

# Physiologie du cortisol

## PLAN DU CHAPITRE

Effet du cortisol sur le métabolisme du glucose	113
Effet du cortisol sur le métabolisme lipidique	115
Effet du cortisol sur le métabolisme protéique musculaire	116
Effets du cortisol sur le système nerveux central	116

## Objectifs

DFGSM 2-3 :

- Connaître le rôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans la libération des glucocorticoïdes.
- Connaître les effets du cortisol sur le métabolisme hépatique et périphérique du glucose.
- Connaître les effets du cortisol sur le métabolisme lipidique.
- Connaître les effets du cortisol sur le métabolisme protéique.

La libération basale de glucocorticoïdes (en dehors du stress) suit un rythme diurne, avec des niveaux élevés le matin et des niveaux faibles dans la soirée. Les concentrations plasmatiques de cortisol sont comprises entre 5 et 15  $\mu\text{g/dl}$  [ $\sim 0,15\text{--}0,5 \mu\text{mol/l}$ ] dans le plasma de sujets sains (figure 9.1).

En réponse à un stress psychologique ou physiologique, le cerveau perçoit le facteur de stress et déclenche un signal en cascade qui entraîne la libération de glucocorticoïdes et d'adrénaline par la glande surrénale. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraîne une libération de cortisol par la corticale surrénalienne. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraîne la libération de la *Corticotrophin-Releasing Hormone* (CRH) par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. La CRH gagne ensuite l'hypophyse antérieure où elle

stimule la libération de corticotrophine (ACTH). La liaison de l'ACTH aux récepteurs du cortex surrénalien induit la synthèse et la libération de glucocorticoïdes, au premier rang desquels le cortisol, dans la circulation systémique. Le cortisol et les catécholamines font partie du groupe des hormones dites de stress qui permettent le maintien de l'homéostasie en réponse à des situations de stress. Lorsqu'un stress survient, la plupart des tissus augmentent leurs besoins métaboliques (muscles squelettiques et cardiaques, système nerveux central, poumons). Les hormones du stress ont un effet catabolique et libèrent des substrats énergétiques tels que le glucose, les acides aminés, le glycérol et les acides gras non estérifiés (AGNE). Alors que les catécholamines ont des effets immédiats et de courte durée, les effets du cortisol apparaissent après plusieurs heures et durent beaucoup plus longtemps. Les catécholamines se lient à des récepteurs couplés à la protéine G ( $\alpha$ - et  $\beta$ - de type adrénérique) présents à la surface de la membrane cellulaire, ce qui déclenche la cascade de signalisation intracellulaire avec des effets métaboliques immédiats. Le cortisol se lie à des récepteurs des glucocorticoïdes (RGC) présents dans les différents tissus et active ou réprime la transcription de gènes, modifiant ainsi l'expression de protéines, ce qui explique le délai et la persistance de l'effet du cortisol (figure 9.2).

## Effet du cortisol sur le métabolisme du glucose

### Au niveau du foie

Le foie est la principale si ce n'est exclusive source de glucose qui entre dans la circulation. En réponse au stress, le cortisol génère plusieurs processus physiologiques dont la finalité est de générer un apport de glucose soutenu au cerveau. Le cortisol diminue le captage du glucose par le muscle et le tissu adipeux et augmente la production hépatique de glucose (PHG) en stimulant la néoglucogenèse. À l'état nourri, l'insuline facilite le captage et l'utilisation du glucose notamment sa mise en réserve sous forme de glycogène dans le foie et le muscle, tandis qu'à jeun, le glucagon, les catécholamines et le cortisol stimulent la PHG. La liaison du cortisol au RGC hépatique active directement la transcription de deux enzymes clés de la néoglucogenèse : la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et la glucose-6-phosphatase (G6Pase). La PEPCK est l'enzyme limitante de la génération du glucose-6-phosphate, tandis que la G6Pase est l'enzyme qui libère le phosphate permettant la sortie de glucose du foie vers la circulation portale via le transporteur facilitateur

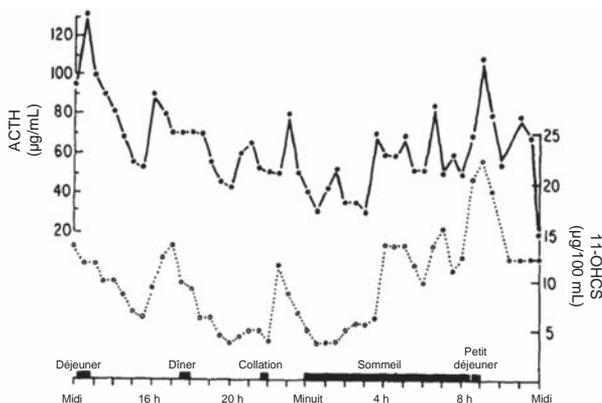


Figure 9.1.

**Variations des concentrations plasmatiques de l'ACTH et des 11-hydroxy-corticostéroïdes (11-OHCS) déterminées à intervalles d'une demi-heure chez un sujet sain. Cette figure démontre non seulement des niveaux plus élevés tôt le matin par opposition à des niveaux bas en fin de soirée mais, une périodicité de la sécrétion d'ACTH responsable d'une périodicité de celle des 11-OHCS (incluant le cortisol).**

Source : Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32(2):266–84.

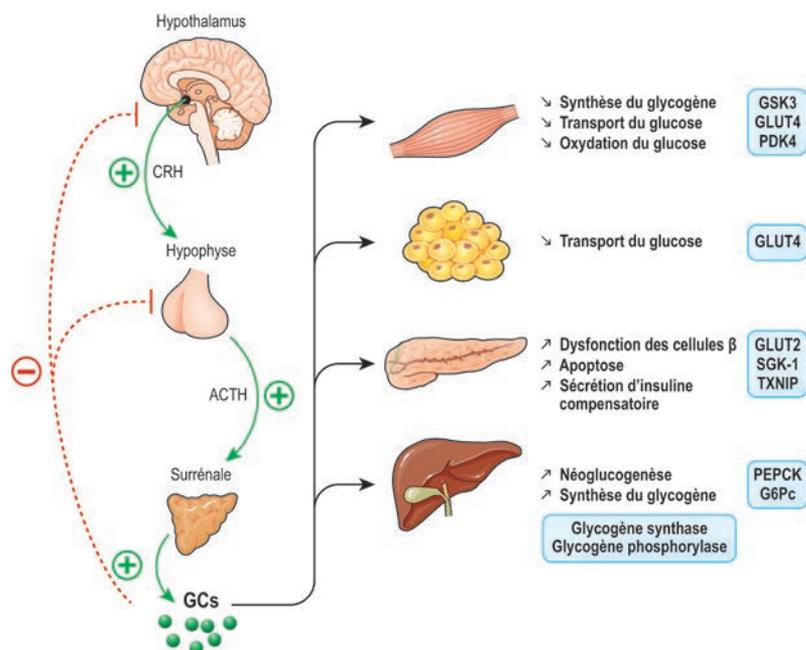


Figure 9.2.

**Schéma représentant l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et les effets des glucocorticoïdes (GC) sur le métabolisme du glucose dans le foie, le tissu adipeux, le muscle et le pancréas.**

Les gènes et protéines impliqués (directement ou indirectement) dans la voie de signalisation du cortisol modulant positivement ou négativement les effets métaboliques du cortisol sont rapportés dans les cases grisées.

CRH : *Corticotropin-Releasing Hormone*; ACTH : hormone adrénocorticotrope; AMPK : AMP kinase; GSK3 : glycogène synthase kinase 3; PDK4 : pyruvate déshydrogénase kinase 4; PEPCK : phosphoenolpyruvate carboxykinase; G6Pc : glucose-6-phosphatase; SGK-1 : *Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase 1*; TXNIP : *Thioredoxin Interacting Protein*.

Dessin de Carole Fumat, D'après Magomedova L, Cummins CL. *Glucocorticoids and Metabolic Control. Handb Exp Pharmacol* 2016;233:73–93.

du glucose 2 (GLUT-2). À côté de ce mécanisme, le cortisol antagonise les effets de l'insuline en inhibant la phosphorylation d'AKT, une protéine de sa voie de signalisation. Le cortisol induit donc, lorsqu'il s'élève en réponse au stress, une insulino-résistance hépatique. En synergie avec le glucagon et les catécholamines qui stimulent aussi la PHG lors de l'agression aiguë en réanimation, il participe à l'hyperglycémie qui caractérise le diabète dit de stress.

À noter, que de manière apparemment paradoxale, le cortisol stimule la synthèse de glycogène hépatique. Celle-ci nécessite l'action réciproque de deux enzymes clés : la glycogène synthase et glycogène phosphorylase. Le cortisol induit l'inactivation de la glycogène phosphorylase (enzyme mobilisant le glycogène) et une activation concomitante de la glycogène synthase, entraînant une augmentation du glycogène hépatique.

## Au niveau du muscle et du tissu adipeux

En situation postprandiale ou d'hyperinsulinémie, l'utilisation du glucose par l'organisme est fortement stimulée et le muscle en capte 80 %. L'insuline stimule le captage,

le stockage et l'oxydation musculaire du glucose. Le cortisol antagonise les effets de l'insuline sur le captage en inhibant, comme dans le foie, la phosphorylation d'AKT, ce qui inhibe en aval la translocation du transporteur du glucose GLUT-4 vers la membrane cellulaire avec pour conséquence un moindre captage du glucose. L'inhibition de la phosphorylation d'AKT inhibe aussi en aval la phosphorylation de GSK3, ce qui inhibe la glycogène synthase musculaire et donc la synthèse de glycogène. Enfin, le cortisol inhibe aussi l'oxydation du glucose en stimulant l'expression de la pyruvate déshydrogénase 4, ce qui inhibe l'activité du complexe de la pyruvate déshydrogénase,

Comme dans le muscle, le cortisol antagonise la voie de signalisation de l'insuline dans le tissu adipeux, ce qui inhibe la translocation de GLUT-4 et donc le captage du glucose.

En résumé, l'élévation du cortisol induit une insulino-résistance hépatique, musculaire et adipocytaire. Les corticoïdes donnés à doses élevées dans le traitement de certaines maladies sont, du fait de cette insulino-résistance, susceptibles d'induire un diabète dit cortico-induit si l'insulino-sécrétion ne parvient pas à s'adapter.

## Effet du cortisol sur le métabolisme lipidique

### Effet sur le tissu adipeux

Le cortisol a des effets multiples sur le métabolisme lipidique. Le cortisol stimule la lipolyse dans les adipocytes matures en induisant la transcription et l'expression de l'atriglycérique lipase (ATGL) et de la lipase hormono-sensible (LHS). Du fait du temps nécessaire à l'activation de la transcription, la stimulation de la lipolyse est retardée. Ceci contraste avec l'effet lipolytique immédiat des catécholamines.

De manière apparemment paradoxale eu égard à son effet lipolytique, le cortisol favorise l'excès d'adiposité, en particulier viscérale, comme cela est bien établi chez les patients atteints d'hypercorticisme (syndrome de Cushing) ou chez ceux traités par corticoïdes. Fait intéressant, l'activation de l'enzyme 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 $\beta$ -HSD1), qui transforme la cortisone inactive en cortisol dans le tissu adipeux, favorise l'accumulation de graisse viscérale, suggérant que le cortisol peut jouer un rôle prépondérant dans le développement de l'obésité viscérale. Cependant, la plupart des obèses ne présentent pas de concentrations plasmatiques élevées de glucocorticoïdes, bien qu'à la différence des non-obèses, ils présentent des niveaux élevés le matin et faibles dans la soirée. Les concentrations plasmatiques de cortisol ne reflètent pas les concentrations tissulaires, en particulier adipocytaires. Du fait de l'action de la 11 $\beta$ -HSD1, les concentrations adipocytaires de cortisol

peuvent être 10 fois plus élevées que dans le plasma. Il a été mis en évidence des niveaux élevés d'11 $\beta$ -HSD1 dans le tissu adipeux d'obèses. De plus, les niveaux d'11 $\beta$ -HSD1 et de RGC sont plus élevés dans le tissu adipeux viscéral que dans le tissu adipeux sous-cutané, ce qui est concordant avec un impact plus marqué du cortisol sur le tissu adipeux viscéral (figure 9.3).

D'autres mécanismes interviennent dans l'effet du cortisol sur le tissu adipeux : un effet stimulant de la prise alimentaire, une modulation de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), un effet sur l'adipogenèse et un effet favorisant le stockage lipidique.

Les glucocorticoïdes stimulent la prise alimentaire. Les personnes qui réagissent au stress par des niveaux élevés de cortisol consomment plus facilement en excès des aliments gras et sucrés, de même que ceux atteints d'hypercorticisme. Les glucocorticoïdes ne stimulent pas directement la prise alimentaire mais via d'autres hormones et neurotransmetteurs orexigènes, tels que le neuropeptide Y (NPY), la pro-opiomélanocortine (POMC) et/ou l'*Agouti-Related Protein* (AgRP).

La LPL hydrolyse les lipoprotéines riches en triglycrides (chylomicrons et VLDL). En période postprandiale, la LPL est activée, ce qui favorise le captage par le tissu adipeux et la ré-estérification des acides gras provenant de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL. Le cortisol, en stimulant l'activité de la LPL, favorise le stockage des acides gras alimentaires dans le tissu adipeux.

Le cortisol favorise aussi la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, ce qui augmente le nombre d'adipocytes (adipogenèse), conduisant à une hyperplasie du tissu adipeux. Parallèlement, le cortisol favorise l'augmentation

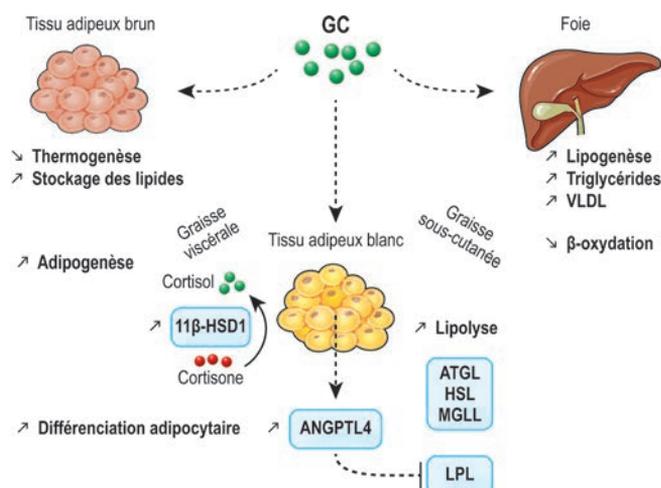


Figure 9.3.

Effet des glucocorticoïdes (GC) sur le métabolisme lipidique.

ATGL : atriglycérique lipase; HSL : lipase hormono-sensible; MGLL : monoglycérique-lipase; LPL : lipoprotéine lipase; 11 $\beta$ -HSD1 : 11  $\beta$ -hydroxydéshydrogénase 1; ANGPTL4 : *angiopoietin-like 4*.

Dessin de Carole Fumat, d'après : Magomedova L, Cummins CL. Glucocorticoids and Metabolic Control. *Handb Exp Pharmacol* 2016;233:73–93.

de taille de ces nouveaux adipocytes (hyperplasie du tissu adipeux), en stimulant le captage des acides gras via la stimulation de la LPL.

Le cortisol stimule aussi la lipogenèse dans le tissu adipeux. La redistribution caractéristique du tissu adipeux de la périphérie vers les dépôts viscéraux, qui caractérise l'hypercorticisme du syndrome de Cushing, pourrait résulter de la différence d'activité du cortisol selon ces dépôts, en stimulant l'ATGL et la LHS dans les dépôts périphériques et la lipogenèse dans les dépôts viscéraux.

## Au niveau du foie

Le cortisol, en période postprandiale, stimule aussi la lipogenèse de novo hépatique en potentialisant l'effet de l'insuline. Le cortisol stimule directement la lipogenèse en stimulant l'expression de deux enzymes clés : l'acyl-CoA carboxylase (ACC) et l'acide gras synthase (FAS, de l'anglais *Fatty Acid Synthase*). Les acides gras produits par la lipogenèse de novo sont ré-estérifiés dans l'hépatocyte, où ils sont en partie stockés, favorisant une stéatose hépatique, et sont en partie exportés dans les VLDL, favorisant une hypertriglycéridémie. Une stéatose hépatique a été mise en évidence au cours du syndrome de Cushing et chez les patients traités au long cours par corticoïdes.

## Effet du cortisol sur le métabolisme protéique musculaire

Le cortisol augmente le catabolisme protéique musculaire et diminue la synthèse protéique. L'effet combiné de ces deux effets conduit à une perte de masse musculaire caractéristique chez les patients avec syndrome de Cushing. Le cortisol stimule le catabolisme protéique en activant l'ubiquitination par deux E3-ligases musculaires : la *Muscle RING finger 1* (MuRF1) et la *Muscle atrophy F-box* (MAFbx). De plus, le cortisol augmente l'expression de la myostatine, ce qui freine la croissance musculaire. L'effet inhibiteur du cortisol sur la synthèse protéique résulte de son effet inhibiteur sur mTOR, une kinase qui phosphoryle deux protéines impliquées dans la traduction. Le cortisol augmente la libération de l'alanine et de la glutamine par le muscle; ces deux acides aminés sont réutilisés comme précurseur de la néoglucogénèse hépatique (figure 9.4).

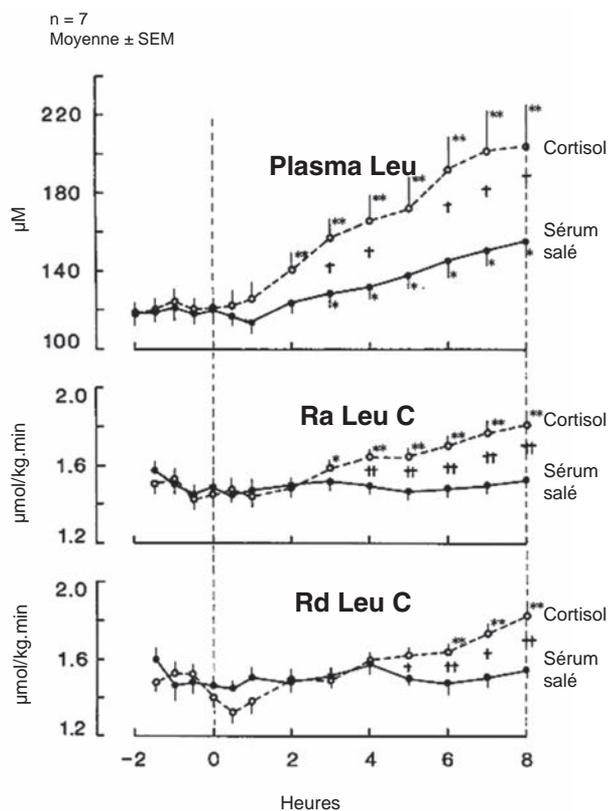


Figure 9.4.

Concentration plasmatique de leucine (leu) et débit d'apparition de la leucine dans le plasma (Ra) et débit de disparation de la leucine hors du plasma (Rd) estimés par la perfusion de leucine tritiée chez sept volontaires pendant une perfusion de sérum salé (●) ou de cortisol à doses physiologiques (○) (2 µg/kg-min).

On observe une augmentation du Ra de la leucine, ce qui traduit un catabolisme protéique. La concentration de la leucine plasmatique augmente lors de la perfusion de cortisol car il apparaît plus de leucine en circulation qu'il n'en disparaît. L'augmentation du Rd traduit vraisemblablement une augmentation de l'oxydation protéique.

\*  $p < 0,05$  et \*\*  $p < 0,01$  par rapport au niveau de base. +  $p < 0,05$  et ++  $p < 0,01$ , Sérum salé versus Cortisol.

Source : Simmons PS, Miles JM, Gerich JE, Haymond MW. Increased proteolysis. An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range. *J Clin Invest* 1984;73(2):412-20.

## Effets du cortisol sur le système nerveux central

Au niveau cérébral, le cortisol et les glucocorticoïdes en général exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en inhibant l'expression de la CRH et de l'ACTH, conduisant à l'inhibition de la synthèse de glucocorticoïdes par le cortex surrénalien. La voie de signalisation des glucocorticoïdes cérébraux peut également réguler les réponses métaboliques périphériques. Le RGC est fortement exprimé au sein des noyaux paraventriculaire (PVN) et arqué (ARC). Les glucocorticoïdes

modulent la sensibilité périphérique à l'insuline à la fois via la signalisation hypothalamique par le neuropeptide orexigène Y (NPY) et le système nerveux sympathique. Enfin, l'innervation vagale est impliquée dans l'insulinorésistance et l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes, effet aboli par la vagotomie (chez la souris).



### L'essentiel à retenir

- Le cortisol intervient dans plusieurs domaines du métabolisme. En situation de stress, il participe au maintien de l'homéostasie glucidique et énergétique.
- En excès, comme au cours du syndrome de Cushing ou lors d'un traitement prolongé par corticoïdes, il exerce des effets délétères sur les métabolismes glucidique, lipidique et protéique.
- En stimulant la néoglucogenèse hépatique et en limitant le captage musculaire du glucose, il est

responsable de l'insulinorésistance caractéristique des situations de stress ou induite par le traitement par corticoïdes.

- Vis-à-vis du métabolisme lipidique, il stimule la lipolyse du tissu adipeux et la lipogenèse hépatique, favorisant lorsqu'il est sécrété en excès, la stéatose hépatique et l'hypertriglycéridémie.
- Il participe à l'augmentation de la masse adipeuse en stimulant la prise alimentaire, en favorisant l'adipogenèse et la ré-estérification intra-adipocytaire des acides gras non estérifiés. Il contribue aussi à augmenter la masse grasse viscérale du fait à la fois de son action plus marquée sur la lipogenèse du tissu adipeux viscéral et l'activité plus marquée, au sein du tissu adipeux viscéral, de la 11 $\beta$ -HSD1 qui convertit la cortisone en cortisol.
- En stimulant le catabolisme protéique et en inhibant la synthèse protéique musculaire, il favorise la fonte musculaire.

## ENTRAÎNEMENT QCM

### QCM 1

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A Le cortisol est sécrété par la médullosurrénale.
- B La concentration plasmatique de cortisol est plus élevée le matin que le soir.
- C La concentration plasmatique de cortisol est constante au cours des 24 heures.
- D La concentration plasmatique de cortisol suit une pente ascendante entre le matin et la soirée.
- E La concentration de cortisol suit des variations périodiques environ toutes les 30 minutes au cours de la journée.

### QCM 2

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A Le cortisol stimule la production hépatique de glucose.
- B Le cortisol stimule la glycolyse.
- C Le cortisol stimule la néoglucogenèse hépatique.
- D Le cortisol inhibe l'utilisation musculaire de glucose.
- E Le cortisol active paradoxalement la glycogène synthase hépatique, alors qu'il stimule la production hépatique de glucose.

### QCM 3

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A Le cortisol inhibe la voie de signalisation de l'insuline en empêchant la fixation de celle-ci à son récepteur.
- B Le cortisol inhibe la voie de signalisation de l'insuline en inhibant la phosphorylation d'AKT.
- C Le cortisol inhibe la synthèse du glycogène musculaire.

D Le cortisol induit une insulinorésistance musculaire.

E L'action concomitante du cortisol, du glucagon et des catécholamines au cours de l'agression peut induire un diabète dit de stress.

### QCM 4

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A Le cortisol active la lipolyse.
- B Le cortisol a un effet additif de l'insuline pour stimuler la lipolyse.
- C Le cortisol active l'enzyme 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase du tissu adipeux.
- D L'élévation chronique du cortisol favorise l'augmentation de la graisse viscérale.
- E L'effet du cortisol sur la lipolyse est immédiat car il ne nécessite pas la transcription des enzymes de la lipolyse.

### QCM 5

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A Le cortisol stimule le catabolisme protéique.
- B Le cortisol favorise la néoglucogenèse hépatique à partir des acides aminés glucoformateurs (alanine et glutamine) libérés par le muscle.
- C Le cortisol associé à l'exercice physique augmente la masse musculaire.
- D Le cortisol stimule la sécrétion de la corticotrophine (CRH).
- E Aucune de ces réponses n'est correcte.