 - glucocorticoïdes.

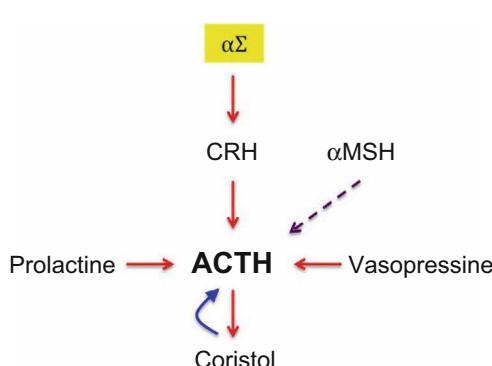


FIGURE 6-6. Régulation de l'ACTH. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe ; flèche violette en pointillés : se transforme en. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

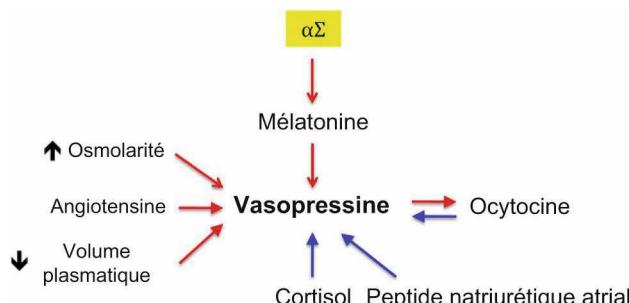


FIGURE 6-7. Régulation de la vasopressine. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimulate ; flèche bleue : inhibe. (© 2014 Systems Biology Research Group.)

Fonction : l'arginine-vasopressine, ou simplement la vasopressine, calibre les réponses d'adaptation centrales et périphériques de l'organisme pendant les états diurnes. Elle le fait de deux façons : par la relance surrenalienne périphérique et par l'optimisation de l'hémodynamique [12, 31, 32]. Une hémodynamique adaptée facilite les processus centraux et la conscience ainsi que la distribution centrale et périphérique des nutriments.

Lorsqu'elle est sécrétée par le système porte hypophysaire en conjonction avec la CRH, la vasopressine stimule la libération d'ACTH de l'hypophyse antérieure pour assurer une stimulation suffisante du cortex surrénalien [13, 33]. Grâce à sa libération directe de l'hypophyse postérieure, elle augmente la rétention de liquide en agissant comme une hormone antidiurétique dans les reins, d'où son autre nom, hormone antidiurétique (ADH). Elle augmente la résistance vasculaire périphérique, ce qui, avec la rétention de l'eau, améliore la pression de perfusion et la livraison de nutriments, d'où le nom, vasopressine. Ainsi, avec l'aldostérone, l'angiotensine et la rénine, l'AVP participe à la préservation électrochimique et hydrodynamique de l'organisme [34].

L'AVP aide à la régulation des rythmes internes de l'organisme en fonction des interactions imposées par l'environnement

extérieur en tant que modalité métarythmique d'intégration hiérarchique des organismes terrestres dans les activités célestes [31]. La mélatonine pinéale stimule la libération de vasopressine par l'hypophyse postérieure [35]. La vasopressine participe ensuite au syndrome général d'adaptation en stimulant – du fait de sa co-localisation avec elles – la CRH pour stimuler l'ACTH, et l'ACTH et la MSH pour stimuler le cortex surrénal et le cortisol [31]. La vasopressine libère l'ocytocine. L'ocytocine inhibe alors l'inhibition des hormones centrales par la dopamine, ce qui permet à l'adaptation de continuer (Figure 6-8) [31].

L'AVP exerce aussi un rôle dans les cycles de la vie et la socialisation, en complément de celui de l'ocytocine [36], et son altération est associée à des perturbations de l'humeur et de l'apprentissage [37, 38]. Par des projections directes dans le SNC, elle influence les liens affectifs, l'activité sexuelle et d'autres types de comportement [36, 39]. Elle se connecte également au locus cœruleus où elle influence l'activité alpha-sympathique.

Ocytocine

Emplacement : l'hypophyse postérieure. Comme la vasopressine, elle est synthétisée dans l'hypothalamus. La majorité de l'ocytocine est stockée dans l'hypophyse postérieure et libérée en périphérie [11]. De même que pour la vasopressine, il existe des projections centrales depuis l'hypothalamus jusqu'au SNC pour réguler le comportement central (voir ci-dessous).

Composition : polypeptide.

Régulation (Figure 6-9) :

- Stimulation :
 - vasopressine
 - œstrogènes
- Inhibition :
 - progestérone (activité périphérique de l'ocytocine).

Objectif : l'ocytocine a pour but d'aider à la préservation de l'organisme et à l'expansion de ses capacités. L'ocytocine a

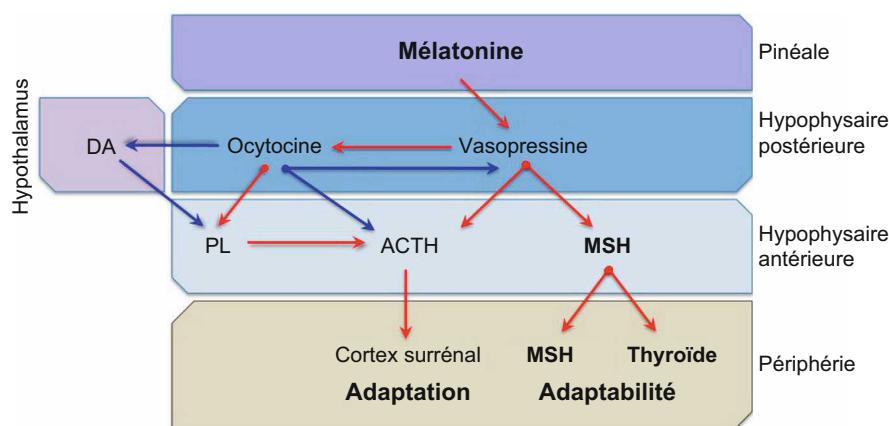


FIGURE 6-8. Relation entre la glande pinéale et l'hypophyse antérieure et postérieure dans l'adaptation. La mélatonine, hormone pinéale, est étroitement liée à l'activité et à l'adaptation de l'hypophyse postérieure. La mélatonine stimule la vasopressine, qui a divers effets. Elle stimulate l'ocytocine pour inhiber la dopamine (DA) en libérant l'inhibition de la prolactine (PL). La vasopressine co-stimule l'ACTH avec le CRH et soutient directement la participation du cortex surrénalien dans les réponses d'adaptation. Elle stimule également la MSH, qui joue un rôle à la fois dans la stimulation de l'excrétion du cortisol et de la glande thyroïde. Flèche rouge : stimulate ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)



FIGURE 6-9. Régulation de l’ocytocine. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

une série d’activités additives et compétitives vis-à-vis de la sérotonine, de la dopamine, de la vasopressine et du fonctionnement général de l’axe corticotrope [12, 31]. Elle a des propriétés anxiolytiques, neutralisant les effets indésirables du cortisol dérégulé dans le système nerveux central [37, 40]. Ainsi, elle améliore la conscience diurne et la prise de décision [37, 41]. L’ocytocine et la sérotonine sont produites dans la même région de l’hypothalamus [42]. Nous théorisons que l’ocytocine stimule la sérotonine dans le but de favoriser une perception plus fine de la lumière et du son, augmentant ainsi la sociabilité. En d’autres termes, l’amélioration de la socialisation n’est pas due au seul effet de l’ocytocine. Cela nécessite le bon fonctionnement des autres neurotransmetteurs, des neurohormones, etc. Une fonction correcte de l’ocytocine permet d’atténuer l’intensité de la perception séotoninergique des stimuli, ce qui engendre ainsi un état de conscience agréable. Les récepteurs de l’ocytocine sont fortement concentrés dans les zones où la dopamine fonctionne également (substance noire, globus pallidus et zone pré-optique) où ils aident à régler l’entraînement de la fonction neuroendocrine centrale entre la sérotonine et la dopamine, régulant ainsi l’équilibre entre la prise de conscience et le traitement des stimuli.

La vasopressine stimule l’ocytocine, mais l’ocytocine inhibe la vasopressine (*voir* figures 6-8 et 6-9) et l’ACTH [43]. Cependant, l’ocytocine éventuellement associée aux endorphines ou aux enképhalines inhibe l’inhibition par la dopamine du fonctionnement endocrinien central, agissant comme un système « clé en main » entre les demandes augmentées et celles restreintes d’adaptation [44, 45]. L’effet net de la relation triadique entre l’ocytocine, la vasopressine et la sérotonine est une stimulation centrale et périphérique au cours de la conscience diurne. Ainsi, l’activité de la vasopressine et des facteurs associés pendant la journée entraîne la prédominance des facteurs de vigilance, ce qui permet à l’ocytocine de réorienter la sérotonine vers une perception accrue et non pas vers le sommeil.

Selon la théorie de l’endobiogénie, l’ocytocine joue un rôle complexe et variable dans la régulation des rythmes circadiens et des états correspondants de conscience et de vigilance. L’ocytocine à la fois s’oppose à l’activité de la mélatonine et l’amplifie. Elle s’oppose à l’inhibition de la reproduction par la mélatonine en augmentant les sentiments d’amour et d’affection et en facilitant la parturition [8]. En l’absence de vasopressine, l’ocytocine amplifie les effets soporifiques de la mélatonine la nuit en inhibant les facteurs anti-mélatonine tels que l’ACTH et le cortisol, renforçant ainsi pendant la nuit un état non diurne de conscience. En résumé, l’ocytocine joue un rôle clé dans divers aspects du cycle de la vie, de la fertilité à la parturition, de la lactation à la parentalité, de l’intégration sociale à la sélection

du partenaire [8]. Dans les cas où la vasopressine intègre les rythmes internes de l’individu à ceux du milieu extérieur, l’ocytocine fusionne les rythmes de vie de l’individu à ceux d’autres membres de la même espèce.

Introduction aux hormones périphériques

La notion d’hormones périphériques dans la rubrique corticotrope s’étend bien au-delà du cortex surrénalien. Ceci reflète la complexité persistante de l’axe corticotrope et son rôle crucial à la fois dans la reproduction (*voir* oxytocine) et dans la survie. Un bref aperçu des glandes et de leurs hormones est présenté ci-dessous.

1. Cortex surrénal
 - a. Glucocorticoïdes : cortisol
 - b. Minéralocorticoïdes : aldostérone
 - c. Androgènes : DHEA
 - d. Progestogènes : progestérone
 - e. œstrogènes : estradiol
2. Foie, poumons, rein, sang : production d’angiotensine et conversion en angiotensine II
3. Rein : rénine

Introduction au cortex surrénalien

La glande surrénale est située au-dessus (*ad-*) du rein (*renalis*), d’où la nomenclature « supra-rénale » ou « ad-rénale ». C’est un organe rétro-péritonéal situé latéralement à la colonne vertébrale, entre les 10^e et 12^e côtes de l’homme adulte [46]. La glande surrénale est composée de deux parties : la médullaire et le cortex. La médulla, la partie interne, produit principalement de l’adrénaline (80 %) et de la noradrénaline (20 %) [47]. Le cortex est divisé en trois zones, de la plus interne à la plus externe (Figure 6-10). La *zone réticulée* produit des androgènes surrénaux, la *zone fasciculée* du cortisol et la *zone glomérulée* de l’aldostérone [48].

Les hormones et les neurotransmetteurs corticotropes centraux du SNA (y compris l’adrénaline) sont des polypeptides produits au sein d’un organe lipidique (à savoir, le cerveau). En revanche, les hormones du cortex surrénalien sont des stéroïdes dérivés de lipides produits dans une glande protéique. Les hormones surrénales et gonadiques partagent ces mêmes précurseurs métaboliques, bien qu’elles soient produites dans des proportions différentes au sein des deux glandes [25]. Métaboliquement, nous pouvons classer les stéroïdes en trois familles, en fonction du nombre de carbones (C) qu’ils contiennent :

1. Stéroïdes C21 : prégnane
 - a. Progestérone
 - b. Cortisol
 - c. Aldostérone
2. Stéroïdes C19 : androstane
 - a. DHEA
 - b. Testostérone
 - c. Dihydrotestostérone

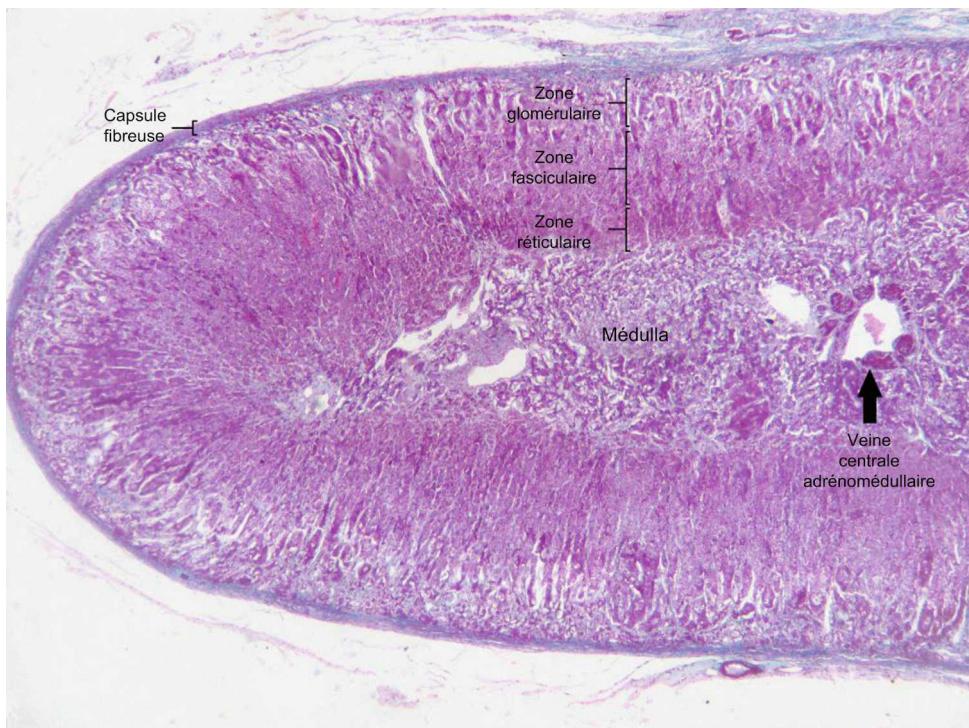


FIGURE 6-10. Histologie du cortex surréenalien. (Source : Jpogi [CC0 1.0], Wikimedia Commons.)

3. Stéroïdes C18 : estrane

- a. Oestradiol
- b. Estrone
- c. Oestriol

Le reste de la discussion portera sur les hormones les plus importantes représentatives de leur classe et de leur zone de production plutôt que sur le détail de chaque intermédiaire métabolique (Figure 6-11).

Le cortex surréenal est unique parmi les glandes endocrines car il assure deux aspects essentiels de la vie : la survie et la reproduction. Il est unique en étant la seule glande qui soit à la fois le fondement de la structure et le gestionnaire de la fonction. Ainsi, le cortex surréenal contient en lui-même la potentialité à la fois des axes corticotrope et gonadotrope. En considérant les hormones produites dans le cortex surréenalien, nous observons les types d'activité présentés dans le tableau 6-II.

Selon l'approche physiologique intégrative, il existe trois niveaux d'évaluation de la fonction du cortex surréenalien : production globale absolue, activité permissive et adaptative. La production globale absolue désigne le taux quantitatif de sécrétion (production) et d'excrétion (libération) des hormones du cortex surréenalien. Ceci témoigne de la distribution relative de l'activité organo-métabolique¹ du cortex surréenalien. La capacité générale du cortex surréenalien affecte le métabolisme général, le système nerveux autonome et la fonction cardiovasculaire. En dépit des

actions cataboliques du cortisol, qui peuvent être considérables, l'action nette du cortex surréenalien est anabolique. Cela tient au rôle de l'aldostéron, des androgènes surrénalians et des oestrogènes surrénalians. L'impact des hormones anaboliques du cortex surréenalien doit être évalué en relation avec l'activité du cortisol et du métabolisme thyroïdien.

Selon la théorie de l'endobiogénie, « *le catabolisme nourrit l'anabolisme* ». Le catabolisme est une série d'actions au cours desquelles un matériau plus simple est dérivé de la décomposition partielle ou complète, du désassemblage ou de la destruction d'un matériau plus complexe. Le temps du catabolisme est le temps du pré-anabolisme (voir chapitre 9), le moment de la collecte de tout le matériel nécessaire avant le début de l'anabolisme. L'anabolisme est l'assemblage, la constitution ou le méta-arrangement de matériaux moins complexes en associations plus complexes. C'est un type de promesse ou de potentiel de réalisation qui dépend du matériel approprié disponible. Le temps de l'anabolisme est le temps du travail, ce qui signifie que la cellule est « fermée » à l'apport de matériel supplémentaire afin qu'elle puisse assembler ce qui a déjà été rassemblé. Selon la théorie de l'endobiogénie, si l'impulsion anabolique du cortex surréenalien dépasse ou précède l'action catabolique des hormones thyroïdiennes périphériques, elle peut, en fait, diminuer le métabolisme. Pour illustrer ce point, le tableau 6-III présente les effets d'une augmentation de l'activité du cortex surréenalien, qui est relativement supérieure à celle du cortisol et de l'activité métabolique thyroïdienne. L'inverse est vrai lorsque l'activité du cortex surréenalien est insuffisante ou diminuée par rapport au cortisol et à l'activité métabolique thyroïdienne.

1. Nous définissons le terme « organo-métabolique » comme la régulation hormonale de l'activité métabolique de l'organe dans son ensemble, basée sur des exigences supérieures à celles de la cellule (voir chapitre 4).

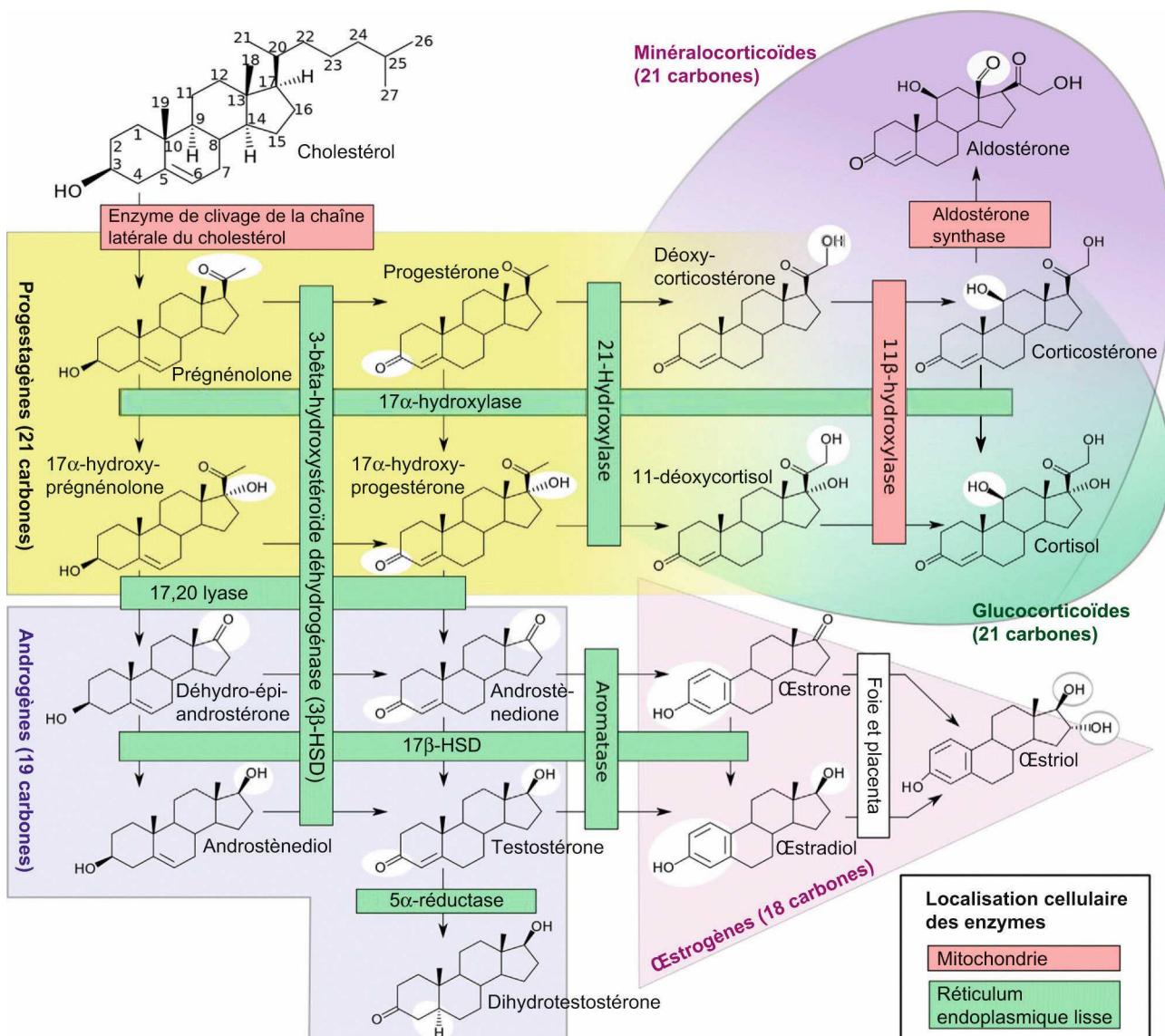


FIGURE 6-11. Diagramme des voies de la stéroïdogenèse humaine. (Par David Richfield et Mikael Häggström. Dérivé de la version précédente de Hoffmeier et Settersr (2014). WikiJournal of Medicine 1 (1). DOI : 10.15347 / wjm / 2014.005. [CC-BY-SA-3.0], Wikimedia Commons.)

TABLEAU 6-II. Actions générales des hormones du cortex surrénalien.

	Cortisol	Aldostérone	Androgènes surréaliens	Oestrogènes	Progestérone
Structure		✓	Fondation de la structure fœtale initiale	Initiation de la régulation de la structure	Régulation de la structure
Fonction de la structure	✓	✓	✓	✓	✓
Fonction	✓	✓	✓	✓	✓
Permissivité	✓		✓		
Adaptation	✓	✓	✓	✓	✓
Reproduction			✓	✓	✓

TABLEAU 6-III. Effets de l'augmentation des actions du cortex surrénalien sur le métabolisme cellulaire et la fonction globale.

Fonction	Effet de l'activité globale élevée du cortex surrénalien
Catabolisme	Catabolisme efficace diminué pour initier le métabolisme
Anabolisme	Dépend de la prédominance anabolique relative (index de catabolisme / anabolisme)
Taux général de métabolisme	Voir ci-dessus
Perméabilité cellulaire passive	Peut retarder ou diminuer le flux passif d'électrolytes et de liquides dans la cellule si le cortisol n'est pas suffisamment élevé pour retarder le temps d'anabolisme
Histamine	Diminue l'histamine
Nécrose	Diminue la nécrose et prolonge la vie cellulaire, même au-delà de son efficacité fonctionnelle optimale
Inflammation	Diminue l'inflammation. Évaluer par rapport à la fonction thyroïdienne et au taux de nécrose

L'activité permissive du cortex surrénalien fait référence à la manière dont ses hormones créent un environnement favorable aux actions d'autres hormones ainsi qu'à celles d'autres fonctions physiologiques et métaboliques. Le tableau 6-IV montre les effets des actions permisives lorsqu'elles prédominent sur les actions adaptatives.

Plus le cortex surrénalien est dédié à la production d'androgènes et d'oestrogènes surrénaux, plus sa fonction permissive est grande, mais moins sont ses capacités d'adaptation, selon notre définition. Moins les gonades sont efficaces pour produire des oestrogènes et des androgènes, plus le cortex surrénal sera sollicité, car il peut également produire des androgènes surrénaux, des oestrogènes et de la progestérone. Cela a tendance à se produire aux dépens de l'activité métabolique dédiée à la production de glucocorticoïdes.

Les capacités adaptatives du cortex surrénal concernent trois types d'activité. Le premier est l'activité organo-métabolique intrinsèque du cortex surrénal dans la production de cortisol par rapport à ses autres produits. Ceci s'explique par l'importance relative du cortisol dans le processus d'adaptation par rapport à celle des autres hormones surrénales. À savoir, la concentration sérique totale de cortisol est 1000 fois celle de l'aldostéron, mais 96 % du cortisol est lié *versus* 60 % d'aldostéron en raison de la nécessité d'avoir des quantités significatives de cortisol en réserve (voir chapitre 10) [49]. Le deuxième type d'activité concerne ses effets sur la nutrition cellulaire. Le troisième est le processus adaptatif général de la vigilance et de la mémoire [50]. Rapportées à la

TABLEAU 6-IV. Activité permissive du cortex surrénalien.

Fonction	Commentaire
Métabolique surrénalienne	Androgènes Favorise la production d'androgènes surrénaux
	Oestrogènes Favorise la production d'oestrogènes surrénaux
Nutrition cellulaire	Perméabilité membranaire active Favorise le flux dynamique de nutriments dans la cellule à des fins structurelles par rapport à celles fonctionnelles
	Gradient osmolaire intracellulaire actif Favorise le flux dynamique d'électrolytes et d'eau dans la cellule à des fins structurelles par rapport à celles fonctionnelles

théorie des systèmes vivants de Miller, ces constatations englobent quatre des neuf fonctions de la gestion de l'information dans un système vivant : la transduction des informations externes, la transduction des informations internes, la transmission et la mémoire (voir chapitre 2) [51].

Le rôle adaptatif du cortex surrénal global est plus favorisé lorsque son activité est réduite par rapport à la production de cortisol (Tableau 6-V). Un niveau d'activité en faveur du cortex surrénal adaptatif par rapport à sa fonction permissive permet un degré optimal de vigilance, de mémorisation et de perméabilité cellulaire aux éléments nutritifs [40, 52-54]. Nous considérons qu'un niveau élevé d'activité du cortex surrénal par rapport au cortisol constitue un mécanisme potentiellement protecteur contre une activité d'adaptation centrale excessive qui peut intensifier le souvenir d'événements traumatiques (noradrénaline, dopamine, TRH, histamine, etc.) [2, 40, 52, 55-59].

Cortisol : glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes, ainsi appelés parce que dérivés du cortex surrénal (corticoïde) ont des effets sur les niveaux du glucose circulant (glucoc.). Cependant, comme l'a observé un des premiers chercheurs, les appeler glucocorticoïdes c'est comme « décrire un éléphant par la forme de sa queue » [60]. En d'autres termes, les effets des glucocorticoïdes sont beaucoup plus vastes que ceux du cortisol sur le métabolisme des glucides.

Emplacement : zone fasciculée (principal) mais aussi zone réticulée du cortex surrénalien.

Composition : les glucocorticoïdes sont des stéroïdes dérivés du cholestérol. Il en existe quatre qui tous procèdent de la progestérone : le 11-désoxy cortisol, la désoyoxycorticostéron, la corticostéron et le cortisol. Le cortisol est le glucocorticoïde actif. La corticostéron est métaboliquement convertible en cortisol, et représente un matériau de réserve post-traductionnel dans la capacité tampon globale

TABLEAU 6-V. Effets du rôle adaptatif optimal du cortex surrénalien.

Fonction	Commentaire
Perméabilité cellulaire passive	Augmentation de la perméabilité passive de la membrane, ce qui permet aux métabolites de pénétrer dans les cellules présentant la plus forte demande métabolique
Vigilance	Augmentation de la vigilance sans atténuer les effets de l'histamine
Rappel à la mémoire [54]	Rappel à la mémoire accru. Plus l'activité du cortex surrénalien est importante, plus le risque de supprimer le rappel d'événements est grand. Cela peut constituer un phénomène protecteur visant à empêcher le cerveau de s'éteindre en raison d'un court-circuit des voies métaboliques. Évaluer par rapport à l'activité thyroïdienne et à la MSH

de l'organisme pour un surcroît de cortisol [48]. Le terme « cortisol » peut être utilisé de manière interchangeable avec le terme « glucocorticoïde » et se réfère à l'activité générale de ces produits.

Régulation (Figure 6-12) :

- Stimulation :
 - α -sympathique
 - CRH
 - ACTH
 - α MSH
 - β MSH
- Inhibition :
 - endorphines (privilégient l'aldostérone par rapport au cortisol, préservent le calcium)
 - cortisol
 - œstrogènes (réduisent les taux sériques, via la transcortine).

Objectif : la finalité du cortisol est d'assurer l'adaptabilité de l'organisme à tout moment, à chaque type d'agression. Cela s'accomplit en mobilisant des métabolites, des liquides et des électrolytes, et en augmentant l'activité physiologique liée à la défense : la conscience, le mouvement et l'immunité.

Le cortisol est une hormone catabolique de la première boucle, mais il est aussi exprimé brièvement dans la deuxième boucle pour réguler les œstrogènes (voir chapitre 10). Parmi les deux axes cataboliques, le corticotrope possède la plus grande influence sur tous les métabolites et processus de l'organisme (voir ci-dessus). Dans l'axe corticotrope, le cortex surrénalien exerce la plus grande influence sur la physiologie. Dans le cortex surrénalien lui-même, le cortisol est l'élément qui a la plus grande influence sur sa physiologie. Lorsque nous disons que le but de l'axe corticotrope est d'assurer la survie de l'organisme, c'est le cortisol qui joue le rôle le plus direct et le plus constitutif, bien qu'il n'agisse en aucun cas seul.

Le cortisol a deux rôles généraux : permissif et adaptatif. Ce concept n'est pas propre à l'endobiogénie, mais il reflète une approche physiologique classique de l'activité glucocorticoïde [30]. Le Dr Duraffourd a créé une formule basée sur

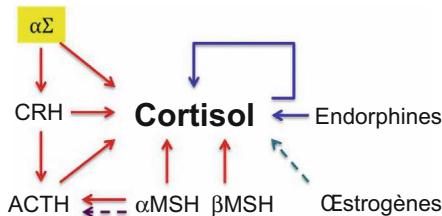


FIGURE 6-12. Régulation du cortisol. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe ; flèche violette : se transforme en ; flèche en pointillés bleus : réduit les taux sériques. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

des biomarqueurs modélisant l'activité permissive et adaptative tissulaire du cortisol [61]. L'activité permissive du cortisol fait référence à son rôle dans la potentialisation de l'activité d'autres processus physiologiques se déroulant dans le corps [30]. Exemples du rôle permissif du cortisol : efficacité de la liaison de toutes les autres hormones à leurs récepteurs, réceptivité aux catécholamines, taux de glycogénolyse. N.B. : *La permissivité du cortex surrénalien dans sa fonction globale est différente de l'activité permissive spécifique du cortisol, bien qu'elle englobe et implique l'efficacité de l'activité du cortisol.*

L'activité adaptative concerne le rôle du cortisol dans l'adaptation. Dans les syndromes d'adaptation (voir chapitre 12), le cortisol joue un rôle dans l'adaptation immédiate, l'adaptation chronique et le syndrome général d'adaptation, y compris les variations chronobiologiques [62]. Ainsi, il est utile de considérer que le cortisol a un rythme circadien particulier et, à l'intérieur de ce modèle, il en existe un autre, tous deux cruciaux pour ses rôles permissifs et adaptatifs (Figure 6-13) [62]. Comme avec toutes les autres hormones, le schéma circadien devient moins synchronisé avec l'âge.

Cependant, comme pour une fractale, il existe de nombreuses répétitions itératives de cette montée et de cette chute avec des amplitudes et des fréquences particulières qui révèlent plus précisément l'activité du cortisol. D'une façon générale, nous pouvons les diviser en rythmes diurnes et nocturnes. Les fluctuations diurnes sont de faible amplitude et de haute fréquence, ce qui indique le rôle adaptatif relativement plus important du cortisol au cours de la journée. Des excréptions très fines et fréquentes de cortisol sont nécessaires pour ajuster constamment l'équilibre interne pendant les heures d'éveil. Le rythme nocturne présente des variations de haute amplitude et de basse fréquence. Ceci favorise une prédominance relative du rôle permissif du cortisol et la préparation de l'axe corticotrope pour l'éveil du lendemain matin.

Mécanisme d'action

Les actions du cortisol, comme pour de nombreuses hormones, peuvent être classées en deux groupes généraux : non génomiques et génomiques. Les effets non génomiques se produisent en quelques minutes, les effets génomiques en quelques heures (typiquement 6 à 24 heures), ce qui représente le temps nécessaire pour produire et exprimer un nouveau

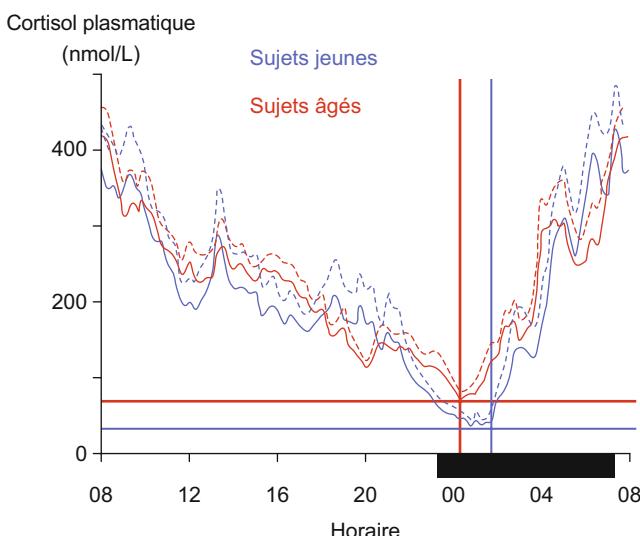


FIGURE 6-13. Variations circadiennes du cortisol chez les hommes jeunes et âgés. Chez les hommes jeunes (ligne violette), les concentrations sériques de cortisol atteignent leur maximum à 08 h 00, atteignent leur nadir à 00 h 00 pour assurer un sommeil suffisant. La montée se fait à partir de là jusqu'à leur apogée. Cependant, dans ce schéma général, il existe des hauts et des bas tout au long de la journée, ce qui est crucial pour une régulation adéquate de la vigilance, du métabolisme, etc. Les hommes plus âgés (ligne rouge) montrent la même tendance générale, avec toutefois un léger décalage temporel. (Reproduit de Copinschi G, Caufriez A. Rythmes circadiens hormonaux et le sommeil dans le vieillissement. Encyclopédie des maladies endocriniennes (Deuxième édition), Academic Press. Pages 675-689. © 2019 Elsevier Inc.)

produit cellulaire [63]. Les effets génomiques régulent la transcription des gènes. Les effets non génomiques ne le font pas.

En ce qui concerne spécifiquement le cortisol, trois types d'*effets non génomiques* ont été découverts [54]. Le premier est l'interaction cortisol-membrane. Cela a été évoqué dans la discussion de la fonction du cortex surrénal et de la perméabilité de la membrane. Le second est l'effet du cortisol sur l'activité du récepteur au cortisol lié à la membrane. Le troisième est la translocation du cortisol aux récepteurs cytosoliques du cortisol. Les deux derniers effets impliquent une altération des voies de transduction du signal [64]. La plupart des fonctions permissives du cortisol se font par des mécanismes non génomiques. Plus précisément : mobilisation et séquestration des éléments immunitaires, fonction cardiaque, communication intracellulaire, prolifération neuronale et interaction neuro-endocrinienne, mémoire et qualité de la gestion centrale de l'adaptation se font par ce mécanisme [52, 54, 64].

Les effets génomiques du cortisol sont complexes. La séquence générale des événements est la suivante : le cortisol subit une translocation dans le cytoplasme, où il se lie à un des deux récepteurs des glucocorticoïdes (GR) : alpha (α) et bêta (β). La majorité des actions classiques du cortisol sont régulées par le GR α . Le GR β inhibe les actions de GR α , mais a aussi sa propre activité intrinsèque. L'une des actions de GR β est de diminuer la production des récepteurs aux glucocorticoïdes (voir figure 6-12). Le complexe cortisol-GR (C-GR) est transloqué dans le noyau. Quatre types d'événements peuvent

survenir, ce qui entraîne une régulation positive ou négative de certains gènes : 1) activité intrinsèque C-GR, 2) couplage avec les éléments de réponse, 3) attachement et 4) activité composite avec des facteurs de transcription. Le résultat final est la sollicitation de protéines pour la formation de diverses enzymes qui sont ensuite modifiées puis exprimées. Par exemple, C-GR diminue la transcription de l'interleukine 1 β (IL-1 β) [54], ce qui réduit la fièvre, l'inflammation, la prolifération cellulaire et l'activation lymphocytaire. C-GR diminue également la transcription de l'ostéocalcine [54, 65], ce qui diminue la sensibilité de la cellule aux œstrogènes, à la prolifération mitochondriale et à la sensibilité à l'insuline [66, 73]. À l'inverse, le cortisol augmente NF- κ B [54], qui joue un rôle dans le catabolisme du muscle, et réduit IGF-1 [54, 74], ce qui a pour conséquence de réduire l'anabolisme du muscle. Ces exemples montrent la façon dont les effets anti-inflammatoires, cataboliques et anti-anabolisants du cortisol sont exécutés.

Pour ajouter à la complexité de l'activité du cortisol, il existe 8 isoformes de chacun des deux récepteurs GR, avec une distribution variable de celles-ci dans différentes parties du corps et complétée d'une variation interpersonnelle, ainsi que des éléments de réponse variables du fait des modifications post-transcriptionnelles par phosphorylation et par acétylation, ce qui modifie le degré d'efficacité du cortisol [54]. Cela explique que les effets cliniques d'une hormone ne sont pas tant liés à sa production quantitative qu'à ses actions en aval sur le métabolisme, ce qui permet de comprendre son activité fonctionnelle finale [61]. Cela éclaire également l'une des raisons pour lesquelles les posologies des glucocorticoïdes exogènes sont si variables et leurs effets quelque peu imprévisibles.

Les effets du cortisol sur le métabolisme et la physiologie sont au nombre de 12 (voir figure 6-14 pour un résumé) : 1) système nerveux autonome, 2) système endocrinien, 3) système nerveux central, 4) éléments sanguins, 5) métabolites, 6) foie, 7) tractus gastro-intestinal, 8) rein, 9) électrolytes, 10) os, 11) système cardio-vasculaire, 12) système immunitaire. Les généralités des activités non endocrinianes et non-SNA sont résumées ci-dessous, puis discutées en détail par la suite.

Système nerveux autonome

Le cortisol affecte le SNA directement et indirectement. Indirectement, il augmente le nombre de récepteurs $\beta\Sigma$ [75] et accentue ainsi les effets de l'adrénaline dans l'adaptation. Grâce à ses autres activités mentionnées ci-dessous, telles que l'utilisation du calcium, la balance entre le sodium et le potassium, la perméabilité membranaire, il peut augmenter de façon indirecte le taux général de fonctionnement du SNA.

Système endocrinien

Il exerce un *feed-back* négatif classique sur ses hormones stimulantes [63]. L'activité permissive générale du cortisol aide à réguler le fonctionnement de l'activité endocrinienne centrale en inhibant sa surexpression et en régulant la durée de la sécrétion et le moment de l'excrétion de diverses hormones par les axes endocriniens. Au cours de la croissance embryonnaire, le cortisol joue un rôle dans le développement de l'axe corticotrope ainsi que sur divers organes, tels que les poumons et le thymus [54]. Le cortisol

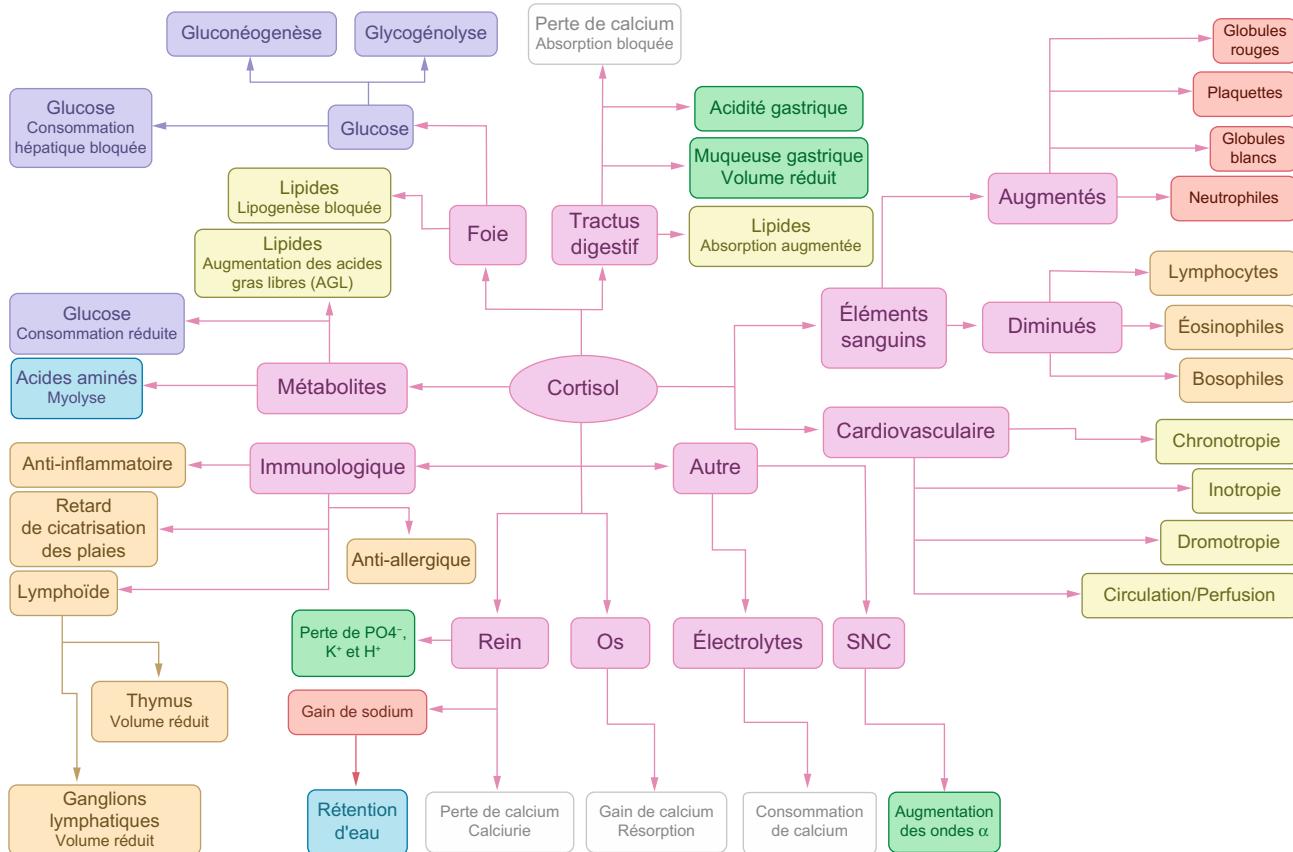


FIGURE 6-14. Résumé des 12 zones d'activité du cortisol. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

diminue l'activité anabolique des hormones comme la FSH, la LH, les œstrogènes, la somatostatine, la prolactine et inhibe la résistance à l'insuline. Le cortisol augmente la prolifération et la croissance cellulaire [75].

Système nerveux central

Les récepteurs du cortisol sont largement représentés dans toutes les zones du cerveau, y compris la zone limbique, le système d'activation réticulaire, les zones sous-corticales et corticales. Il augmente un certain nombre de fonctions complexes conscientes et inconscientes liées à la cognition, aux émotions, à la mémoire et à l'apprentissage [52] et favorise un état de vigilance et de concentration serein lorsqu'il est bien adapté aux besoins cognitifs centraux. Cela se traduit par une augmentation de l'activité des ondes cérébrales α lorsque le cortisol est permis et bien régulé [76]. Le cortisol favorise également un état plus extraverti, même si d'autres facteurs doivent être présents simultanément. Au sein de ces observations générales figurent des implications pour divers types de troubles neuropsychiatriques tels que la dépression, l'anxiété, les convulsions, la schizophrénie et la toxicomanie (voir chapitre 8, section TRH).

Éléments sanguins

Le cortisol mobilise divers produits dérivés de la moelle osseuse qui jouent un rôle dans la réponse d'adaptation. Il augmente les

taux sanguins globaux des trois principaux éléments cellulaires dérivés de la moelle : les erythrocytes (globules rouges), les leucocytes (globules blancs) et les thrombocytes (plaquettes). Les *globules blancs* constituent une famille de 5 types de cellules qui proviennent d'un précurseur hématopoïétique commun et se différencient en neutrophiles, monocytes, éosinophiles, basophiles et lymphocytes. En ce qui concerne les leucocytes, le cortisol favorise spécifiquement la mobilisation et la prolifération des neutrophiles. Cette activité protège contre une réponse immunitaire et inflammatoire dérégulée. La mobilisation des globules blancs favorise la capacité d'adaptation générale de l'organisme. Chez l'adulte, la pluralité ou la majorité des leucocytes sont des neutrophiles. Le rôle général des neutrophiles est la régulation immunitaire et l'anabolisme des tissus. Les neutrophiles participent à la réponse immunitaire par le biais de l'inflammation [77] et de la phagocytose des microbes et des débris cellulaires [78]. Les neutrophiles ont une demi-vie courte de 3 à 6 heures, nécessitant leur production constante de la moelle osseuse pour maintenir des taux sanguins normaux.

Le cortisol augmente la séquestration et/ou l'apoptose des lymphocytes, des éosinophiles et des basophiles [26-29, 79, 80]. Les *lymphocytes* sont des globules blancs qui sont des médiateurs essentiels de l'immunité. Il en existe trois types. Les cellules B sont matures dans l'os et les cellules T dans le thymus. Elles font partie du système immunitaire adaptatif ou spécifique. Les cellules de destruction

naturelle (NK) sont un troisième type de lymphocytes qui fait partie de l'immunité innée ou non spécifique. En général, les lymphocytes, en particulier les lymphocytes T et les cellules NK, jouent un rôle important dans la surveillance et la destruction des virus et des tumeurs. Les lymphocytes T immunorégulent le système immunitaire adaptatif en stimulant la production d'anticorps spécifiques de l'antigène à partir de lymphocytes B. À des niveaux permissifs, le cortisol complète l'action de l'ACTH et des autres régulateurs en amont de l'immunité. En tant que mesure de protection et de régulation. A des niveaux plus élevés, le cortisol régule tous les aspects de la fonction des leucocytes, à l'exception des neutrophiles.

Les *éosinophiles* constituent une sous-population de globules blancs. L'ACTH provoque une augmentation élevée et proportionnelle du nombre d'éosinophiles dans la circulation [81, 82]. Les éosinophiles ont des effets antimicrobiens directs du fait de la production d'enzymes RNase [83-92] et de la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Ils sont également immunomodulateurs par le biais de la présentation de l'antigène aux cellules T [93-99]. Indirectement, ils constituent une source secondaire d'histamine, qui module le système immunitaire [100, 101]. Ils ont donc une activité semblable à celle du cortisol. Ainsi, les éosinophiles, comme les lymphocytes, sont exprimés comme une « sauvegarde » contre un possible retard ou une insuffisance d'expression du cortisol. Une expression suffisante du cortisol, comme pour les lymphocytes, corrige cette réponse à l'ACTH, réduisant ainsi les éosinophiles circulants de trois manières : 1) suppression de la maturation, du recrutement et de la survie des éosinophiles [102], 2) séquestration d'éosinophiles matures dans les organes lymphoïdes [103], et 3) stimulation de l'apoptose à éosinophiles par la régulation transcriptionnelle (*up-regulation*) [104].

Les *basophiles* sont les moins nombreux de tous les globules blancs. L'ACTH augmente les basophiles circulants proportionnellement à l'intensité de son appel pour plus de glucocorticoïdes. Les basophiles jouent un rôle dans l'immunité innée, en particulier contre les allergènes [105] et les parasites [106]. Les basophiles partagent des récepteurs similaires à ceux des éosinophiles, tels que l'éotaxine, et peuvent servir de moyen tertiaire d'adaptation de la réponse surrénalienne aux agresseurs face à une réponse inadéquate du cortisol et insuffisante des éosinophiles. Le cortisol diminue le nombre de basophiles circulants. L'effet total de tous les leucocytes est de participer à l'immunité, à la guérison des tissus et aux processus inflammatoires, en particulier pendant la phase aiguë des infections.

Le cortisol en présence d'érythropoïétine stimule l'hématopoïèse, la formation de *globules rouges*, les érythrocytes [107]. Les globules rouges contiennent de l'hémoglobine, qui transporte l'oxygène vers chaque cellule. Ainsi, cette relation entre le cortisol et les GR améliore la qualité de l'adaptation et la capacité de transport de l'oxygène, ce qui permet ainsi le métabolisme aérobie de l'ATP, la vasodilatation de la microcirculation et la réduction de la résistance vasculaire.

Les *plaquettes* proviennent des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Elles ont quatre fonctions principales. La première est l'hémostase. En adaptation immédiate, cette action est nécessaire en cas d'xsanguination. La deuxième fonction, liée en partie à la première, est l'adsorption de facteurs sériques tels que les facteurs de coagulation et le calcium, ce qui leur permet de participer à l'activité hémostatique immédiate [108]. La troisième est la réparation et la croissance du tissu conjonctif par l'intermédiaire de facteurs de croissance dérivés des plaquettes, tels que le facteur de croissance similaire à l'insuline 1 (IGF-1), le facteur de croissance des fibroblastes et d'autres acteurs [109, 110]. Les plaquettes sont également le principal transporteur de la sérotonine, ce qui peut augmenter l'absorption de glucose intestinal au cours de la réponse d'adaptation [111]. Enfin, les plaquettes participent à l'activité pro-inflammatoire, en adaptant les mécanismes immunitaires innés et adaptatifs à travers l'expression des chimiokines et des cytokines, et l'interaction récepteur-récepteur avec les leucocytes [112]. Les plaquettes contiennent également de l'histamine qui est sécrétée avant que leur agrégation ne survienne [113].

Du point de vue des preuves expérimentales, les effets du cortisol sont contradictoires. Par exemple, une dose pharmacologique à très forte dose induit une thrombocytopénie par suppression de l'activité de la moelle osseuse. Cependant, les glucocorticoïdes sont également recommandés en cas de thrombocytopénie chez les patients hospitalisés [114]. Pourtant, cliniquement, les affections associées à une insuffisance de cortisol (états éosinophiliques et troubles inflammatoires) sont associées à une thrombocytose [115-117]. Lorsque l'on considère la somme d'action des plaquettes, elles favorisent les états de guérison plus que les états d'adaptation. À notre avis, que son taux soit élevé de façon aiguë, ou physiologique ou adaptative au cours des syndromes d'adaptation le cortisol diminue les plaquettes en circulation, mais améliore la formation de thrombocytes dans la moelle osseuse de manière permissive par son action anti-inflammatoire. Comme environ un tiers des plaquettes matures sont séquestrées dans la rate, on considérera que la thrombocytose aiguë en présence d'une activité élevée du cortisol est le résultat de la mobilisation dans la rate des plaquettes par l'adrénaline (*voir chapitre 15 et The Theory of Endobiogeny*, volume 2, chapitre 1²) [118].

Métabolites

Le cortisol mobilise l'ensemble des trois éléments énergétiques et nutritifs du corps : les glucides, les protéines et les lipides (Tableau 6-VI). En ce qui concerne les glucides, en particulier le glucose, le cortisol

2. NdE : traduction française en cours.

TABLEAU 6-VI. Résumé des effets du cortisol sur les métabolites par localisation.

	Néoglucogenèse	Mobilisation des réserves	Blocage de l'assimilation	Augmentation de l'assimilation
Glucose	Foie	Foie	Systémique	
Acides aminés		Muscle squelettique	Muscle squelettique	
Lipides		Adipocytes	Foie.	Intestin grêle

augmente les taux sériques de plusieurs façons, principalement par le foie. Cela met en évidence l'importance du foie en tant qu'élément de la capacité tampon et des syndromes d'adaptation. Le cortisol augmente la gluconéogenèse à partir des acides aminés et des lipides, mettant en exergue l'interdépendance des divers stocks de nutriments, très probablement en présence de l'hormone de croissance et d'autres facteurs de croissance [119]. Il augmente la libération de glucose stocké via la glycogénolyse. Enfin, le cortisol diminue l'absorption du glucose par les organes non vitaux [120].

Le cortisol augmente la protéolyse des muscles squelettiques et bloque leur anabolisme, avec un rôle régulateur joué par l'insuline [121-123]. De cette façon, il augmente la disponibilité des acides aminés pour une utilisation immédiate et à court terme par les systèmes critiques de l'organisme en cas de besoins brutal de neurotransmetteurs, d'immunoglobulines et d'enzymes catalytiques. Enfin, le cortisol majore la concentration de lipides circulants de trois manières. Il augmente la lipolyse des adipocytes, accentuant ainsi la disponibilité en acides gras libres [124-126]. Il bloque la lipogénèse dans le foie et amplifie l'absorption des graisses dans l'intestin grêle [127, 128].

Foie

Le cortisol et le foie ont une relation permanente et étroite dans le métabolisme de base, dans les syndromes d'adaptation et dans l'adaptabilité. Comme indiqué ci-dessus, le cortisol impose au foie de générer du glucose à partir de substances non glucidiques et de la glycogénolyse. La mobilisation des acides aminés permet également au foie de métaboliser les protéines porteuses des hormones.

Tractus gastro-intestinal

Nous avons noté l'augmentation de l'absorption des lipides du tractus gastro-intestinal. En plus de cette action, le cortisol augmente la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac et réduit le volume de la muqueuse gastrique [30]. Cela sert de défense contre les agents pathogènes externes qui entreraient dans l'organisme par la cavité buccale. Le cortisol s'oppose aux actions de la vitamine D en diminuant l'absorption du calcium par l'intestin [129].

Rein et électrolytes

Le cortisol a un effet permissif sur la filtration glomérulaire [130]. Les principaux changements électrolytiques sont une perte de calcium et de phosphate par le blocage de leur réabsorption dans les tubules distaux [75]. Le cortisol a une affinité de liaison de 1 : 1 avec le récepteur de l'aldostéron dans le rein [130], et joue ainsi un rôle dans la rétention de sodium (et de chlorure) et donc d'eau. Dans cet échange, le potassium et les protons sont excrétés pour préserver la neutralité de la charge sérique. Une action prolongée sur le récepteur des minéralocorticoïdes (RM) peut réduire le pH sérique [131, 132].

Cette activité minéralocorticoïde du cortisol est généralement bien régulée par le rein car le RM est couplé à l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β -OHSD)

qui transforme le cortisol en sa forme inactive [6, 132]. Pendant les états d'expression intense et aiguë de cortisol, ou de cortisol chroniquement élevé, l'activité de cette enzyme peut devenir insuffisante, entraînant une plus grande activité minéralocorticoïde par le cortisol, indépendamment de l'expression de l'aldostéron. *Glycyrrhiza glabra* (la réglisse) bloque l'activité de cette enzyme, favorisant ainsi l'activité minéralocorticoïde du cortisol dans le rein. C'est pourquoi la consommation chronique de cette plante sur le plan médical ou gastronomique peut entraîner une hypertension [6]. En résumé, le cortisol affecte la rétention ou la perte des électrolytes et des liquides par le rein (Tableau 6-VII).

Il existe une logique dans la rétention de certains électrolytes et la perte d'autres. La relation la plus complexe est celle du calcium. Le cortisol augmente les taux sériques de calcium par ostéoclastie [133]. Cependant, l'effet net du cortisol est une *diminution* du calcium sérique. Il stimule la consommation de calcium dans divers processus cellulaires. Ceci est crucial pour l'adaptation immédiate, et en fin de compte pour diverses formes d'adaptation et de fonctions de base. Cependant, pour limiter cet effet stimulant, le cortisol à la fois bloque l'absorption du calcium par les intestins et stimule son excréition par les reins, comme étudié plus haut.

Le maintien d'un volume intravasculaire adéquat, et par conséquent de la pression de perfusion adéquate, est essentiel à la survie. Cela permet d'assurer une perfusion cérébrale suffisante pour la conservation de la conscience, ainsi que l'apport de nutriments dans les cellules de la périphérie (et le cerveau). Ceci s'effectue par la rétention de sodium (et de chlorure) qui attire ensuite l'eau. La perte d'ions potassium et hydrogène aide à préserver la neutralité de la charge produite par la rétention du sodium. Le potassium est le cation intracellulaire principal et aide à maintenir la stabilité de la membrane en élevant le seuil de réponse électrophysiologique. La perte de potassium sert alors un double objectif car elle diminue la disponibilité du potassium pour résister à l'activation de l'activité cellulaire imposée par le calcium.

Os

Les os contiennent la grande majorité du calcium stocké dans l'organisme. Le calcium fonctionne comme le grand accélérateur de l'activité dans le corps. C'est un cofacteur essentiel pour de nombreuses enzymes. Il abaisse le seuil d'excitabilité des membranes cellulaires

TABLEAU 6-VII. Actions du cortisol sur la régulation des électrolytes rénaux.

Rétention	Perte
Sodium (Na^+)	Potassium (K^+)
Chlorure (Cl^-)	Hydrogène (H^+)
Eau (H_2O)	Calcium (Ca^{2+})
	Phosphate (PO_4^{3-})

et en particulier des neurones, et il augmente les contractions des muscles cardiaques et squelettiques. Le cortisol augmente le taux d'ostéoclastie [133], libérant du calcium dans le sérum ; l'os contenant 70 % de calcium lié à des sels inorganiques et plus de 99 % des réserves globales de calcium [132]. Il bloque également l'incorporation de calcium dans les os.

Système cardiovasculaire

Le cortisol exerce divers effets à la fois sur le cœur et sur le système vasculaire. Dans le cœur, il sensibilise la conduction sino-auriculaire, améliorant la dromotropie [134]. Il augmente la réactivité des catécholamines grâce à la régulation positive des récepteurs $\beta\alpha$ -adrénergiques et il améliore ainsi l'inotropie et la chronotropie. En ce qui concerne le myocarde, à des doses physiologiques il réduit l'inflammation du myocarde, améliorant la lusitropie (relaxation du myocarde) [134]. Dans le système vasculaire, conjointement à son activité minéralocorticoïde, il inhibe la production endothéliale de vasodilatateurs tels que les prostaglandines et l'oxyde nitrique [54].

Système immunitaire

Le cortisol est anti-inflammatoire selon les mécanismes décrits ci-dessus. Il est également anti-allergique par la réduction qu'il induit du nombre de mastocytes et par la stabilisation de la membrane des mastocytes, inhibant la libération d'histamine [135]. Il n'affecte pas l'activité de l'histamine déjà en circulation. Nous émettons l'hypothèse que, grâce à sa rétroaction négative sur l'ACTH, le cortisol peut réduire la prolifération des récepteurs de l'histamine.

Dans les états adaptatifs, le cortisol diminue le volume du thymus et réduit la taille des ganglions lymphatiques. Ses effets sur les lymphocytes T mûrs dans le thymus ont été discutés plus haut. Une expression adaptée du cortisol facilite la régulation du système immunitaire en limitant l'intensité de l'activité immunitaire en cours ainsi que sa durée. Cependant, il inhibe également la cicatrisation [54], ce qui permet à l'activité immunitaire dans les espaces extravasculaires de continuer, sans arrêt prématué. Bien sûr, une activité prolongée ou déréglée de cortisol affectera négativement ce processus par l'immunosuppression et l'anabolisme tissulaire retardé de façon inappropriée.

DHEA : androgènes surrénaux

Composition : c'est un stéroïde C19 dérivé du cholestérol de la famille androstane.

Emplacement : cortex surrénalien, zone réticulée.

Régulation :

- Stimulation : ACTH
- Inhibition : androgènes et œstrogènes gonadiques.

Objectif : fondation et évolution de la structure. La fondation de la structure est réalisée pendant la fœtogenèse et à nouveau lors du développement de caractères sexuels secondaires. La DHEA fournit un réservoir de matériel pré-androgène et pré-œstrogène qui peut être converti dans un tissu spécifique

par un processus appelé « *introcrinologie* ». Il existe deux principaux androgènes surrénaux produits dans la zone réticulée : la DHEA et son dérivé $\Delta 4$ -androstènedione. Le reste de la discussion portera sur la DHEA en tant que représentant majeur des produits de cette partie la plus interne du cortex surrénal.

Quantitativement, la DHEA est l'hormone du cortex surrénal la plus produite, mais ce n'est pas celle la plus utilisée dans la circulation sanguine [6]. Alors qu'elle a des effets intrinsèques (discutés plus loin), elle sert principalement de réservoir pour l'anabolisme régionalisé. La DHEA est co-libérée avec le cortisol au cours de la première boucle d'activité corticotrope lorsqu'elle est stimulée par l'ACTH. Elle complète l'activité du cortisol. Là où le cortisol est catabolique et mobilise les nutriments, la DHEA, de même que sa variante inactive sulfatée, la DHEAS, circule en prévision de l'activité anabolique pour donner suite aux effets du cortisol.

Contrairement au cortisol, la DHEA n'est pas liée à la globuline liant les corticostéroïdes (transcortine : CBG) alors que les androgènes et les œstrogènes, eux, sont très faiblement liés à la globuline transportant les hormones sexuelles (SHBG). La DHEAS inactive circule dans le sang et pénètre dans les tissus cibles où elle est convertie, cellule par cellule, en hormones spécifiques : androstane ou estraniques, par intracrinologie [136, 137]. Une fois que la DHEAS a pénétré dans une cellule, elle est reconvertise en DHEA, puis convertie en divers androgènes ou œstrogènes, selon les besoins de chaque cellule. Les hormones produites dans la cellule agissent uniquement dans cette cellule, puis sont excrétées sous une forme inactivée. Ainsi, la DHEA aide à réaliser une modification de l'activité gonadotrope spécifique à une région, réduisant ainsi le risque d'exposition systémique à une augmentation des niveaux d'androgènes et d'œstrogènes [136-138].

Grandes phases du développement

Les grandes phases sont au nombre de trois :

1. Fœtogenèse :
 - a. fondation de la structure
 - b. détermination du sexe
2. Puberté :
 - a. fertilité : le fondement de la reproduction
 - b. dimorphisme sexuel
3. Gonadopause
 - a. désinstallation de la structure
 - b. désinstallation de la fertilité

Phase 1, la fœtogenèse : fondation de la structure et détermination du sexe

Au 33^e jour de la gestation, le cortex surrénal primordial a été formé à partir du tissu mésodermique. À 8 semaines, les deux parties de la glande surréale fonctionnent. On distingue une médullo-surrénale fœtale rudimentaire avec des cellules chromaffines produisant de l'adrénaline. Au sein du cortex surrénal, trois zones distinctes, histologiques et fonctionnelles

sont actives. La zone distincte extérieure (DZ) produit des minéralocorticoïdes et deviendra la *zone glomérulée* du cortex surrénal mature. La zone de transition médiale (TZ) produit des glucocorticoïdes et deviendra la *zone fasciculée*. La zone fœtale interne (FZ) produit des androgènes surrénaux et deviendra la *zone réticulée* [46]. La FZ constitue la plus grande partie de l'unité surrénale fœtale qui produit des androgènes surrénaux, comprenant 75 % du complexe surrénal fœtal (Figure 6-15) [139].

La DHEA joue un rôle important dans l'unité fœto-placentaire en stimulant la croissance du fœtus par divers mécanismes génomiques,

mais aussi par l'activité intracrinologique dans le placenta où la DHEA est convertie en œstrogènes [46]. L'augmentation du poids de la glande surrénale fœtale est parallèle à la production croissante de DHEA fœtale. Au cours du 3^e trimestre, la DHEA maternelle atteint un sommet et la synthèse fœtale de DHEA baisse [139]. En revanche, le fœtus reste plus soumis à l'influence du cortisol materno-placentaire pendant les deux premiers trimestres, avec une forte augmentation de la production de cortisol surrénal fœtal au cours du troisième trimestre, en partie pour participer à la parturition, comme le montre la figure 6-16.

De nombreux facteurs jouent un rôle dans la croissance fœtale et post-fœtale, notamment les hormones somatotropes, l'hormone de croissance, les facteurs de croissance analogues à l'insuline et l'insuline. Ce qu'il est important de distinguer, c'est que dans le schéma général de l'activité endocrino-tissulaire des axes anaboliques, il y a la masse, la longueur et la largeur. La DHEA et donc les hormones gonadotropes influencent la *masse*. Les facteurs somatotropes influencent la longueur et la largeur : l'hormone de croissance et l'IGF la *longueur*, et la prolactine la *largeur*. L'histoire de la croissance est principalement cachée dans les « trois feuillets repliés » pendant la vie utérine. C'est une histoire de masse. La longueur et la largeur sont comme des notes en marge de cette histoire [6]. Dans la vie prénatale, la masse augmente de 875 000 000 fois (de 0,004 mg à 3,5 kg). Dans la vie postnatale, l'organisme ne prend que 20 fois son poids (de 3,5 kg à 70 kg). La longueur prénatale augmente de 5000 fois (0,01 à 50 cm) et de seulement 3,5 fois dans la vie postnatale (de 50 à 175 cm). L'histoire du fœtus est écrite par la DHEA.

En ce qui concerne le dimorphisme sexuel, l'état de base initial de l'être humain est « femelle ». Si chaque mâle ne développera pas d'organes génitaux féminins, c'est à cause de deux facteurs : l'hormone de régression müllérienne

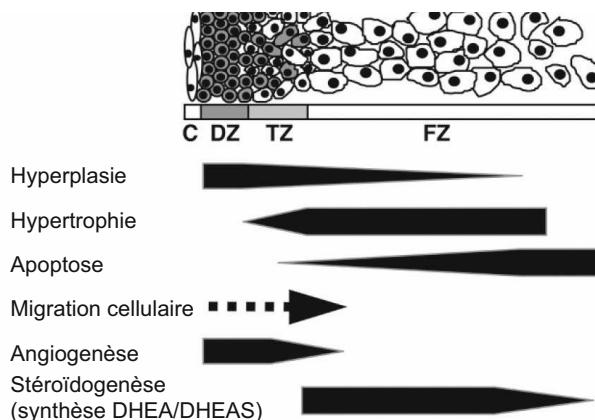


FIGURE 6-15. Cortex surrénalien pendant la fœtogenèse. Voir le texte pour discussion et abréviations. (Reproduit de Hitoshi Ishimoto, Robert B. Jaffe ; Développement et fonction du cortex surrénal fœtal humain : un élément clé de l'unité foeto-placentaire. Revues endocrinianes. 32 (3), pages 317 à 355, 1er juin 2011, Oxford University Press, <https://doi.org/10.1210/er.2010-0001>.)

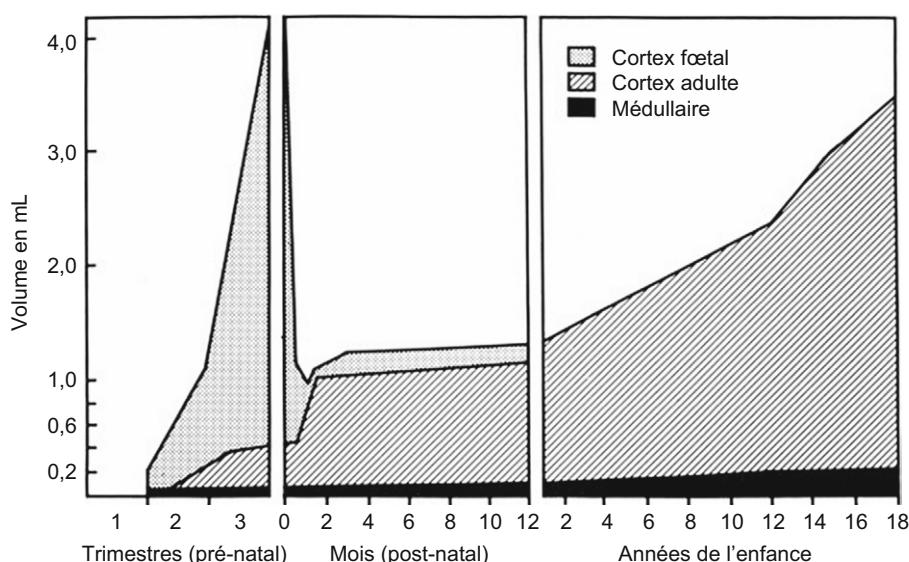


FIGURE 6-16. Dégonadisation du cortex surréenal. À gauche : le cortex fœtal atteint son maximum en volume (masse) à la naissance. À droite : le volume diminue rapidement au cours des trois premiers mois de la vie, car il est maintenant devenu nécessaire de fonctionner comme une gonade, d'où la « dégonadisation ». Ce n'est toutefois qu'à partir de la puberté que les qualités fœtales du cortex surréenal sont complètement résorbées (tout à droite). (Reproduit de Lucy X. Chen, Bruce R. Carr. La glande surrénale fœtale humaine : examen de sa fonction et de son développement. Encyclopédie de la reproduction (Deuxième édition), Academic Press, 2018, p. 399-405. © 2018 Elsevier Inc.)

et la région déterminant le sexe sur le chromosome Y (SRY) [6]. Nous émettons l'hypothèse que chez les foetus mâles, des facteurs variables – dont ceux déjà discutés – et la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) affectent la conversion intracrinologique de la DHEA en androgènes dans les tissus locaux pour influencer le développement des organes génitaux masculins, avant le stade où les gonades fœtales peuvent produire des androgènes gonadiques. L'hCG a une activité analogue à celle des hormones lutéinisantes [139] et peut ouvrir des récepteurs et stimuler la transcription des enzymes nécessaires pour convertir la DHEA en testostérone et dihydrotestostérone chez le foetus, qui jouent toutes les deux des rôles distincts dans le développement des organes génitaux masculins. Les concentrations sériques de DHEA atteignent leur maximum à la naissance puis diminuent au cours de la première année de vie, un processus nommé en endobiogénie la « dégonadisation fœtale ». Celle-ci est initiée entre les 3^e et 12^e semaines de vie postnatale par la réduction en androgènes surrénaux [140] (*voir chapitre 13*) identifiée à l'histologie par l'involution du cortex fœtal et la réduction de la proéminence de la zone réticulée (*voir figure 6-16*) [48, 141].

Phase 2, la puberté : fondement du dimorphisme sexuel et de la fertilité

La deuxième grande phase de la sexualité est la puberté. La première phase de la puberté est appelée l'adrénarche parce qu'elle est initiée par un changement dans l'activité du cortex surrénal. Le cortisol précède la DHEA en augmentant le fonctionnement métabolique général des cellules. Vers l'âge de 10 à 12 ans (*voir chapitre 13*), les niveaux de DHEA montent à nouveau pour augmenter la masse et la fonction tissulaire grâce au mécanisme décrit ci-dessus. Le deuxième et dernier pic en DHEA se produit

dans la deuxième décennie de la vie et le taux diminue par la suite [142].

Phase 2,5 : la grossesse

Chez la femme, les implications de la fécondité créent une situation unique de développement d'une entité « non-soi » au sein d'un organisme autonome. Alors qu'il existe une panoplie d'hormones qui exercent un rôle dans la grossesse, à mesure que celle-ci progresse la DHEA maternelle joue un rôle de plus en plus important en tant que source d'hormones gonadiques pour la triade fœto-placento-maternelle [139]. Les taux de DHEAS maternels sont relativement stables pendant 22 semaines, puis augmentent presque trois fois avant la naissance.

Phase 3 : la pause gonadique

Les hommes produisent une quantité plus élevée de DHEA que les femmes tout au long de leur vie, car cette hormone favorise initialement la formation d'androgènes gonadiques. Avec l'âge, ils continuent également à produire des androgènes gonadiques, bien qu'à un taux et à une biodisponibilité réduits [143]. La gonado-pause chez les hommes a tendance à être de nature plus subtile, plus graduelle et plus relative. En revanche, la ménopause chez les femmes peut être plus dramatique et entraîner une perte complète de la production d'hormones gonadiques par les ovaires (Figure 6-17) [143]. Cependant, elles continuent d'avoir besoin d'environ 30 à 50 % des niveaux de production hormonale gonadique d'avant la ménopause pour les besoins anaboliques de base. Ainsi, chez la femme, la DHEA peut jouer un rôle plus crucial dans le rétablissement de la production d'hormones gonadiques sans nécessiter une prolifération des adipocytes comme un « troisième ovaire ».

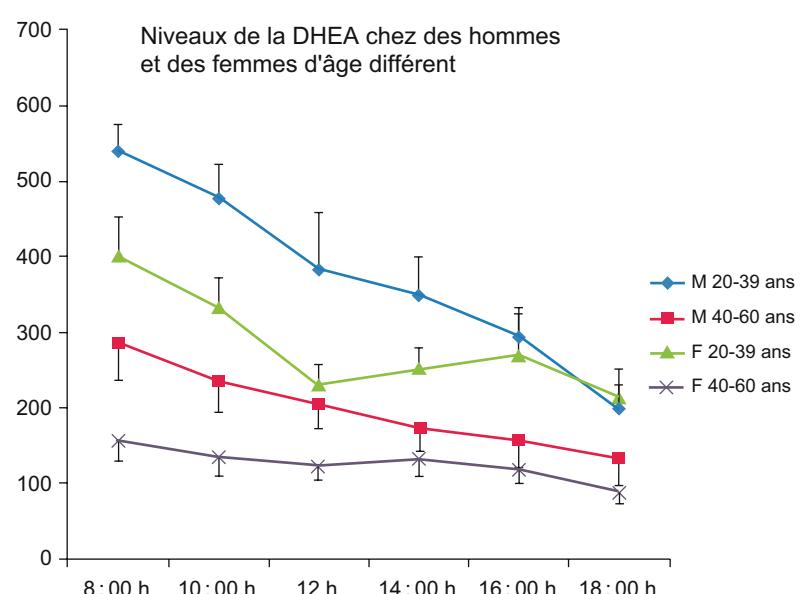


FIGURE 6-17. Niveaux de DHEA circadiens et basés sur l'âge chez les hommes et les femmes. (Reproduit de Walid Al-Turk, Emad A.S. Al-Dujaili. Effet de l'âge, du sexe et de l'exercice sur le profil du rythme circadien de la déhydroépiandrostérone salivaire chez des volontaires humains. *Steroids*, 2016 ; 106 : 19-25. © 2016 Publié par Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.12.001>)

Effets généraux de la DHEA

La DHEA joue un rôle dans le dimorphisme sexuel, en particulier dans le développement des poils pubiens initialement clairsemés, soyeux, de couleur claire et qui sous son action deviennent denses, rudes et de couleur noire [144, 145]. Elle stimule également le développement de la croissance des poils dans la partie basse du sacrum et sur les extrémités distales. Elle participe aussi à la libido et exerce une activité sur le cerveau en jouant sur la créativité [146]. Elle peut également déstabiliser l'équilibre de la membrane des nerfs et favoriser l'installation d'irritabilité et d'un caractère irascible. En outre, elle joue un rôle sur la masse musculaire et la densité osseuse ainsi que dans l'immunité [138]. Selon les essais cliniques, le ratio de la DHEA au cortisol semble exercer un rôle positif dans la résilience et dans l'adaptation au stress, alors que la DHEA seule ne permet pas d'envisager ce type de comportement, et une supplémentation en DHEA seule dans les troubles de stress post-traumatique peut avoir des conséquences néfastes [40]. Ces constatations permettent de mieux comprendre la discussion ci-dessus concernant la production quantitative et qualitative du cortex surrénal.

Aldostérone : minéralocorticoïdes

Emplacement : couche la plus externe du cortex surrénal, zone glomérulée.

Composition : c'est un stéroïde C21 de la famille des prégnanes dérivé du cholestérol.

Régulation (Figure 6-18) :

- Stimulation :
 - ACTH
 - endorphines
 - potassium sérique élevé (K⁺)
 - sodium sérique élevé (Na⁺)
 - angiotensine II
 - prostaglandine E
- Inhibition :
 - facteur natriurétique auriculaire (FNA)
 - dopamine (péphérique : directe ; centrale : indirecte via la baisse de l'ACTH)
 - progestérone (antagonise ses actions)

Objectif : la finalité de l'aldostérone est d'assurer l'intégrité hydroélectrique de l'organisme. À cette fin, elle a un rôle structural et un autre fonctionnel. Le rôle structurel de l'aldostérone

se rapporte à la pression osmotique intracellulaire et à l'équilibre électrolytique. Le rôle adaptatif et fonctionnel permet d'assurer un volume intravasculaire et une pression de perfusion adéquats pour l'apport de nutriments. Par conséquent, il y a une augmentation adaptative de l'aldostérone pendant la grossesse.

Mécanismes d'action

Comme avec d'autres hormones stéroïdiennes, l'aldostérone a des effets non génomiques et des effets génomiques [147]. Cependant, ce qui est unique, c'est que le récepteur minéralocorticoïde (MR) a une affinité de 1/1 pour le cortisol et l'aldostérone. Comme mentionné précédemment, dans la plupart des régions périphériques où le récepteur MR est exprimé il est couplé à une enzyme qui rend inactif le cortisol. De cette façon, malgré une concentration sérique de plusieurs log au-dessous de celle du cortisol, c'est l'aldostérone qui exerce le rôle principal de minéralocorticoïde dans la rétention de sodium et d'eau, et l'excrétion des ions K⁺ et H⁺.

L'ACTH stimule l'ensemble des trois couches du cortex surrénal. Ce sont des facteurs secondaires qui déterminent la zone stimulée. Par exemple, selon la théorie de l'endobiogénie, l' α MSH augmente à la fois le nombre de récepteurs ACTH sur la zone fasciculée pour la production de cortisol, ainsi que la réponse intracellulaire à la production et à l'excrétion du cortisol, mais pas de la DHEA ou de l'aldostérone. En ce qui concerne l'aldostérone, il y a quatre facteurs directs qui régulent sa sécrétion et son excréption, à la fois indépendamment et de concert avec l'ACTH : 1) l'angiotensine II, 2) l'élévation des taux sériques de potassium [147], 3) le sodium sérique (capteurs de pression osmolaire et barométrique), et 4) les prostaglandines de la série E [148, 149]. Leur activité implique trois types de mécanismes dans la zone glomérulée. Le premier type est une augmentation de la conversion du cholestérol en prégnénolone. Le deuxième, une libération cytosolique liée au potassium du calcium stocké dans des organites spécifiques. Cela implique des cascades intracellulaires qui stimulent la transcription de l'ADN encodant la synthèse de l'aldostérone (et non du cortisol ou de la DHEA). Le troisième type de mécanisme est l'excrétion de l'aldostérone dans la circulation.

L'activité structurale de l'aldostérone est de nature nutritive et constante dans son activité. Elle suit de façon séquentielle l'activité du premier tour de boucle des œstrogènes dans l'initiation du métabolisme. Dans le deuxième tour de boucle, elle précède l'hormone de croissance dans la finition de l'anabolisme. Elle assure une entrée d'eau et d'électrolytes suffisante pour maintenir de façon dynamique et intrinsèquement optimisée la tonicité, la turgescence et la tensérité de la cellule en tant que structure membranaire tridimensionnelle remplie de liquide par rapport aux cellules voisines et vis-à-vis de l'osmolarité de la matrice extracellulaire. Le mouvement de l'eau augmente la taille de la cellule et permet une pression hydrostatique suffisante pour résister à son écrasement par les cellules voisines qui subissent une expansion similaire. La tensérité concerne l'intégrité tensile de la cellule : c'est sa capacité à conserver son intégrité face aux forces de cisaillement, à la compression et à la distorsion.

L'activité fonctionnelle et adaptative de l'aldostérone est intégrée dans une série de capteurs baro- et chimio-osmotiques qui régulent la pression de perfusion. Le cœur (FNA), le rein (la rénine) et le système vasculaire (barorécepteurs

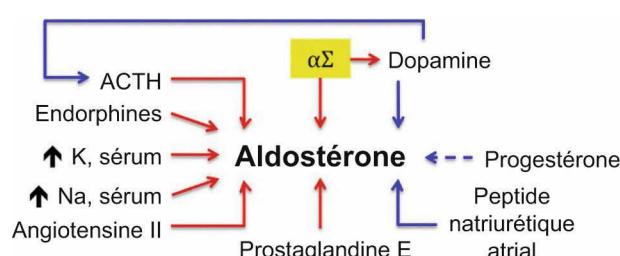


FIGURE 6-18. Régulation de l'aldostérone. Voir le texte pour plus de détails. Flèche rouge : stimule ; flèche bleue : inhibe ; flèche bleue en pointillés : antagonise. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

et chémorécepteurs) servent de stations de détection primaire de l'intégrité systémique de l'état intravasculaire et de la pression de perfusion [6]. Une chute de la pression de perfusion rénale stimule la libération de rénine par le rein. L'angiotensine est produite par le foie et est convertie par la rénine en angiotensine I. L'angiotensine I est convertie dans les poumons (ou dans les reins) en angiotensine II, aux effets discutés plus loin dans ce chapitre [150]. Les états pathologiques qui modifient ces facteurs, tels que l'insuffisance cardiaque congestive, la déshydratation, l'hémorragie, le syndrome néphrotique et la cirrhose hépatique, déclenchent la libération d'aldostérone [6]. L'expression prolongée de l'aldostérone favorise l'alcalose métabolique, mais fixe également le calcium à l'acide glutamique, réduisant le calcium ionisé et favorisant la spasmophilie.

Sites d'action

La rétention de sodium et d'eau est une action génomique classique. Dans les reins, elle se produit au niveau de la surface épithéliale du tube collecteur distal, dernier point de récupération du sodium et de l'eau. L'action génomique spécifique de l'aldostérone implique la régulation de la transcription du transporteur luminal Na-K là où il absorbe du sodium et excrète du potassium dans la lumière pour être éliminé dans l'urine. Elle régule également la transcription des protéines liées à la pompe Na-K-ATPase. Les actions de l'aldostérone s'exercent dans de nombreux tissus épithéliaux [6] :

- Rein
- Côlon distal
- Glandes sudoripares
- Glandes salivaires
- Sucs gastriques

Selon la théorie de l'endobiogénie, il existe des récepteurs à l'ACTH dans le côlon distal qui signalent cette activité lorsque la demande hydroélectrique est de nature fonctionnelle et non strictement de nature structurelle ou nutritionnelle.

Dans le système nerveux central et les muscles squelettiques, l'aldostérone a l'effet inverse : elle augmente le potassium sérique et diminue le sodium sérique. Dans le SNC, comme dans le cas des récepteurs glucocorticoïdes, le récepteur minéralocorticoïde est exprimé de façon diffuse, notamment dans le tronc cérébral et la région limbique, où il joue un rôle dans la régulation centrale des réponses d'adaptation [52]. Comme noté dans la discussion sur l'hypophyse antérieure, les endorphines favorisent la production d'aldostérone par rapport à celle du cortisol et la préservation du calcium central, stimulant et complétant le rôle de l'aldostérone. L'effet final fonctionnel de l'activité centrale de l'aldostérone est de réduire la réponse de l'adaptation centrale en augmentant le potassium intracellulaire, ce qui augmente le seuil de réponse [151].

Sites associés, glandes, organes et hormones : foie, poumons, reins, cœur, système vasculaire, hypophyse postérieure et SNC

Il existe une multitude de facteurs impliqués dans la régulation de la dynamique intravasculaire. Ce qui assure la survie

de l'organisme n'est ni le débit cardiaque, ni la résistance vasculaire, ni la pression artérielle en soi, mais la pression de perfusion – effet net de tous ces facteurs – qui permet l'apport trans-capillaire de nutriments aux cellules. En ce qui concerne le SNC, elle participe également au maintien de la conscience diurne nécessaire à l'intégration de l'information et de la prise de décision, ainsi qu'à la direction des mouvements moteurs. Il est tout à fait logique de regrouper le foie, les poumons et les reins dans leur *fonction endocrinienne* en tant que partie de l'axe corticotrope. Comme discuté ci-dessus (activité minéralocorticoïde), ils sont intégrés dans un réseau d'hormones qui régulent divers aspects de la dynamique intravasculaire *au-delà de la seule rétention d'eau*.

Rénine : rein

La rénine est une hormone rénale. Elle est stimulée par la réduction de la pression de perfusion rénale, l'augmentation de l'activité sympathique rénale ou l'hyponatrémie, détectée dans le rein [6]. Ainsi, le rôle de la rénine est de préserver l'intégrité du rein d'abord, et ensuite celle de l'organisme. Elle convertit l'angiotensine en angiotensine I.

Angiotensine : foie-reins-poumons

L'angiotensine est une hormone qui a des effets constitutifs au service de l'ensemble du système global que constitue l'organisme. L'angiotensine est produite dans le foie et excrétée dans le sang sous sa forme inactive. La rénine la convertit en angiotensine I. L'angiotensine I est convertie en angiotensine II dans les poumons [152].

De toutes les hormones corticotropes, l'angiotensine II joue le rôle le plus constitutif et le plus complet dans la régulation directe et indirecte du cycle hémodynamique (Figure 6-19). Ses effets directs comprennent une augmentation de l'activité sympathique, ce qui améliore le débit cardiaque. Elle contribue à la vasoconstriction et améliore ainsi la pression de perfusion. Elle augmente la réabsorption tubulaire du sodium, du chlorure et de l'eau et l'excrétion du potassium, ce qui améliore le volume intravasculaire. Au sein du SNC, elle stimule la soif et le besoin de sel. Elle augmente aussi la lipogenèse [152, 153].

Ses effets indirects complètent ses effets directs. Elle stimulate l'excrétion de l'aldostérone [154], dont les effets ont déjà été discutés. Elle stimule la vasopressine qui exerce trois rôles : augmentation du tonus vasculaire, anti-diurèse (prévention de la perte d'eau libre), et relance de l'activité du cortex surrénal en stimulant l'ACTH en présence du CRH. Avec la vasopressine, l'angiotensine contribue à la réparation du myocarde [155].

Les hormones compensatoires antagonistes font également partie de l'axe corticotrope et comprennent les éléments suivants (Tableaux 6-VIII et 6-IX) :

- **Cœur** : facteur natriurétique auriculaire (FNA). Il inhibe l'aldostérone et la rénine et a des effets opposés : excrétion de sodium et d'eau [156-158].

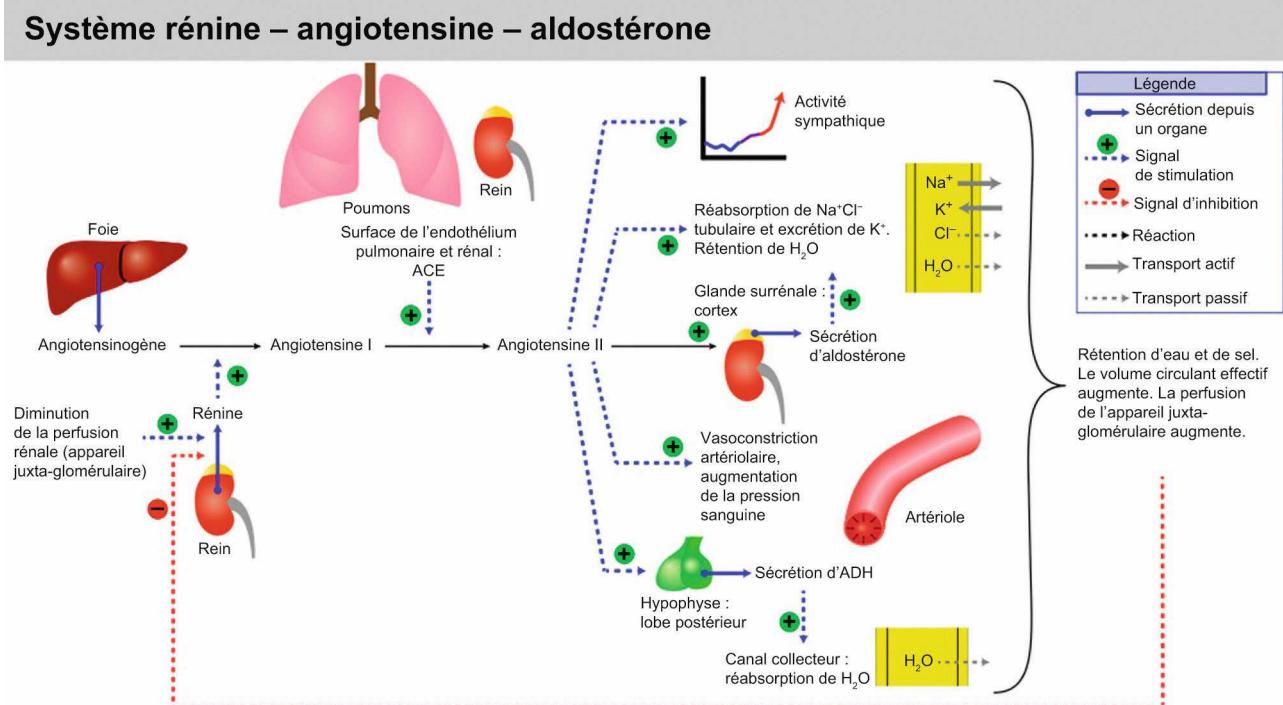


FIGURE 6-19. Système rénine-angiotensine-aldostérone. (Par Soupvector [CC BY-SA 4.0], Wikimedia Commons.)

TABLEAU 6-VIII. Résumé de l'activité hydroélectrolytique agoniste.

Emplacement	Facteur	Effet
Foie	Angiotensine (AT), AT I	Précuseur de AT I et II
Rein	Rénine	Convertit AT en AT I
Poumon	Angiotensine II	Régule l'ensemble du profil hémodynamique : <ul style="list-style-type: none"> - direct : la sensibilisation sympathique (hémodynamique), la vasoconstriction (tonus vasculaire), la rétention d'eau et de sodium - indirect : la vasopressine (rétenzione d'eau et vasoconstriction), l'aldostérone (rétenzione d'eau et de sodium)
Cortex surrénal	Aldostérone	Assure la rétention de sodium et d'eau, la perte de potassium et d'hydrogène, la réponse d'adaptation centrale
Hypophyse postérieure	Vasopressine	Contrôle la rétention d'eau (pas des électrolytes), l'augmentation du tonus vasculaire, la relance du cortex surrénal
Locus cœruleus	Noradrénaline	Gère l'hémodynamique, le tonus vasculaire
Médullosurrénale	Adrénaline	Gère l'hémodynamique, le tonus vasculaire

- Système vasculaire :** l'oxyde nitrique (NO) et les prostaglandines sont des molécules constitutives et ne sont pas strictement des hormones corticotropes. Ces substances sont mentionnées ici parce qu'elles provoquent la vasodilatation par des effets paracrinies. Elles antagonisent ainsi les effets des hormones susmentionnées

et, de ce fait, déclenchent leur libération au-delà d'un certain point de réduction de la pression intravasculaire [159-160].

- SNC :** l'activité périphérique de la dopamine sur les reins consiste en une vasodilatation, une augmentation de la production d'urine et de l'excrétion de sodium [161, 162].

TABLEAU 6-IX. Résumé de l'activité hydroélectrolytique antagoniste.

Emplacement	Facteur	Effet
SNC	Dopamine	Provoque la vasodilatation des artères rénales, augmente la perte de sodium et d'eau
Cœur	Facteur natriurétique auriculaire	Inhibe la rénine, l'aldostérone : stimule l'excrétion de l'eau et du sodium
Système vasculaire	Prostaglandines Monoxyde d'azote	Vasodilatation

Intégration de la fonction corticotrope

Pour le clinicien endobiogéniste, il existe trois façons générales de considérer le fonctionnement de chaque axe au sein de sa propre fonction intrinsèque (mais toujours en relation avec le SNA) illustrées par une discussion sur l'axe corticotrope :

- 1. Interaxial :** la fonction intrinsèque des hormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- 2. Corticotrope :** la fonction intrinsèque de toutes les hormones de l'axe corticotrope, y compris celles produites dans le foie, les poumons, les reins et le cœur.
- 3. Couplage intra-axial :** la liaison des relations fonctionnelles des hormones entre les axes en ce qui concerne les relations

physiologiques et les conditions physiopathologiques, c'est-à-dire les maladies (*voir chapitre 10*).

La première approche, inter-axiale de l'axe corticotrope et ses deux tours de boucle, est exposée et discutée en premier, et suivie d'une illustration (Figure 6-20).

Première boucle :

- SNA :** $\alpha\Sigma$ stimule l'excrétion des trois niveaux de l'activité corticotrope :

- hypothalamus : CRH
- hypophyse : ACTH
- cortex surrénal : cortisol, DHEA.

- Hypothalamus :** CRH stimule ACTH.

- Hypophyse :** ACTH stimule la sécrétion et l'excrétion du cortisol et de la DHEA.

Cortex surrénal :

- le cortisol est une hormone à la fois catabolique et anti-anabolique qui mobilise tous les métabolites et les électrolytes principaux et l'eau
- la DHEA est une hormone pré-anabolique qui prépare le corps à utiliser plus tard ce que le cortisol a mobilisé, en étant localement convertie en hormones gonadiques anabolisantes.

Deuxième boucle :

- SNA :** $\alpha\Sigma$ poursuit sa stimulation de l'axe corticotrope.
- Hypothalamus :** CRH est également stimulé par la prolactine (non représentée sur la figure 6-20 ; *voir Axe somato-corticotrope*).
- Hypophyse :** ACTH + CRH + vasopressine et/ou endorphines stimulent l'aldostérone.
- Cortex surrénal :** l'aldostérone mobilise électrolytes et eau pour les demandes nutritionnelles et d'adaptation de l'organisme. L'aldostérone est une hormone pro-anabolique car elle favorise l'anabolisme en fournissant un matériau secondaire qui affine la qualité de l'intégrité structurale et la qualité nutritionnelle.

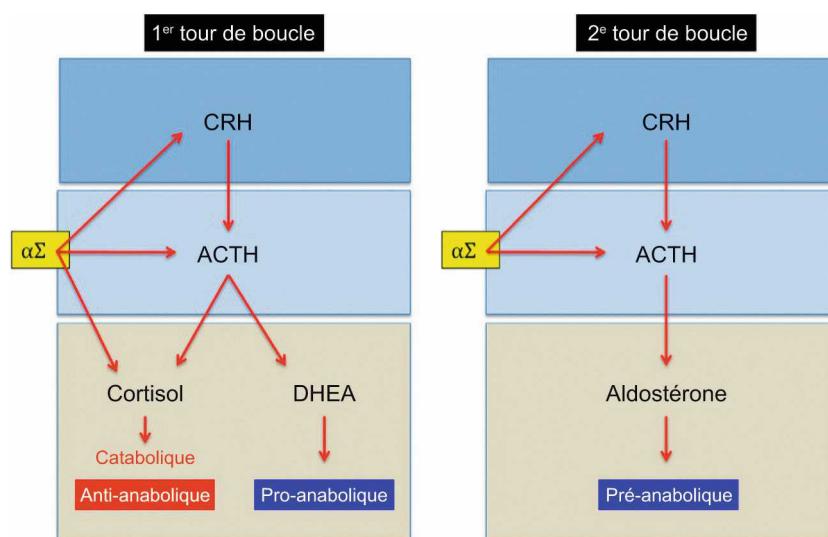


FIGURE 6-20. Activité corticotrope simplifiée de la première et de la deuxième boucle. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

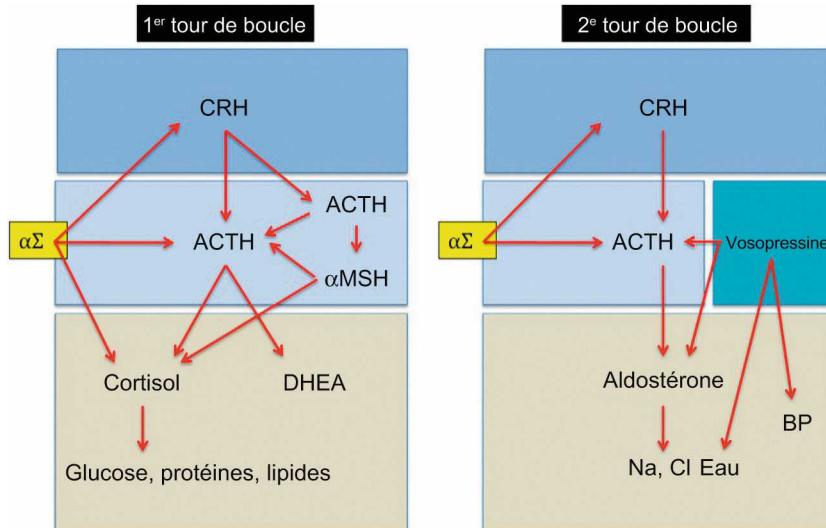


FIGURE 6-21. Activité corticotrope élaborée de la première et de la deuxième boucle. (© 2015 Systems Biology Research Group.)

Une présentation plus détaillée peut être discutée maintenant en présentant les autres éléments mobilisés au cours de ces deux tours de boucle avec une liste élargie d'hormones et l'élaboration de l'activité spécifique des hormones dans l'axe.

Première boucle (Figure 6-21) :

- **SNA : $\alpha\Sigma$** stimule l'excrétion des trois niveaux d'activité corticotrope :
 - hypothalamus : CRH
 - hypophyse : ACTH
 - cortex surrénalien : cortisol, DHEA.
- **Hypothalamus :**
 - CRH stimulate le POMC hypophysaire pour produire de l'ACTH
 - CRH stimulate le POMC hypophysaire pour produire de l' α MSH.
- **Hypophyse :**
 - α MSH :
 - stimule l'ACTH et le fonctionnement général de l'hypophyse
 - augmente le nombre de récepteurs ACTH sur le cortex surrénal
 - augmente l'intensité de la libération de cortisol par le cortex surrénalien
 - ACTH stimulate la sécrétion et l'excrétion de cortisol et de DHEA.
- **Cortex surrénalien :**
 - cortisol mobilise le glucose, les protéines, les lipides, les électrolytes et l'eau
 - DHEA prépare le corps à utiliser plus tard ce que le cortisol a mobilisé en se convertissant localement en hormones gonadiques anaboliques.

Deuxième boucle :

- **ANS : $\alpha\Sigma$** continue sa stimulation de l'axe corticotrope.
- **Hypothalamus : CRH** est aussi stimulé par la prolactine (non présentée).

- **Hypophyse antérieure :** ACTH favorise la sécrétion et l'excrétion d'aldostérone.
- **Hypophyse postérieure :** vasopressine :
 - stimule la libération d'ACTH
 - stimule l'excrétion d'aldostérone.
- **Cortex surrénalien :**
 - l'aldostérone mobilise des électrolytes et de l'eau pour les demandes nutritionnelles et d'adaptation de l'organisme
 - la vasopressine bloque la perte d'eau par le rein et augmente le tonus vasculaire, en complément des actions de l'aldostérone.

Conclusion

L'axe corticotrope joue divers rôles dans la protection et la propagation de l'organisme individuel. En raison de son rôle dans divers syndromes d'adaptation, il a un impact direct ou indirect sur les trois autres axes endocriniens, les émonctoires et tous les tissus. Il joue un rôle clé dans l'économie énergétique globale de l'organisme, y compris le taux général du métabolisme et l'état de la perméabilité cellulaire. Il joue également un rôle important dans les états cognitifs et émotionnels, en modifiant la capacité de percevoir et de hiérarchiser les menaces et les priorités internes et externes. Il y a plus d'un demi-siècle, le chirurgien et physiologiste expérimental Hans Selye avait prévu que la compréhension des « maladies de l'adaptation » serait essentielle pour traiter une foule de troubles non classiquement considérés comme étant des endocrinopathies : de l'asthme à l'alcoolisme (voir chapitre 12) [163]. La théorie de l'endobiogénie confirme sa vision et la développe en élargissant le concept de ce qu'est une hormone corticotrope et en évaluant son intégration et son interconnexion avec les hormones des trois autres axes et divers émonctoires.

Références

1. Chamberlain RS, Herman BH. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol Psychiatry*. 1990;28(9):773-93.
2. Sarvari A, Farkas E, Kadar A, et al. Thyrotropin-releasing hormone-containing axons innervate histaminergic neurons in the tubero-mammillary nucleus. *Brain Res*. 2012;1488:72-80.
3. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*. 2005;8(5):571-8.
4. Obal F Jr, Krueger JM. The somatotropic axis and sleep. *Rev Neurol (Paris)*. 2001;157(11 Pt 2):S12-5.
5. Hallschmid M, Wilhelm I, Michel C, Perras B, Born J. A role for central nervous growth hormone-releasing hormone signaling in the consolidation of declarative memories. *PLoS One*. 2011;6(8):e23435.
6. Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology: An integrated approach*. Oxford, BIOS Scientific Publishers, 2001.
7. Cawley NX, Li Z, Loh YP. 60 years of POMC: Biosynthesis, trafficking, and secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(4):T77-97.
8. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS, 3rd. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*. 2009;88(2):127-51.
9. Kanasaki H, Oride A, Mijiddorj T, Kyo S. Role of thyrotropin-releasing hormone in prolactin-producing cell models. *Neuropeptides*. 2015;54:73-7.
10. Leite CM, Machado GJ, Dornelles RC, Franci CR. Actions of angiotensin II and dopamine in the medial preoptic area on prolactin secretion. *Physiol Res*. 2008;57(1):109-18.
11. Nussey S, Whitehead S. Chapter 7 – The pituitary gland. In: Approach EAI, ed. Oxford, BIOS Scientific Publishers, 2001.
12. Lohmeier TE. Neurohypophysial hormones. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(4):R715-7.
13. Hodges JR. The hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Br J Anaesth*. 1984;56(7):701-10.
14. Rasmussen DD, Marck BT, Boldt BM, Yellon SM, Matsumoto AM. Suppression of hypothalamic pro-opiomelanocortin (POMC) gene expression by daily melatonin supplementation in aging rats. *J Pineal Res*. 2003;34(2):127-33.
15. Berczi I, Quintanar-Stephano A. Chapter 4 – An update on neural regulators of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis. In: Berczi I, ed. *Insights to Neuroimmune Biology* (2nd Edition). Elsevier, 2016:63-83.
16. Ellacott KL, Cone RD. The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:395-408.
17. Brzoska T, Luger TA, Maaser C, Abels C, Bohm M. Alpha-melanocyte-stimulating hormone and related tripeptides: biochemistry, antiinflammatory and protective effects in vitro and in vivo, and future perspectives for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases. *Endocr Rev*. 2008;29(5):581-602.
18. Abe K, Nicholson WE, Liddle GW, Orth DN, Island DP. Normal and abnormal regulation of beta-msh in man. *J Clin Invest*. 1969;48(8):1580-5.
19. Guillemin R, Vargo T, Rossier J, et al. beta-Endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland. *Science*. 1977;197(4311):1367-9.
20. Buckingham JC, Cooper TA. Effects of naloxone on hypothalamo-pituitary-adrenocortical activity in the rat. *Neuroendocrinology*. 1986;42(5):421-6.
21. Buckingham JC. Stimulation and inhibition of corticotrophin releasing factor secretion by beta endorphin. *Neuroendocrinology*. 1986;42(2):148-52.
22. Gatti G, Masera RG, Pallavicini L, et al. Interplay in vitro between ACTH, beta-endorphin, and glucocorticoids in the modulation of spontaneous and lymphokine-inducible human natural killer (NK) cell activity. *Brain Behav Immun*. 1993;7(1):16-28.
23. Kasper DL, Harrison TR. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2005.
24. Millington GW. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutr Metab (Lond)*. 2007;4:18.
25. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011;32(1):81-151.
26. Fauci AS, Dale DC. The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. *J Clin Invest*. 1974;53(1):240-6.
27. Haynes BF, Fauci AS. The differential effect of in vivo hydrocortisone on the kinetics of subpopulations of human peripheral blood thymus-derived lymphocytes. *J Clin Invest*. 1978;61(3):703-7.
28. Gatti G, Cavallo R, Sartori ML, et al. Inhibition by cortisol of human natural killer (NK) cell activity. *J Steroid Biochem*. 1987;26(1):49-58.
29. Masera R, Gatti G, Sartori ML, et al. Involvement of Ca²⁺-dependent pathways in the inhibition of human natural killer (NK) cell activity by cortisol. *Immunopharmacology*. 1989;18(1):11-22.
30. Garrod O. The pharmacology of cortisone, cortisol (hydrocortisone) and their new analogues. *Postgrad Med J*. 1958;34(392):300-4 *passim*.
31. Kaiser U, Ho KK. Chapter 8 – Pituitary physiology and diagnostic evaluation. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier, 2016:489-555.
32. Lavigne D. Vasopressin and methylene blue: alternate therapies in vasodilatory shock. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;14(3):186-9.
33. Zhang D, Heaney AP. Regulation of POMC and ACTH Secretion. In: Huhtaniemi I, Martini L, eds. *Encyclopedia of endocrine diseases* (Second Edition). Vol 3. Elsevier, 2018:27-37.
34. Bankir L, Bichet DG, Bouby N. Vasopressin V2 receptors, ENaC, and sodium reabsorption: a risk factor for hypertension? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(5):F917-28.
35. Stehle JH, Saade A, Rawashdeh O, et al. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J Pineal Res*. 2011;51(1):17-43.
36. Hammock EA, Young LJ. Oxytocin, vasopressin and pair bonding: implications for autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006;361(1476):2187-98.
37. Van Londen L, Goekoop JG, Zwinderman AH, Lanser JB, Wiegant VM, De Wied D. Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychol Med*. 1998;28(2):275-84.
38. Yehuda S. Effects of alpha-MSH, TRH and AVP on learning and memory, pain threshold, and motor activity: preliminary results. *Int J Neurosci*. 1987;32(3-4):703-9.
39. Walum H, Westberg L, Henningsson S, et al. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(37):14153-6.