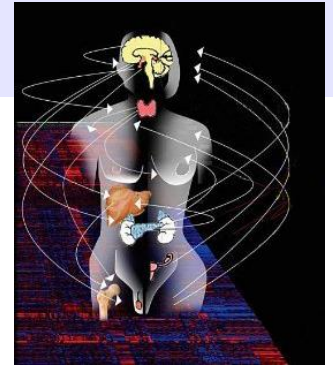


Plan des cours



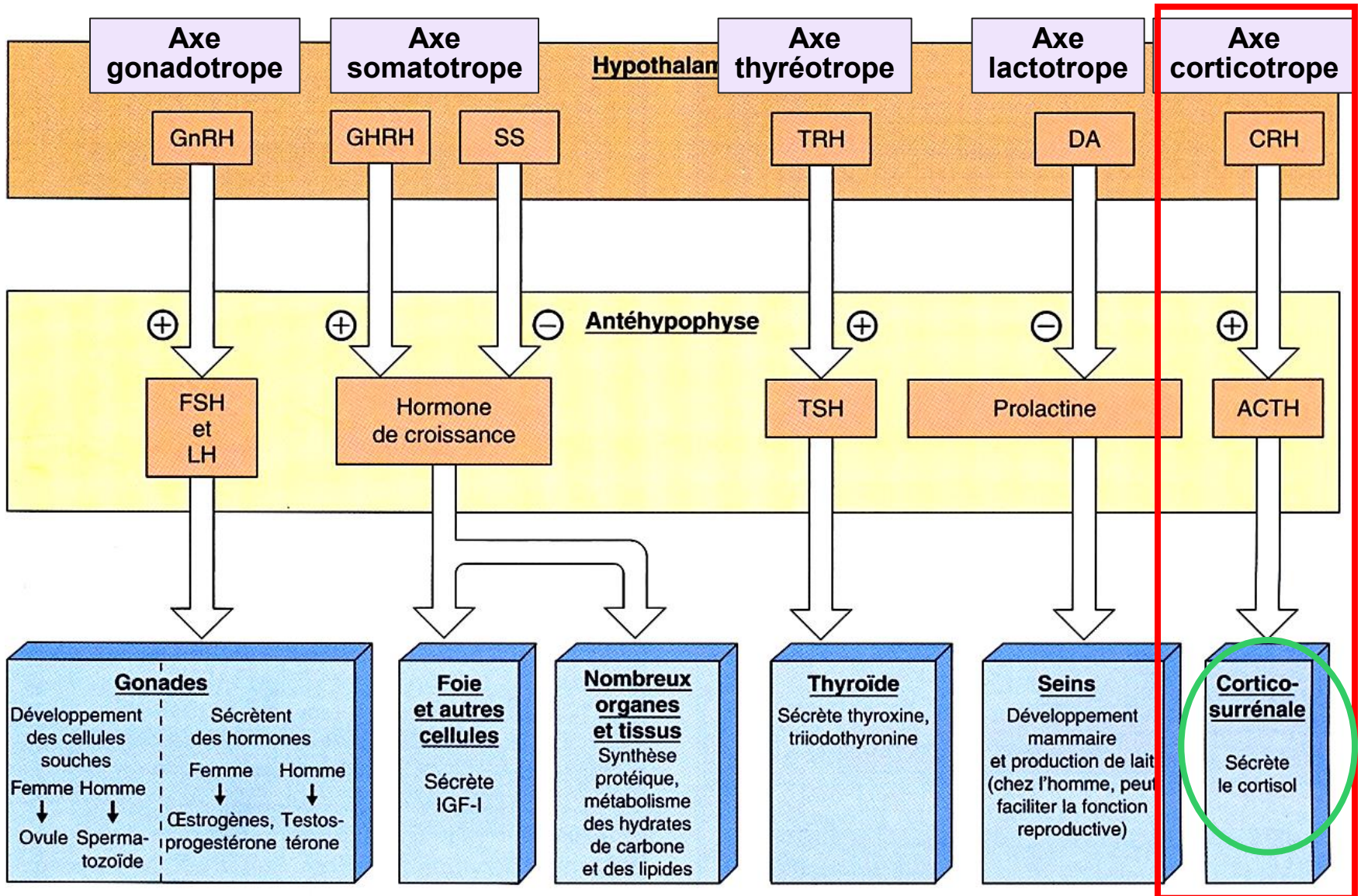
Lundi	12. 01. 26	I. Système hypothalamo-hypophysaire
Mardi	13. 01. 26	
Mercredi	14. 01. 26	II. Hormones thyroïdiennes
Jeudi	15. 01. 26	III. Hormone de croissance et prolactine
Vendredi	16.01. 26	IV. Système CRH-ACTH-gluco-corticoïdes

IV. Système CRH-ACTH-gluccocorticoïdes

Plan

- 1 .Généralités – stress et Cortisol
2. régulation de l'axe corticotrope
 - basale (rythme circadien) et en condition de stress
 - CRH – ACTH et précurseur, mode d'action
- 3 . effets du cortisol
 - métaboliques
 - sur le système nerveux
 - sur la réponse inflammatoire et immunitaire
 - autres
- 4 . Pathologies :
 - hypercortisolémie: maladie de Cushing
 - hypocortisolémie: maladie d'Addison
- 5 . La réponse endocrinienne au stress

1. Généralités : Stress et cortisol



Cortisol
= hormone de
l'adaptation
au « stress »

= indispensable
à la survie

*glucocorticoïdes utilisées
en clinique pour leurs
propriétés
anti-inflammatoires
et immunosuppressives*

The New York Times

STUDENT OPINION

How Does Your Body React to Stress?

Tell us what you've noticed and how you deal with it.

Share full article



279



What Role Does Stress Play in Your Life?

BY SHANNON DOYNE JANUARY 4, 2016 5:01 AM



The New York Times

Stress Can Make You Sick. Take Steps to Reduce It.

In his new book, "The Stress Solution," Dr. Rangan Chatterjee offers advice on countering the damaging effects of chronic stress.

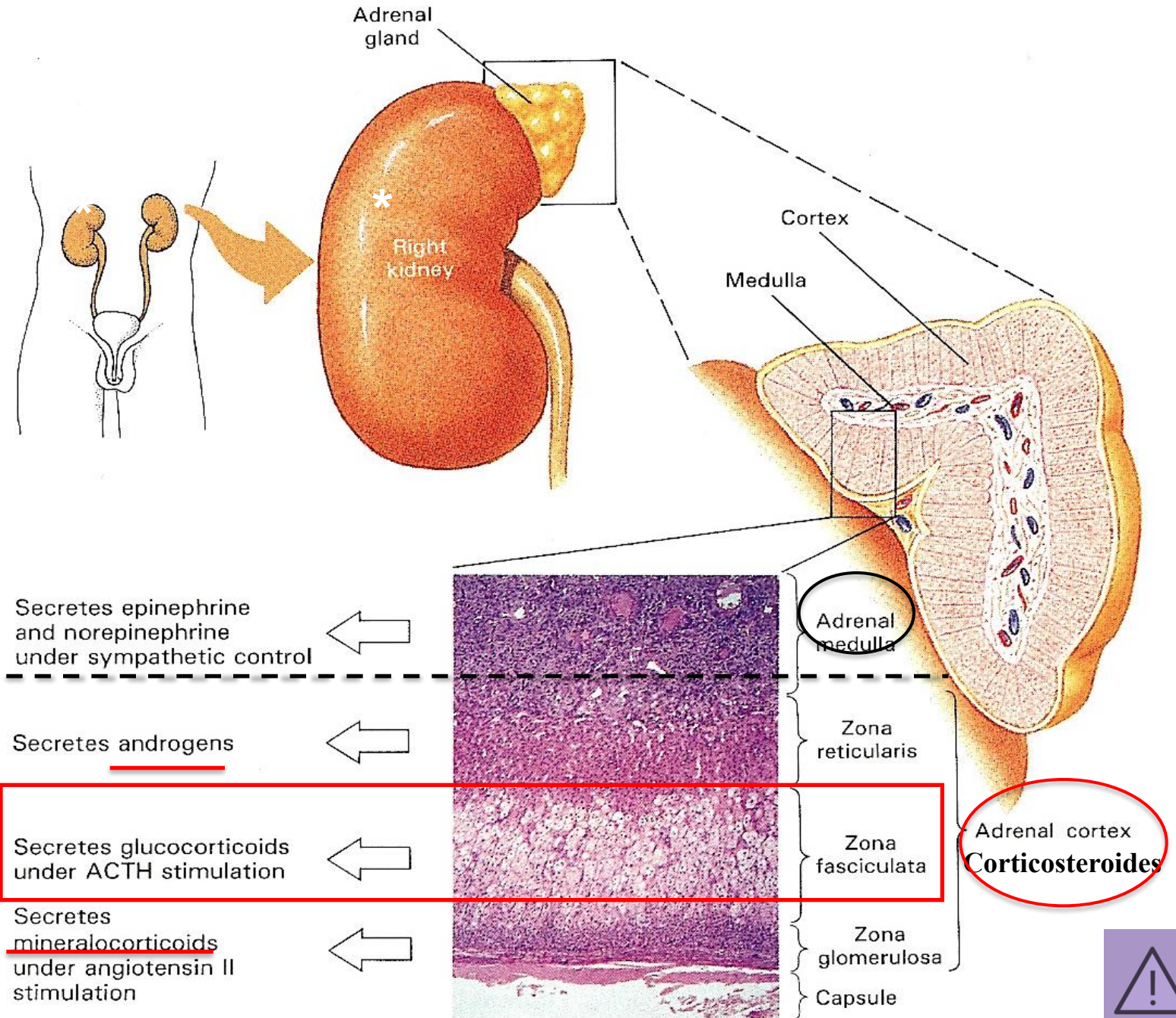
Share full article



188

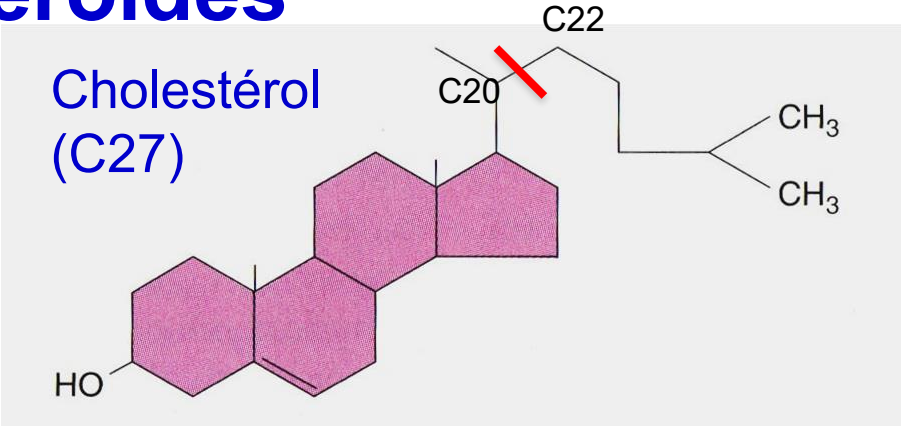


1. Généralités : Stress et cortisol



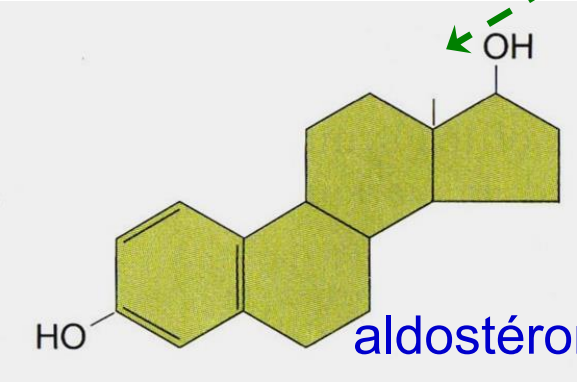
Les corticostéroïdes

toutes issues du cholestérol

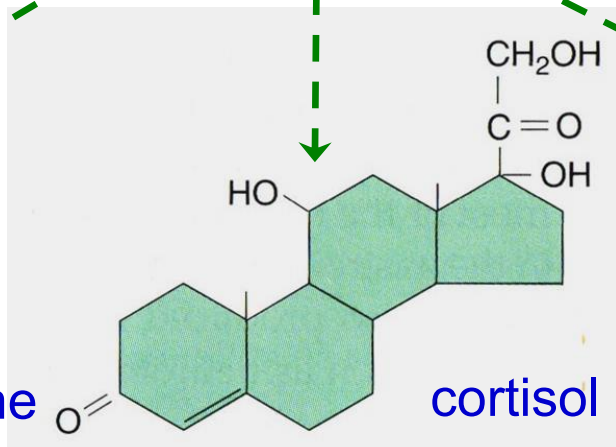


Réactions enzymatiques en série

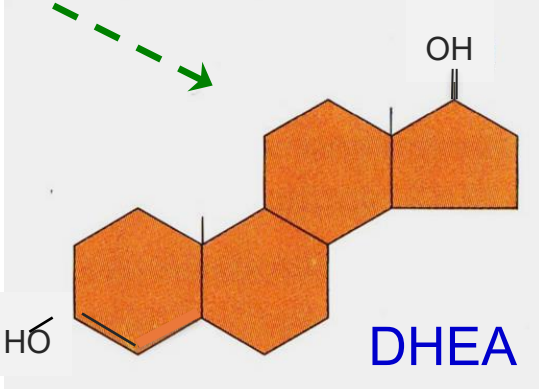
Pregnenolone



zone glomérulée



zone fasciculée



zone réticulée

Chaque zone exprime des enzymes différents

*DHEA=dehydroepiandrosterone androgène principal dans la surrénale

Régulation de la stéroïdogénèse dans le cortex surrénalien

ACTH ⇒ dans les 3 zones
 - ↗ StAR et entrée du cholestérol



Enzymes différents
 ↓
 Hormones différentes

Zone fasciculée:
 ACTH

Zone réticulée:
 ACTH + autres facteurs

Zone glomérulée:
 système rénine-angiotensine + ACTH

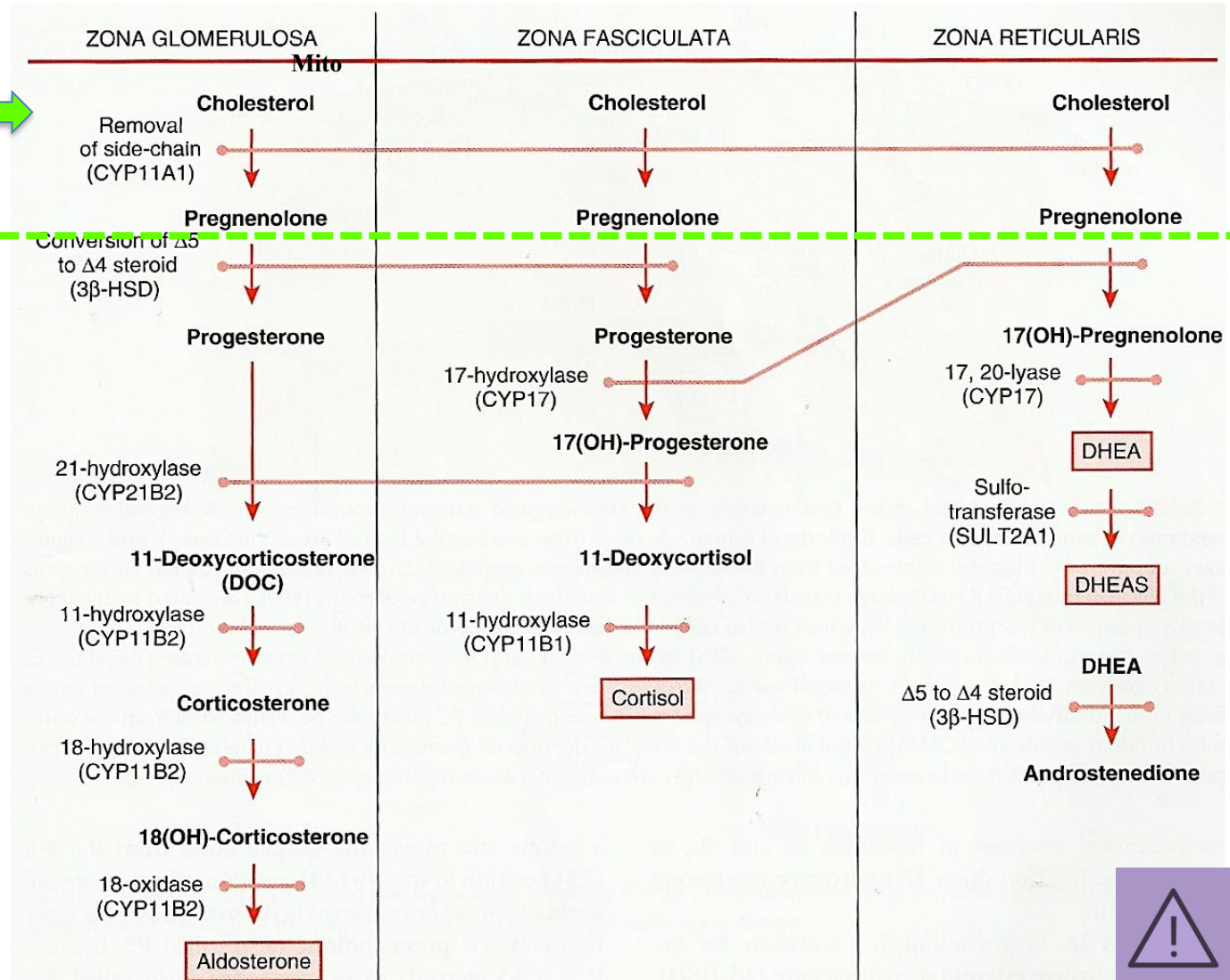


FIGURE 7-6 ■ Summary of the steroidogenic pathways for each of the three zones of the adrenal cortex. The major products of each zone are shown in orange-filled boxes.



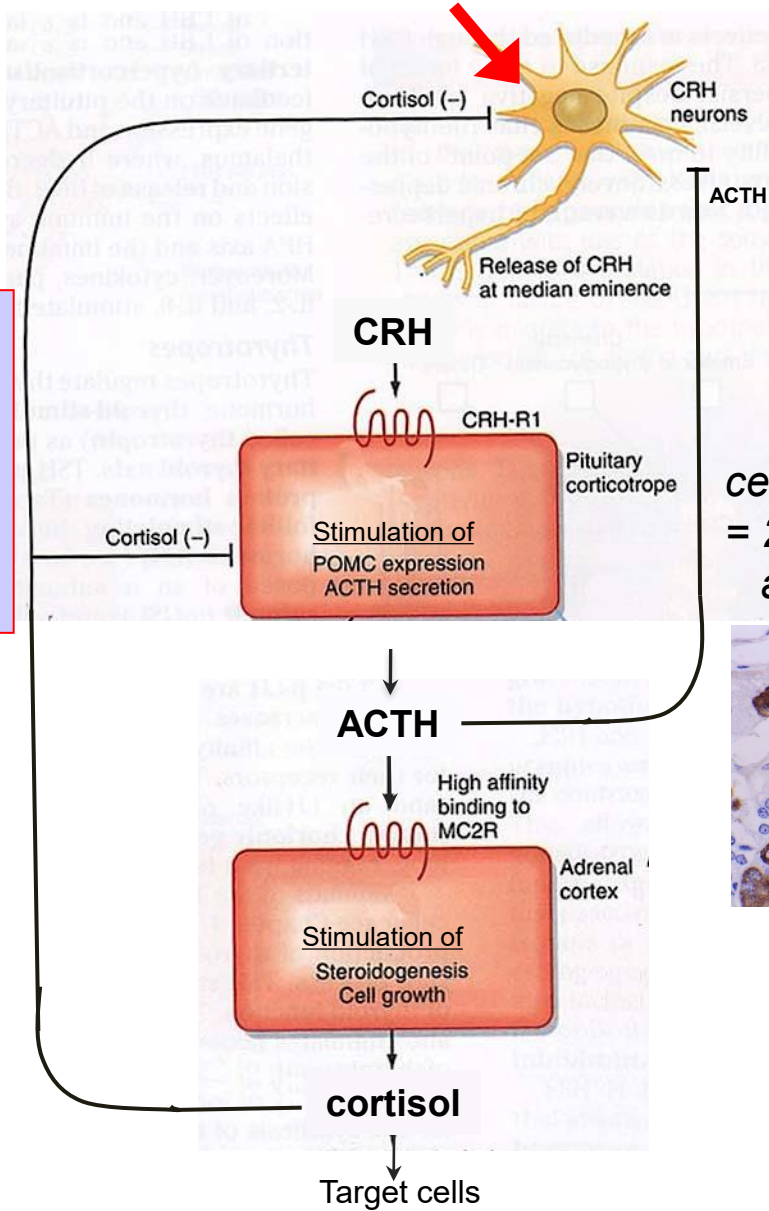
IV. Système CRH-ACTH-gluco corticoïdes

Plan

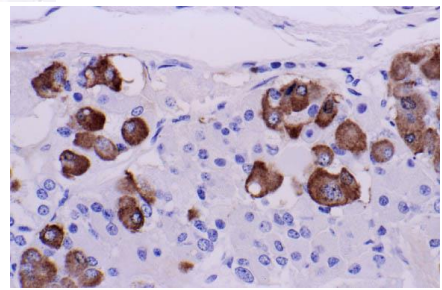
- 1 .Généralités – stress et Cortisol
2. régulation de l'axe corticotrope
 - basale (rythme circadien) et en condition de stress
 - CRH – ACTH et précurseur, mode d'action
- 3 . effets du cortisol
 - métaboliques
 - sur le système nerveux
 - sur la réponse inflammatoire et immunitaire
 - autres
- 4 . Pathologies :
 - hypercortisolémie: maladie de Cushing
 - hypocortisolémie: maladie d'Addison
- 5 . La réponse endocrinienne au stress

Régulation de l'axe corticotrope

1. CIRCADIAN RHYTHM



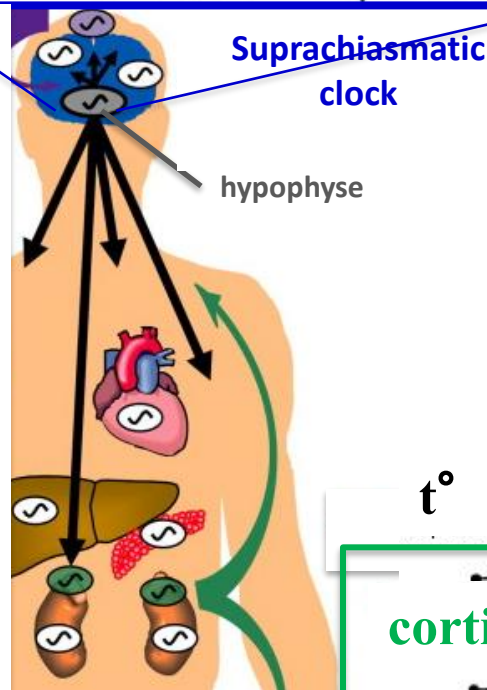
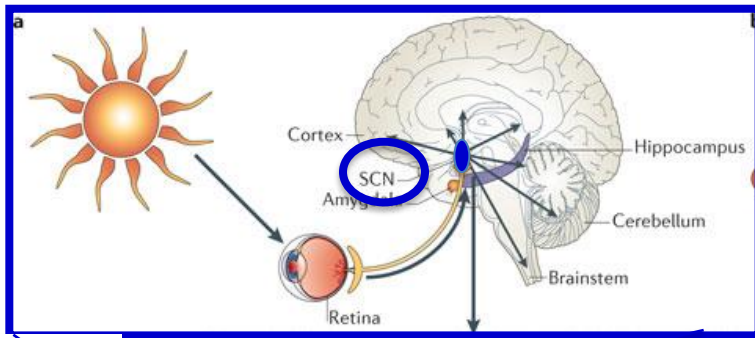
cellules corticotropes = 20% des cellules antéhypophysaires



En situation d' « équilibre » : influences d'origine centrale + rétrocontrôle par le cortisol et l'ACTH ⇒ $3\mu\text{g/dl} < [\text{Cortisol}]_{\text{plam}} > 20\mu\text{g/dl}$

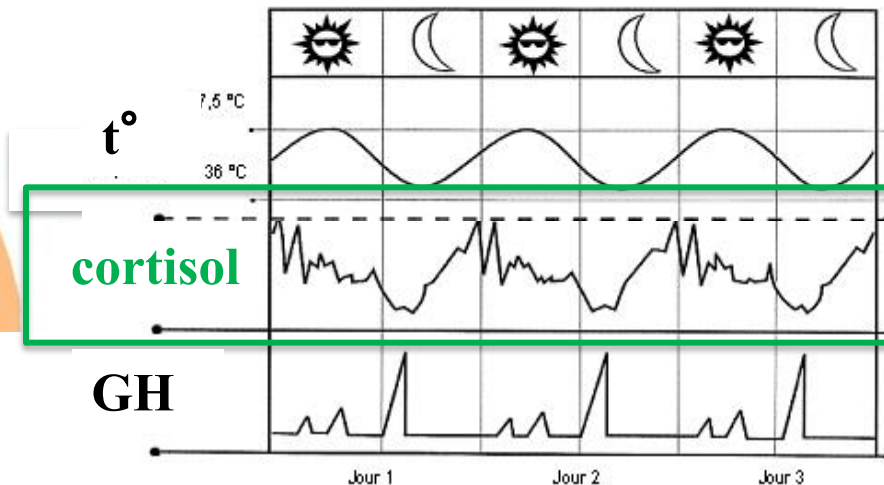


Rythme circadien et sécrétion du cortisol

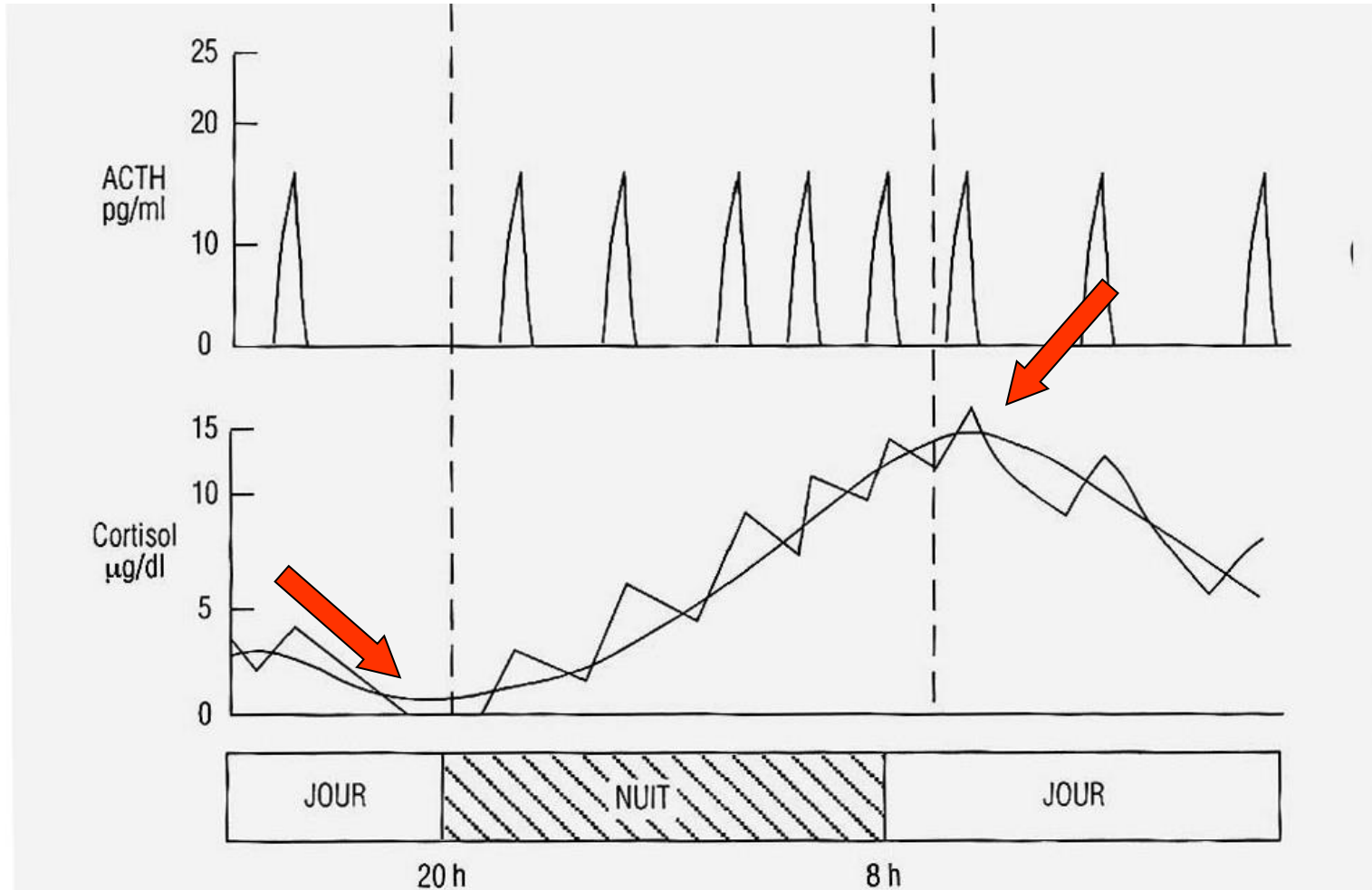


La rythmicité /24 h provient :

- de l'environnement
 - * lumière = synchroniseur
- de mécanismes cérébraux :
 - * SCN = pace-maker/clock



Rythme circadien et sécrétion du cortisol



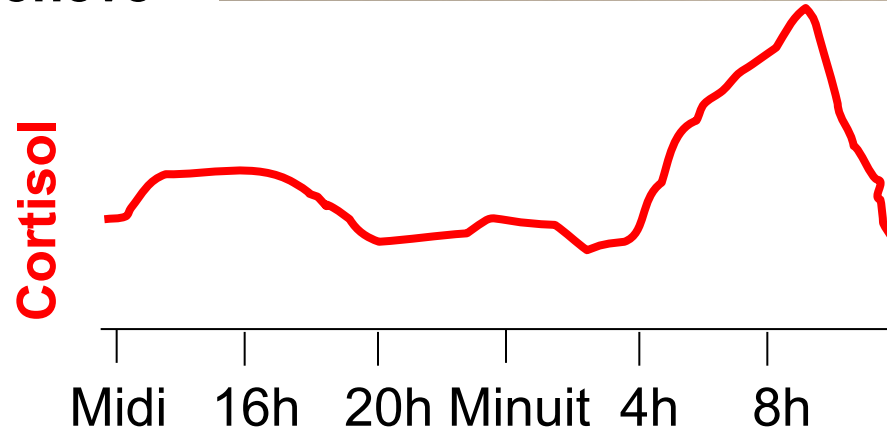
5.5. Rythme de sécrétion nyctéméral du cortisol sous l'influence de l'ACTH (d'après CHROUSOS *et al.*, *Annals of Internal Medicine*, 1985).



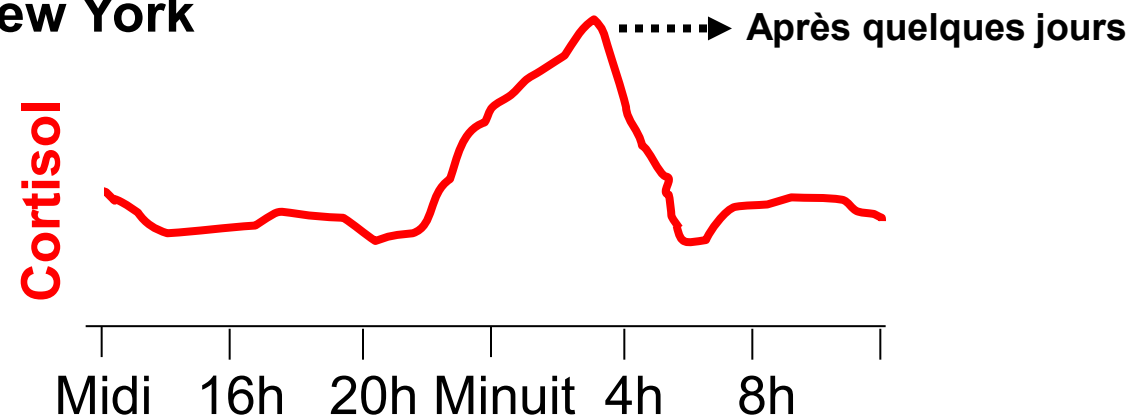
Marqueur du rythme circadien : le jet lag



Genève



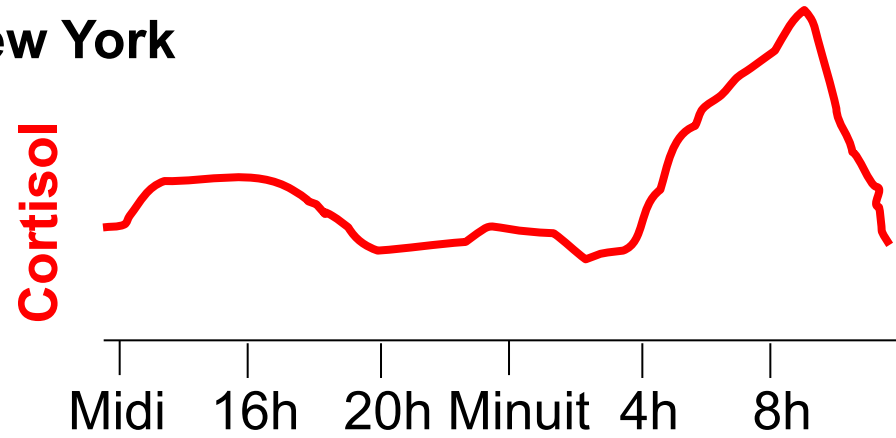
New York



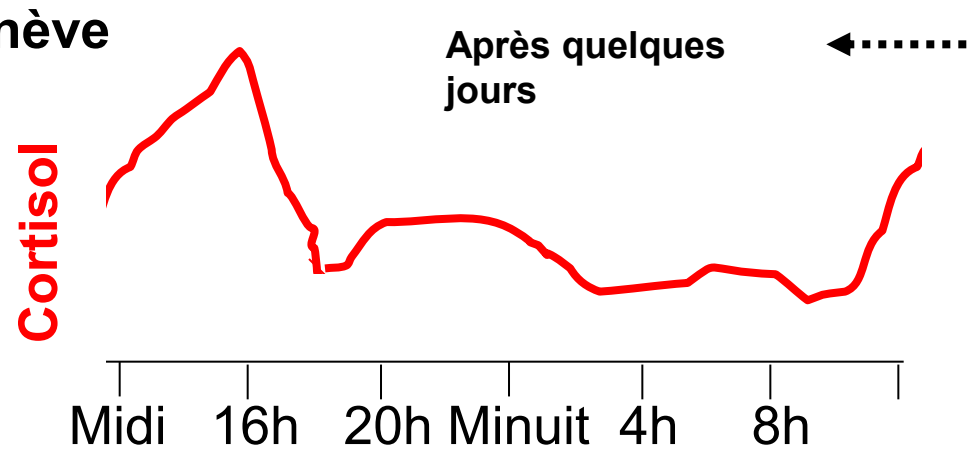
2. Régulation de l'axe corticotrope



New York

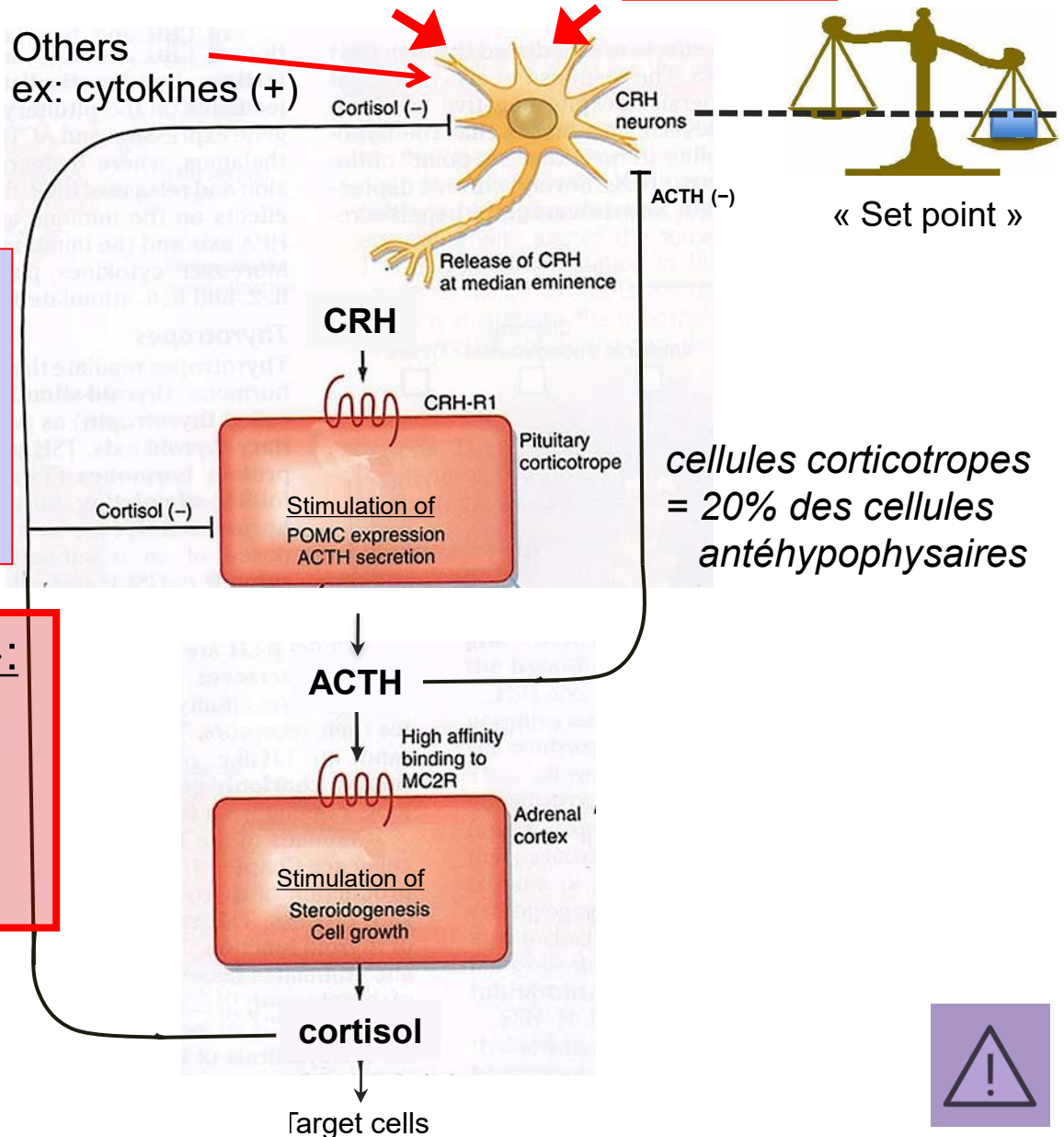


Genève



1. CIRCADIAN RHYTHM

STRESS



En situation d' « équilibre » : influences d'origine centrale + rétrocontrôle par le cortisol et l'ACTH ⇒ $3\mu\text{g/dl} < [\text{Cortisol}]_{\text{plam}} < 20\mu\text{g/dl}$

2. En situation de « stress » : changement du « set-point » ⇒ augmentation prolongée du cortisol plasmatique et perte du rythme circadien



Le « stress »

Modification de l'environnement nécessitant une adaptation de l'organisme pour conserver la santé et la vie

Stress « physique »

Blessure
Anesthésie
Chirurgie
Hémorragie
Infection
Hypothermie
Hypoglycémie
Effort prolongé
Douleur

Stress « émotionnel »

Peur, frayeur
Anxiété
Dépression
Colère

Réponse de l'organisme: différente d'une situation à l'autre, mais identique sur un point, l'augmentation de la sécrétion de cortisol

(et l'activité du système nerveux sympathique, notamment la sécrétion d'adrénaline, est également toujours augmentée)*



Le « stress » : ex opération chirurgicale

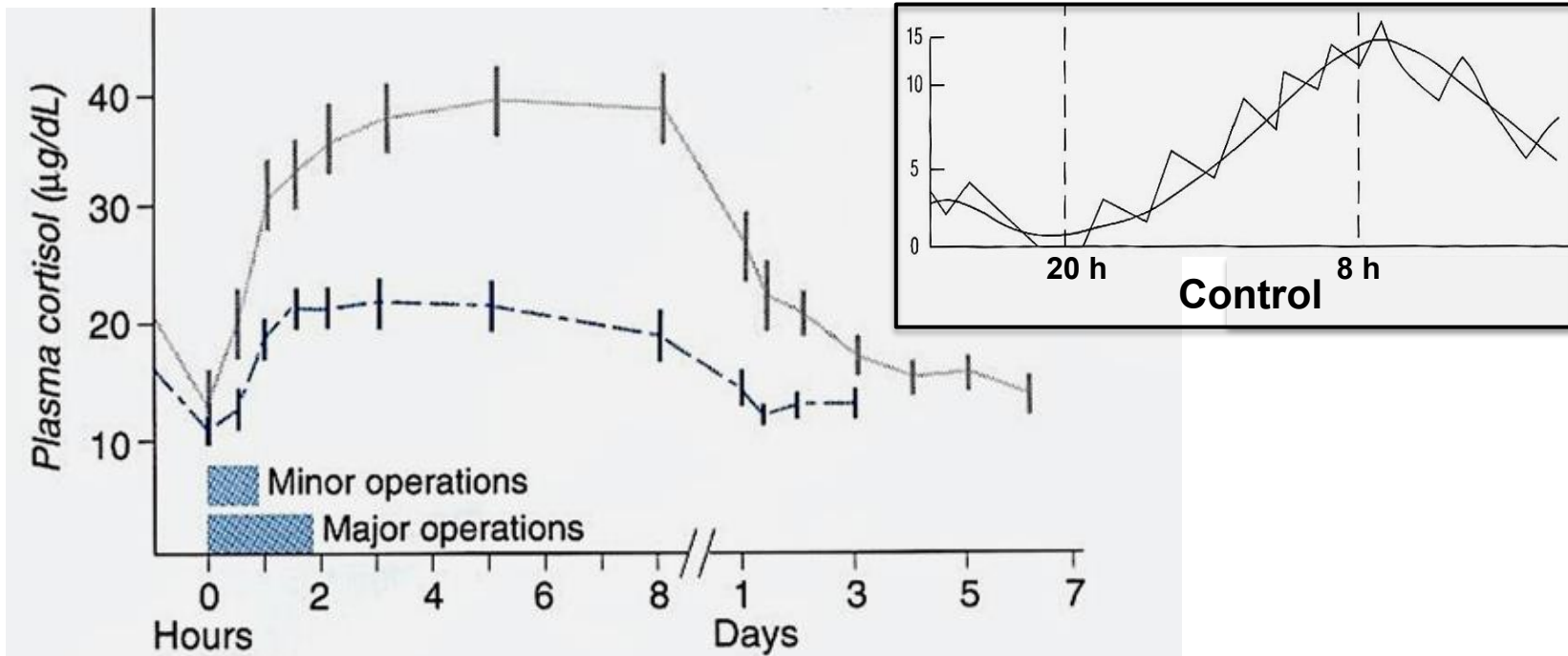


Figure 9-8. Plasma cortisol responses to major surgery (continuous line) and minor surgery (broken line) in normal subjects. Mean values and standard errors for 20 patients are shown in each case. (Reproduced, with permission, from Plumpton FS, Besser GM, Cole PV: *Anaesthesia* 1969;24:3.)



Hormones hypophysiotropes

TRH,
(thyrotropin-releasing hormone)

peptide (3 aa), stimule TSH

GnRH,
(gonadotropin-releasing hormone)

peptide (10 aa), stimule FSH et LH

CRH,
(corticotropin-releasing hormone)

peptide (41 aa), stimule ACTH

GHRH,
(growth hormone-releasing hormone)

peptide (49 aa), stimule GH

somatostatine (SS),
(growth hormone-inhibiting hormone)

peptide (14 aa), inhibe GH

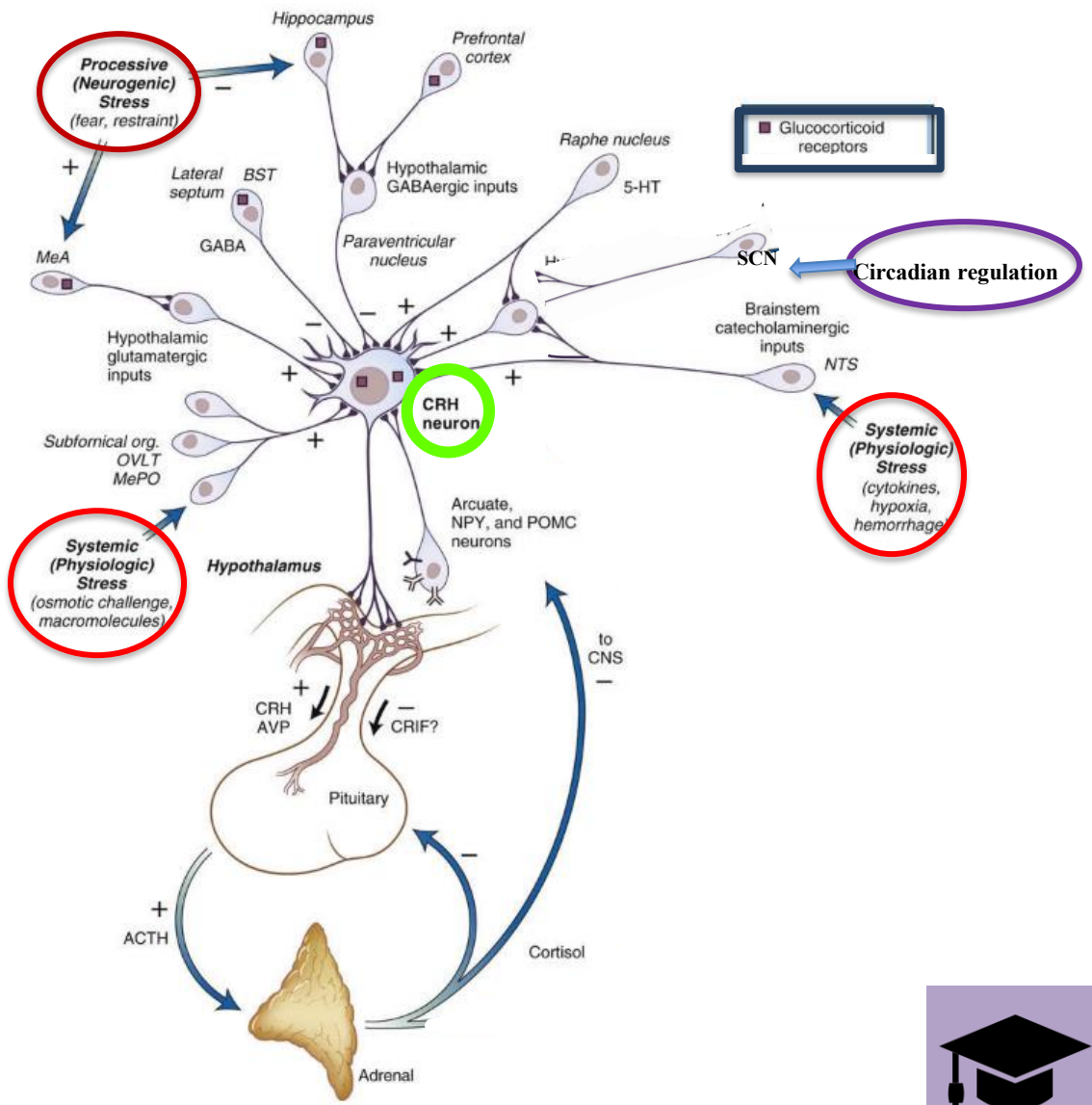
dopamine (DA),
(prolactin-inhibiting hormone)

catécholamine, inhibe PRL

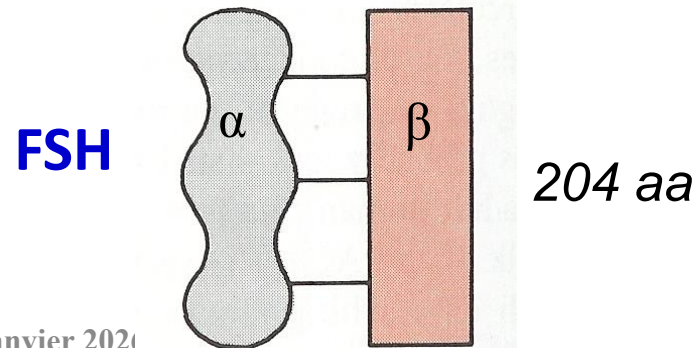
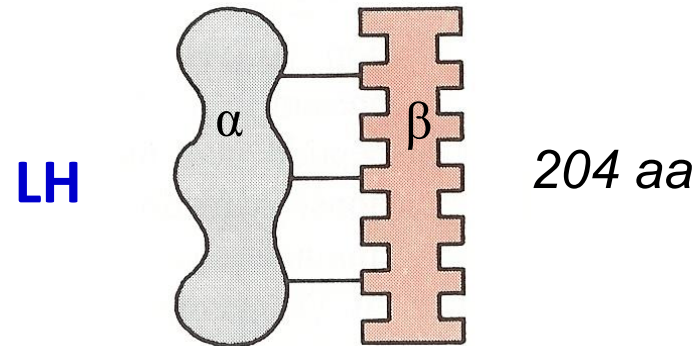
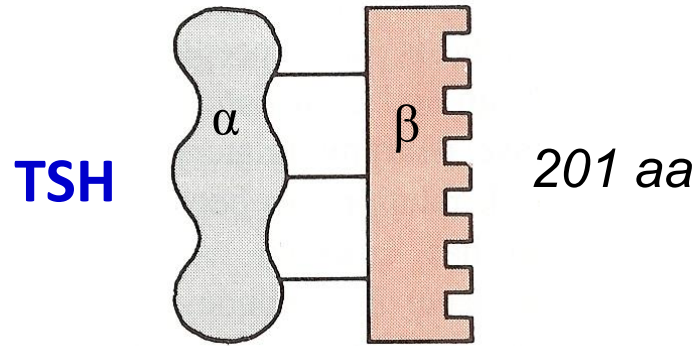
(Récepteur CRH = CRH-R1, Gs/cAMP/PKA)

Régulation de l'axe corticotrope

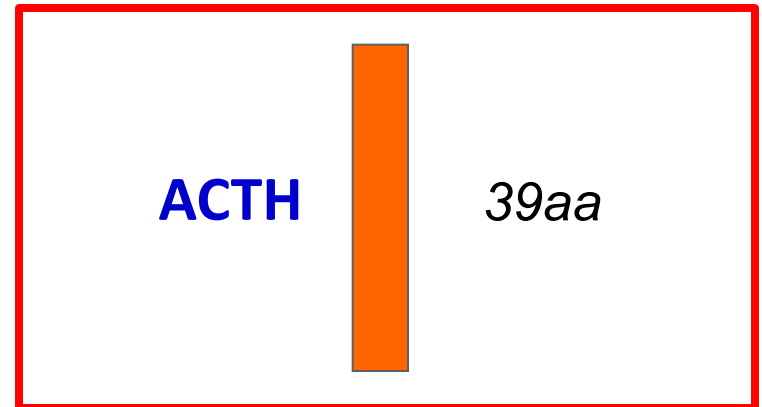
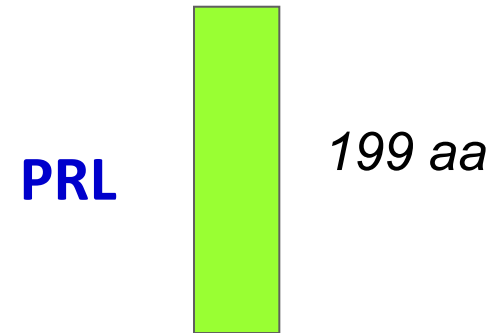
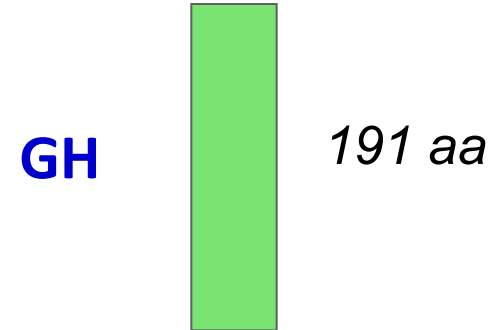
Les neurones parvocellulaires du PVH à CRH reçoivent de nombreux « inputs du SNC »



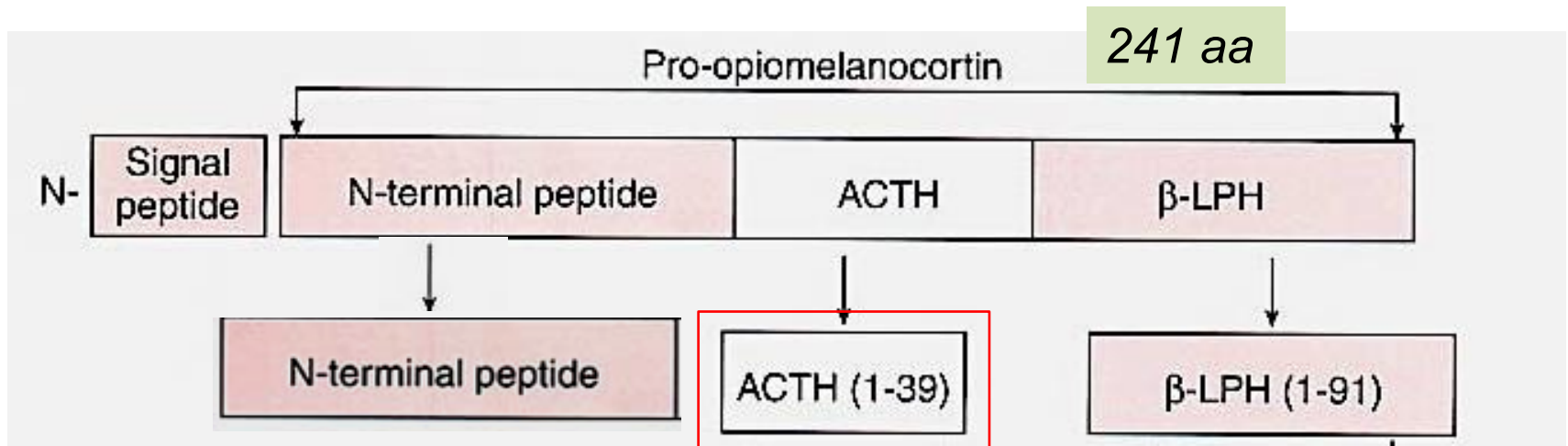
2 sous-unités



une seule chaîne polypeptidique



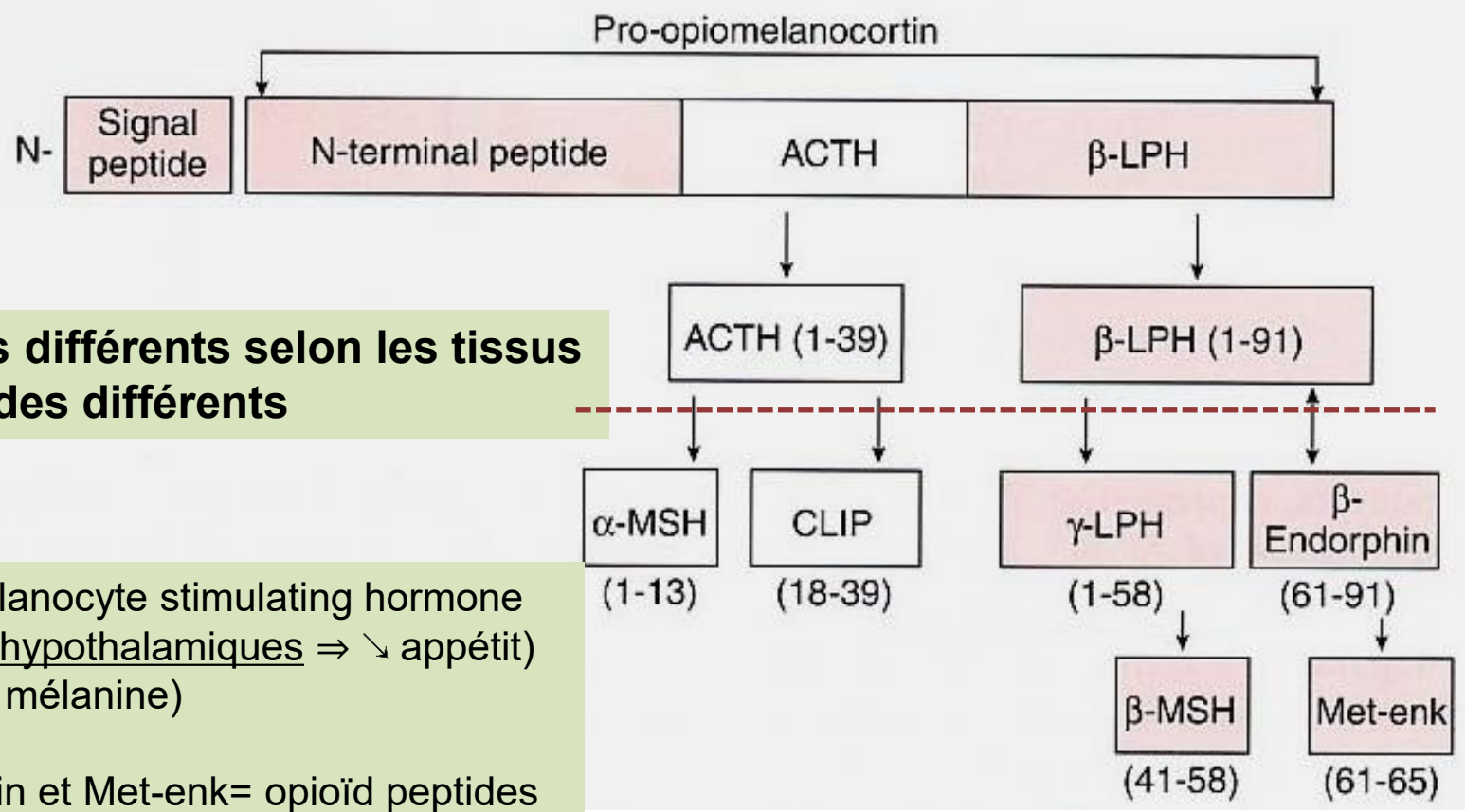
La prohormone de l'ACTH (POMC)



ACTH = seul composé bioactif sécrété par la cellule corticotrope
(β -LPH et N-terminal peptide n'ont pas de rôle physiologique identifié)



La prohormone POMC



**- clivages différents selon les tissus
⇒ peptides différents**

MSH= melanocyte stimulating hormone
(neurones hypothalamiques ⇒ ↓ appétit)
(peau ⇒ ↑ mélanine)

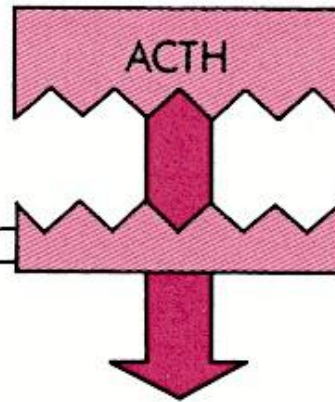
β-Endorphin et Met-enk= opioïd peptides
(neurones dans diverses régions du SNC)
⇒ analgésie)

FIGURE 5-14 ■ Original gene transcript of pro-opiomelanocortin contains structures of multiple bioactive compounds. Note that ACTH is the only bioactive peptide released by the human corticotrope. ACTH, adrenocorticotrophic hormone; β-LPH, β-lipotrophic hormone; α-MSH, α-melanocyte-stimulating hormone; CLIP, corticotropin-like intermediate peptide; γ-LPH, γ-lipotrophic hormone; β-MSH, β-melanocyte-stimulating hormone; Met-enk, metenkephalin.

Cellules cibles de ACTH = cellules du cortex surrénalien

1/2 vie plasmatique:
≈ 10min

Plasma membrane



Receptor MC2R

Cytoplasm

Stimulation de la stéroïdogénèse

cAMP/PKA

Effets trophiques

Activation of
- StAR protein
- side chain cleavage enzyme
↑ pregnenolone

Immediate

(minutes)

↑ genes transcription of
-StAR protein
-steroidogenic enzymes
-other proteins involved in steroidogenesis

Subsequent

(hours)

↑ growth factors
↑ size and number of cells

Long-term

(days)



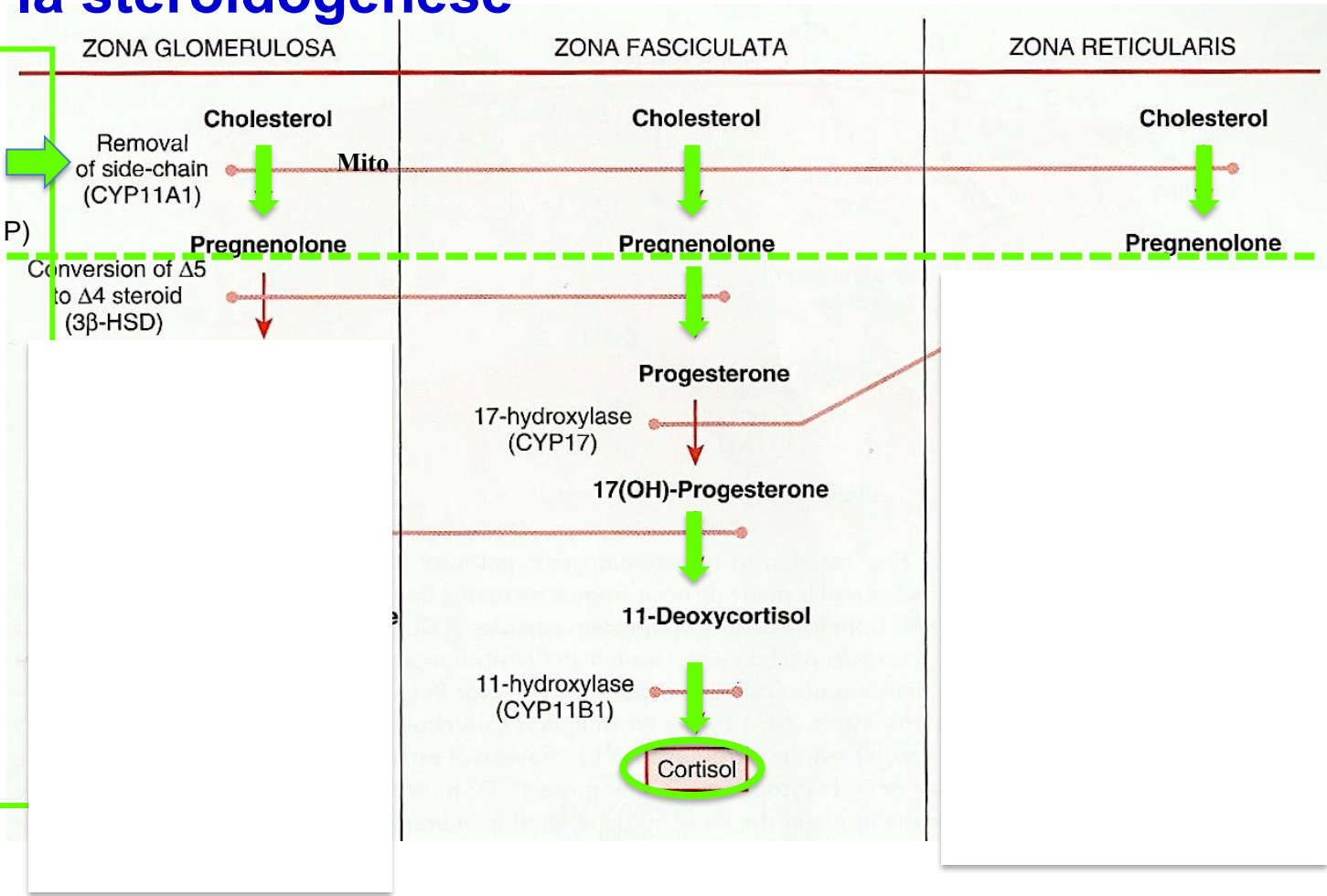
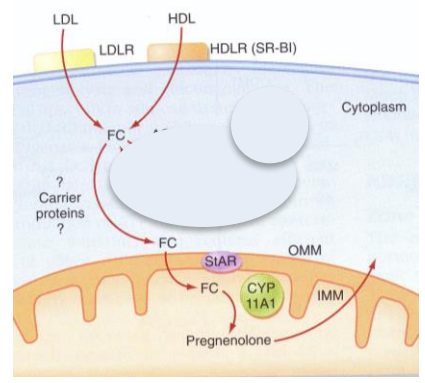
Régulation de la stéroïdogénèse

ACTH ⇒ dans les 3 zones:

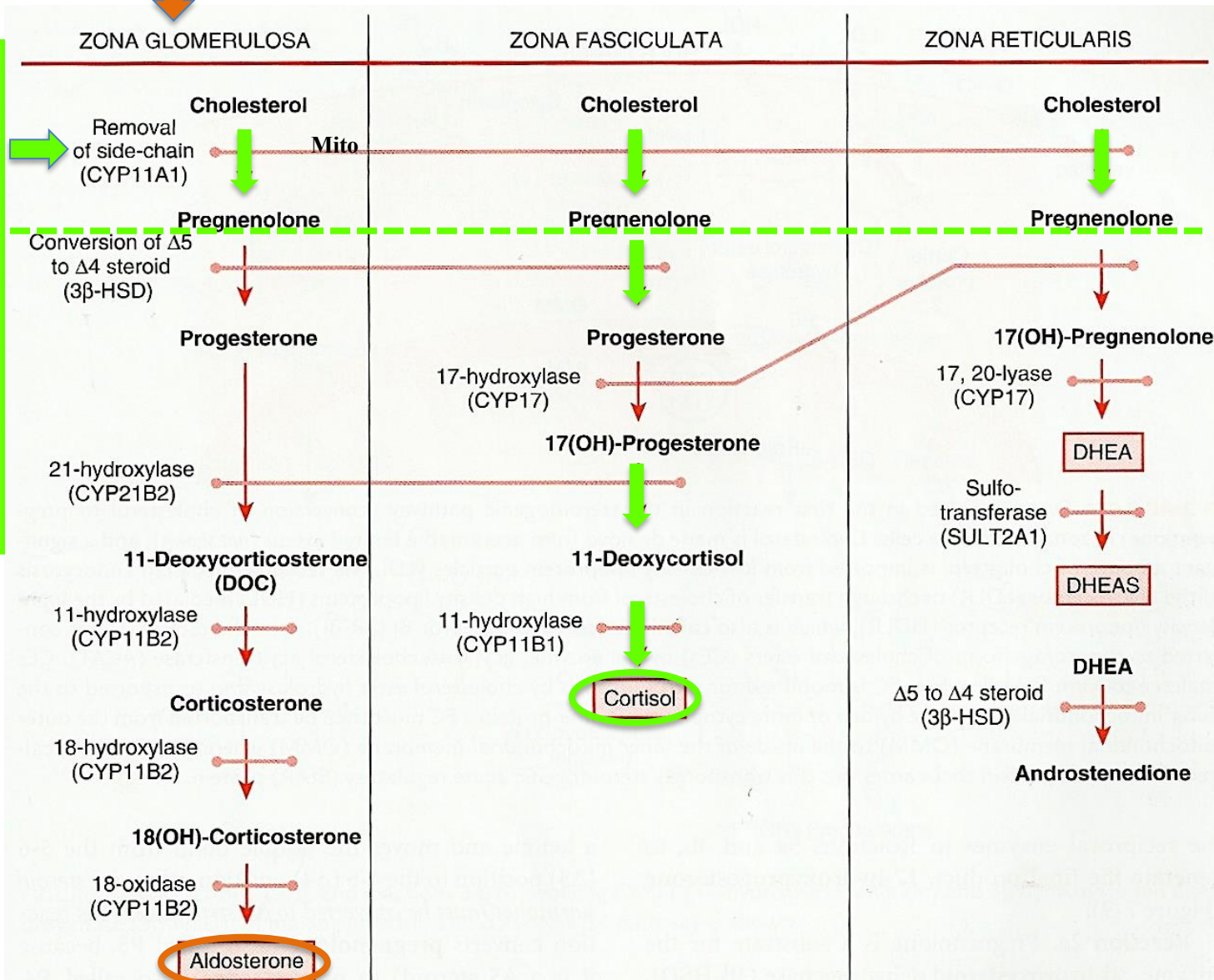
- ↗ StAR

(Steroidogenic acute Regulatory P)

et entrée du cholestérol)



Renine/angiotensine

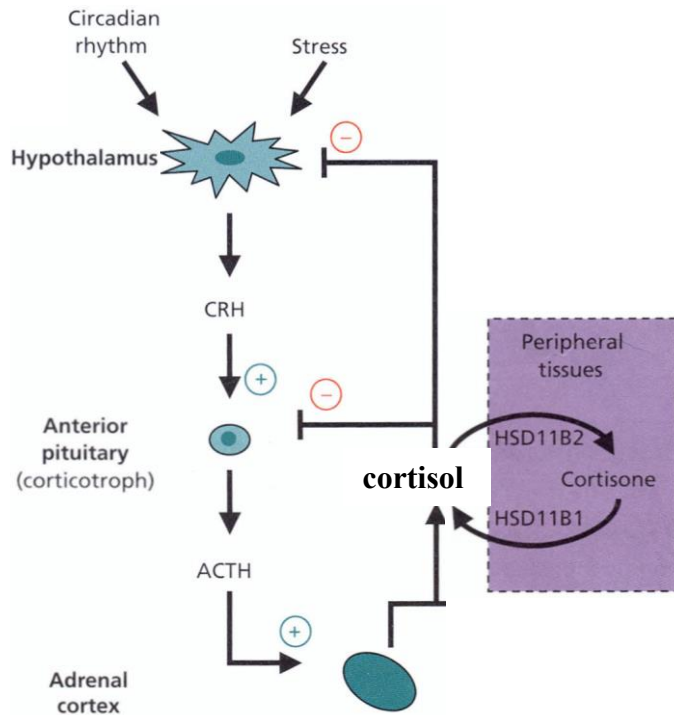


ACTH ⇒ dans les 3 zones
 - ↗ StAR et entrée du cholestérol

Hormones Différentes
 ↓
 Enzymes différents
 ↓
 Produits de synthèse différents

FIGURE 7-6 ■ Summary of the steroidogenic pathways for each of the three zones of the adrenal cortex. The major products of each zone are shown in orange-filled boxes.

Transport et métabolisme du cortisol



- circule lié à des protéines plasmatiques:
CBG, corticosteroid binding protein, 90%;
albumine, 5-7%

- 1/2 vie plasmatique du cortisol libre ≈ 70 min

- inactivé dans le foie, par conjugaison avec un groupement glucuronide ou sulfate

- inactivé également par transformation en cortisone via une deshydrogenase (ex rein)

Rq: réaction réversible dans les tissus qui expriment le récepteur au cortisol (GR), dont le foie, le tissu adipeux, le SNC et la peau (d'où l'usage de crèmes à la cortisone)

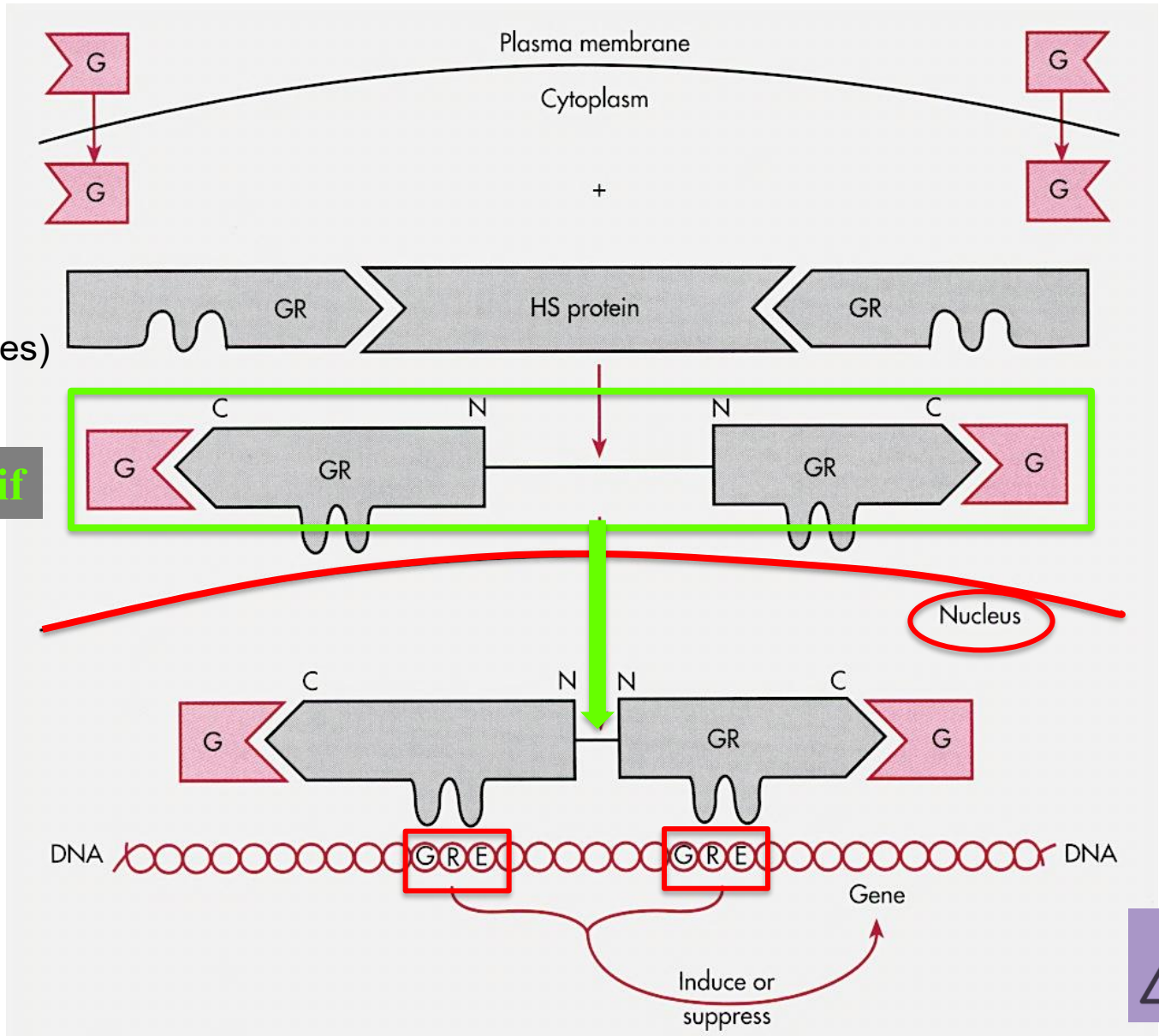


Récepteur « intra-nucléaire » des glucocorticoïdes

HS=
Heat shock protein
(protéines chaperonnes)

Dimère actif

GRE=
glucocorticoid
response element



IV. Système CRH-ACTH-gluocorticoïdes

Plan

- 1 .Généralités – stress et Cortisol
2. régulation de l'axe corticotrope
 - basale (rythme circadien) et en condition de stress
 - CRH – ACTH et précurseur, mode d'action
- 3 . effets du cortisol
 - métaboliques
 - sur le système nerveux
 - sur la réponse inflammatoire et immunitaire
 - autres
- 4 . Pathologies :
 - hypercortisolémie: maladie de Cushing
 - hypocortisolémie: maladie d'Addison
- 5 . La réponse endocrinienne au stress

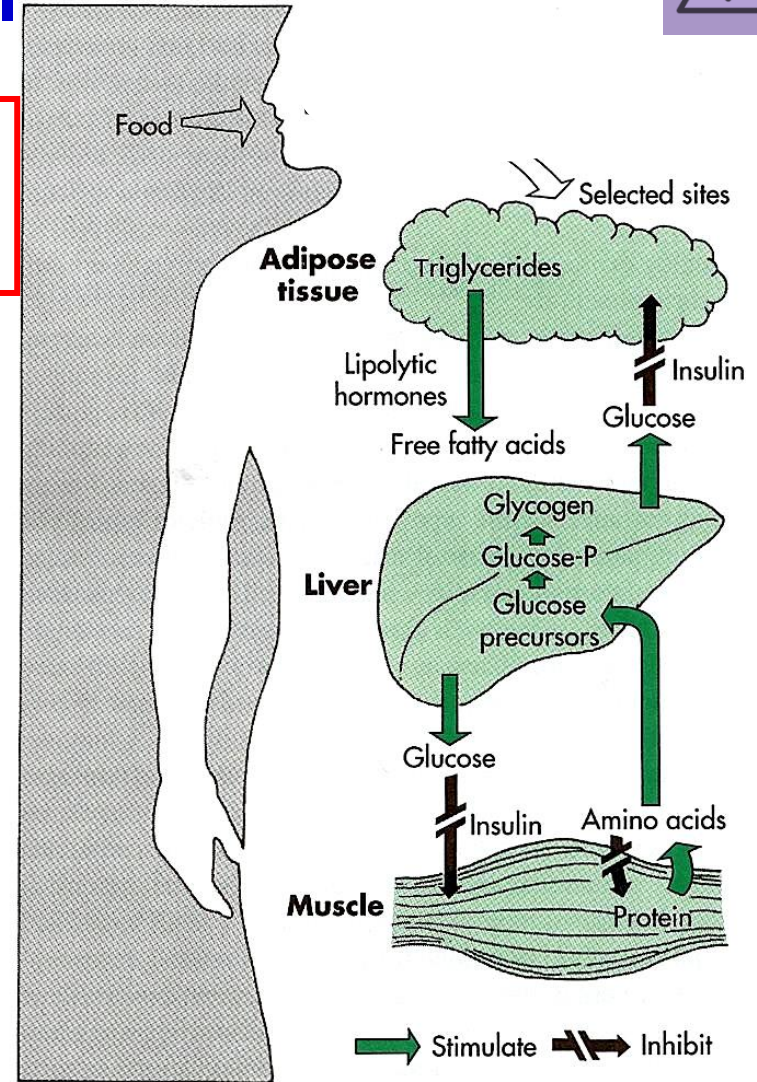


Effets métaboliques du cortisol

- maintient la glycémie en l'absence de nutrition (périodes inter-digestives), en synergie avec le glucagon, GH et l'adrénaline

- ↗ la néoglucogénèse hépatique (pas d'effet sur la glycogénolyse)
- ↘ l'absorption du glucose (surtout muscle et tissu adipeux)
- ↗ le catabolisme protéique et inhibe la synthèse des protéines
- ↗ la lipolyse (↗ acides gras libres/ corps cétoniques et glycerol)

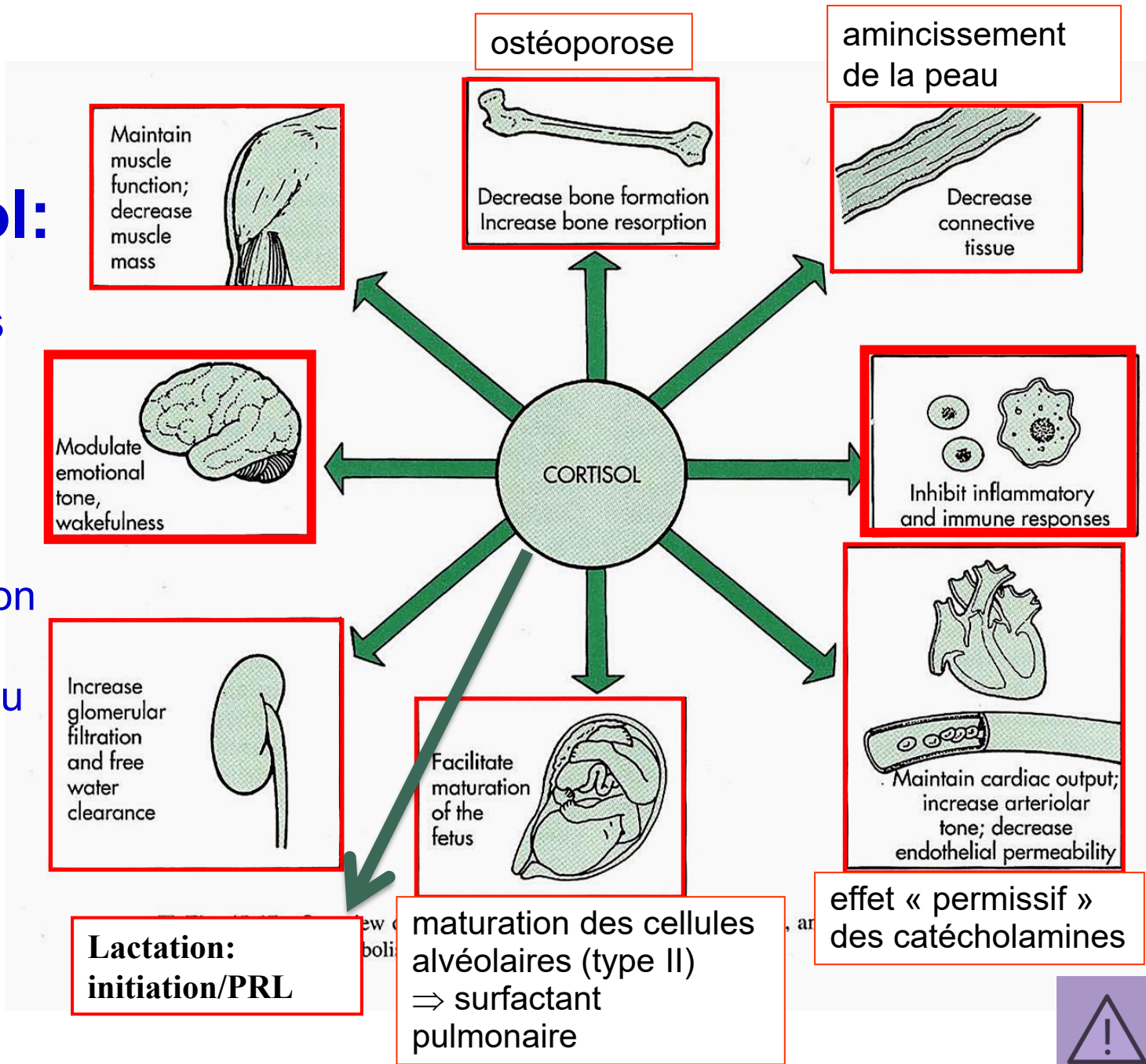
❖ Si hypercortisolémie chronique:
 ↗ l'appétit ⇒ hyperglycémie
 ⇒ hyperinsulinémie ⇒ ↗ la différenciation des cellules adipeuses et la lipogénèse au niveau du tronc



■ Fig. 45-13 Effect of cortisol on the overall flow of fuels facilitates release of amino acids from muscle, their use for gluconeogenesis, storage and release of glucose, and acute release of free fatty acids from adipose tissue. Appetite is increased as are adipose tissue fat stores.

Autres effets du cortisol: nombreux et complexes (dépendent en partie de la dose)

Une concentration basale minimum est nécessaire au fonctionnement normal de la plupart des organes

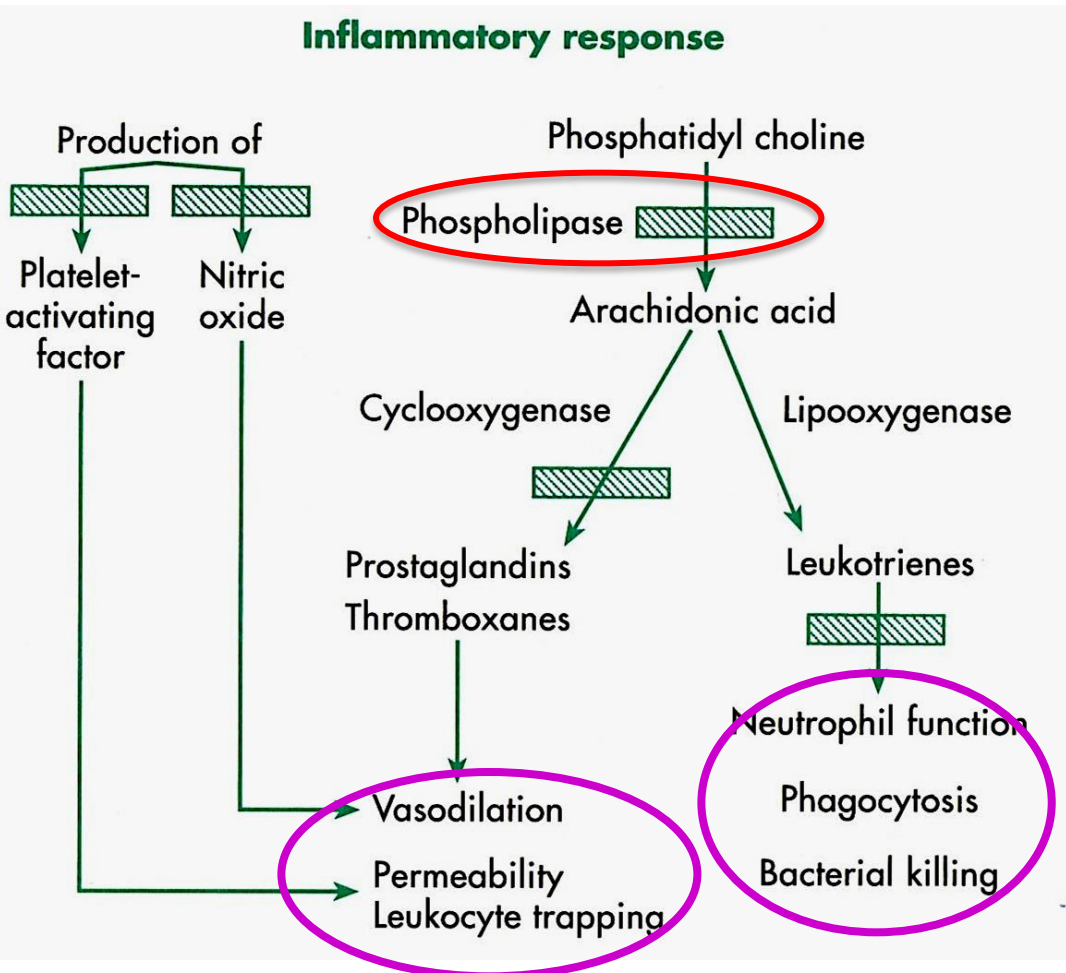


Effets du cortisol sur le système nerveux

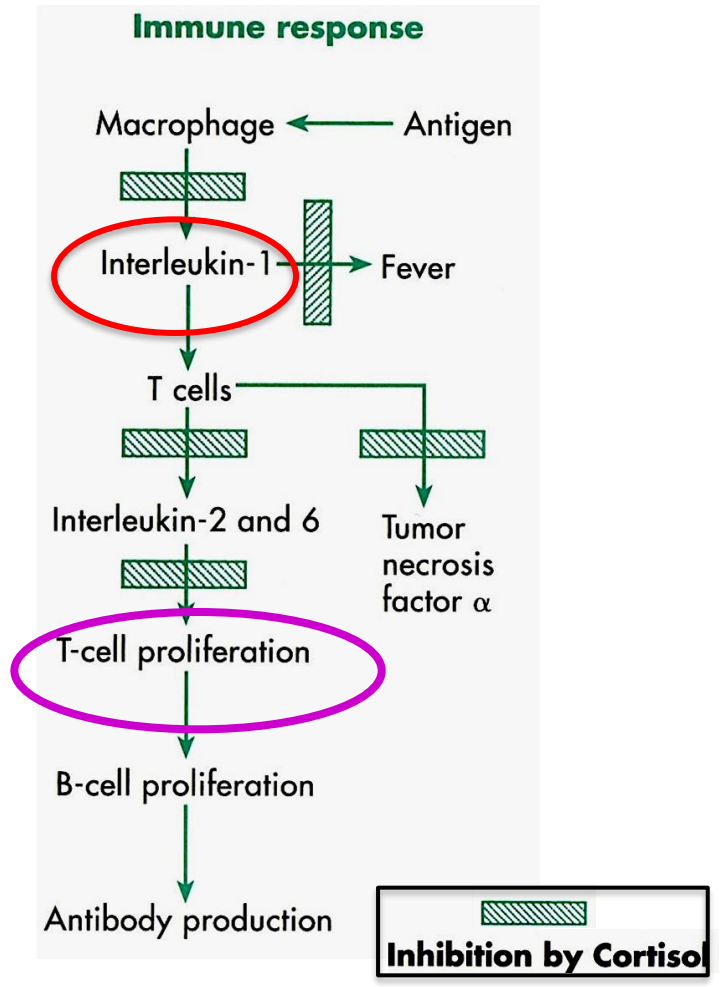
- 1. **Chez le fœtus**, indispensable à la maturation du système nerveux
- 2. **Chez l'adulte**,
 - à dose physiologique, *effet globalement stimulateur sur l'activité cérébrale*, maintient un fonctionnement psychologique optimal (récepteurs GR présents dans de nombreuses régions cérébrales, notamment l'hippocampe, structure du système limbique impliquée dans les processus de mémoire).
 - à dose supra-physiologique (*stress, traitement pharmacologique*):
 - *peut initialement améliorer l'humeur, mais à plus long terme provoquer instabilité émotionnelle et dépression
 - *peut provoquer des troubles de la mémoire
 - *peut provoquer des insomnies, ↘ REM
 - *peut affecter le goût, l'olfaction, l'audition
 - les personnes déficientes en cortisol tendent à être déprimées, apathiques et irritables



Le cortisol inhibe les réponses inflammatoire et immunitaire: **Maintien de l'homéostasie immunitaire**



Cortisol : anti-inflamatoire



Cortisol : immunosuppresseur

IV. Système CRH-ACTH-gluco-corticoïdes

Plan

- 1 .Généralités – stress et Cortisol
2. régulation de l'axe corticotrope
 - basale (rythme circadien) et en condition de stress
 - CRH – ACTH et précurseur, mode d'action
- 3 . effets du cortisol
 - métaboliques
 - sur le système nerveux
 - sur la réponse inflammatoire et immunitaire
 - autres
- 4 . Pathologies :
 - hypercortisolémie: maladie de Cushing
 - hypocortisolémie: maladie d'Addison
- 5 . La réponse endocrinienne au stress



MALADIE DE CUSHING



Tumeur hypophysaire sécrétrice d'ACTH



ACTH ↑ ↓

Hypertrophie du cortex surrénalien

Rétrocontrôle par le cortisol inefficace

CORTISOL ↑ ↓

Tissus cibles



Stries roses: peau très mince par inhibition de la synthèse de collagène

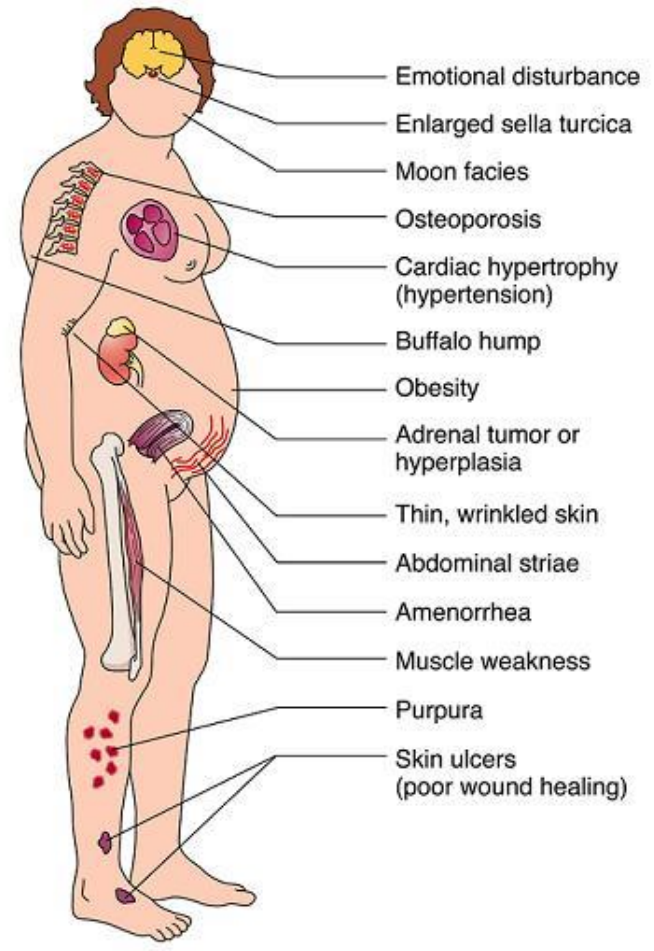
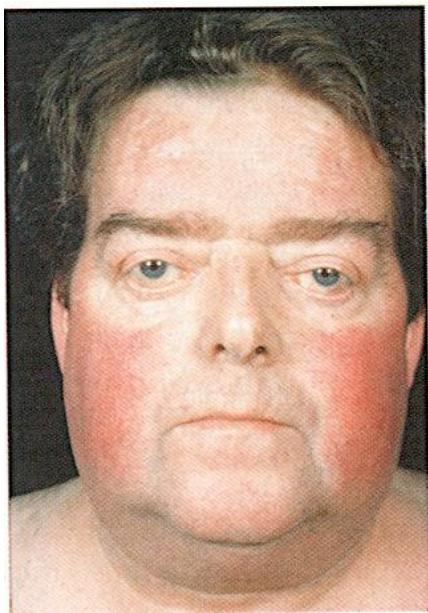
Redistribution de la masse graisseuse vers l'abdomen et le visage

Forte diminution de la masse musculaire aux extrémités – Faiblesse musculaire – Ostéoporose

Résistance à l'insuline et hyperglycémie – Parfois hypertension – Dépression possible

Baisse de l'immunité- mauvaise cicatrisation – Aménorrhée (♀), impuissance (♂)

Maladie/Syndrome de CUSHING



MALADIE D'ADDISON

(insuffisance surrénalienne primaire)



Cellules corticotropes désinhibées

ACTH ↑

Atrophie du cortex surrénalien

CORTISOL ↓

Tissus cibles

Perte du rétrocontrôle négatif par le cortisol



Fatigue chronique – Anxiété et problèmes émotionnels possibles

Réactions au stress déficientes

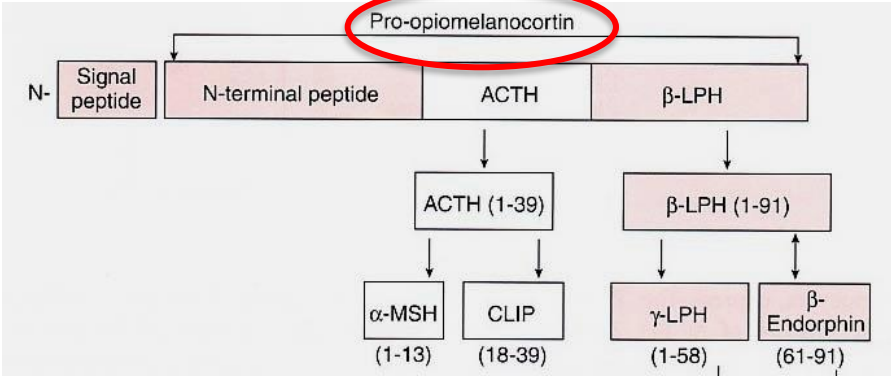
(déficit combiné des Minéralocorticoïdes = Diminution du débit cardiaque /insuffisance rénale)



Mélanodermie =
symptôme associé

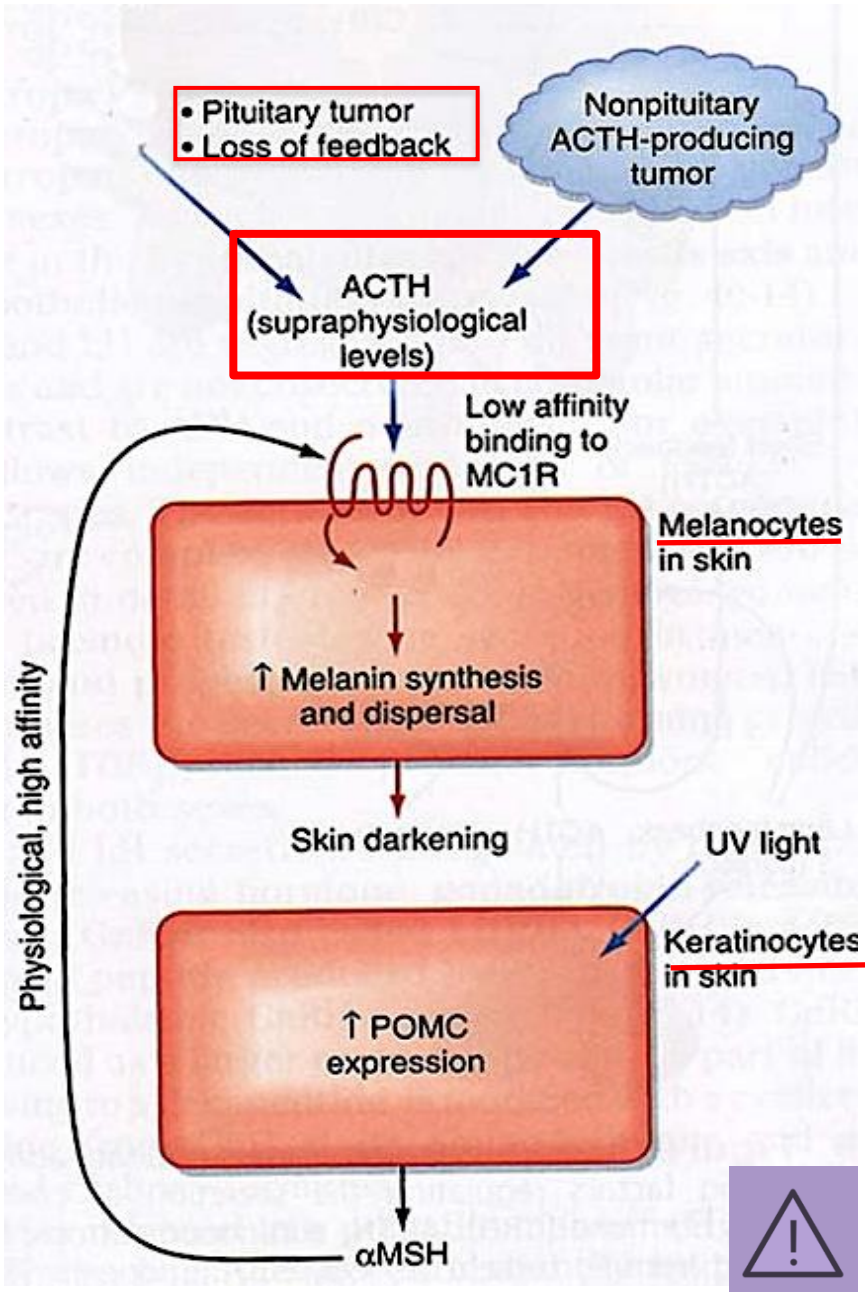


Maladie d'Addison



- à concentration supra physiologique, ACTH peut se lier avec une faible affinité au récepteur de α -MSH présent sur les mélanocytes, MC1R, et induire la production de Mélanine

- Le « bronzage » des peaux claires peut donc être indicatif d'une sécrétion excessive d'ACTH

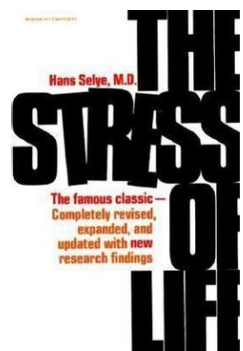


IV. Système CRH-ACTH-gluco-corticoïdes

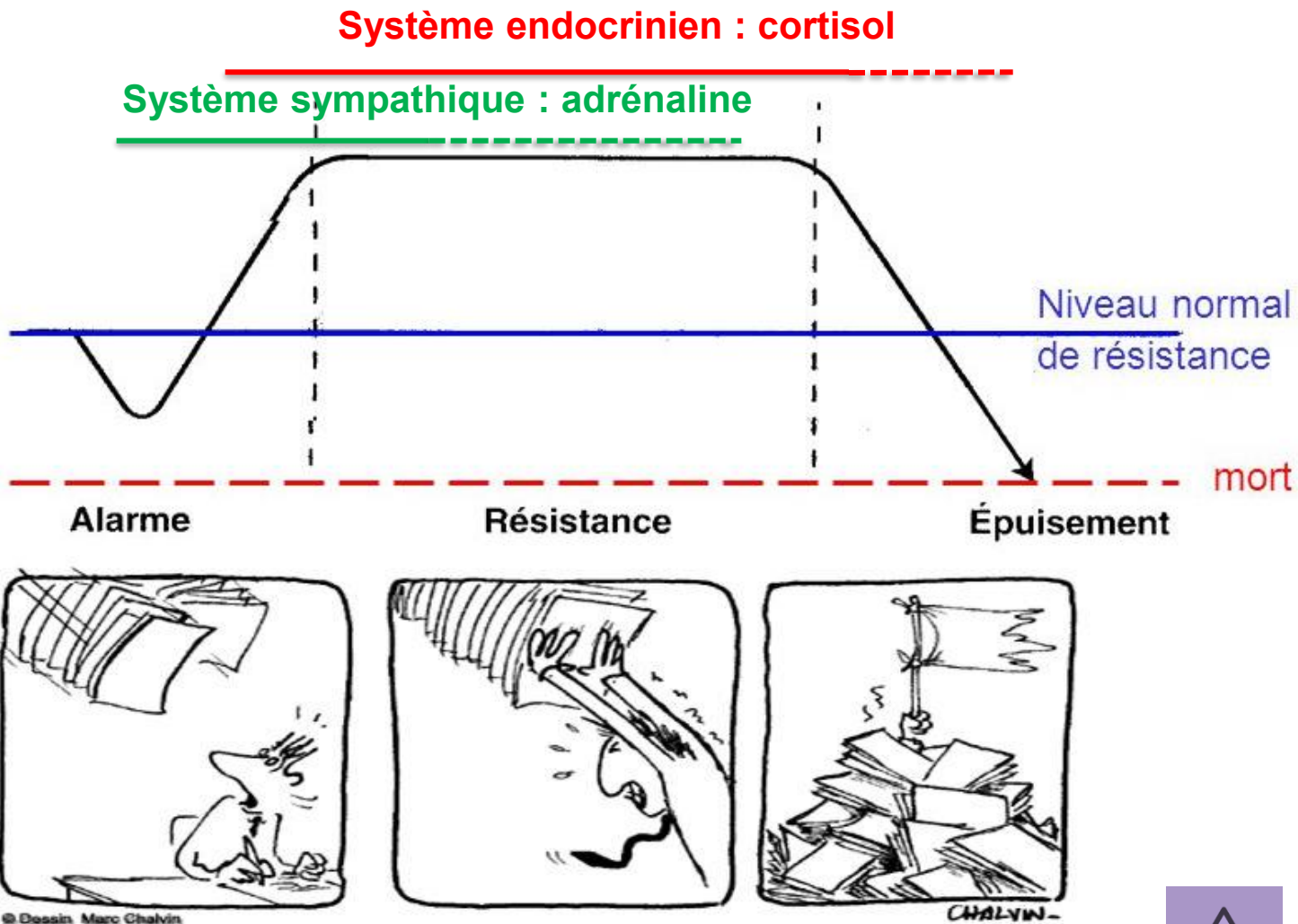
Plan

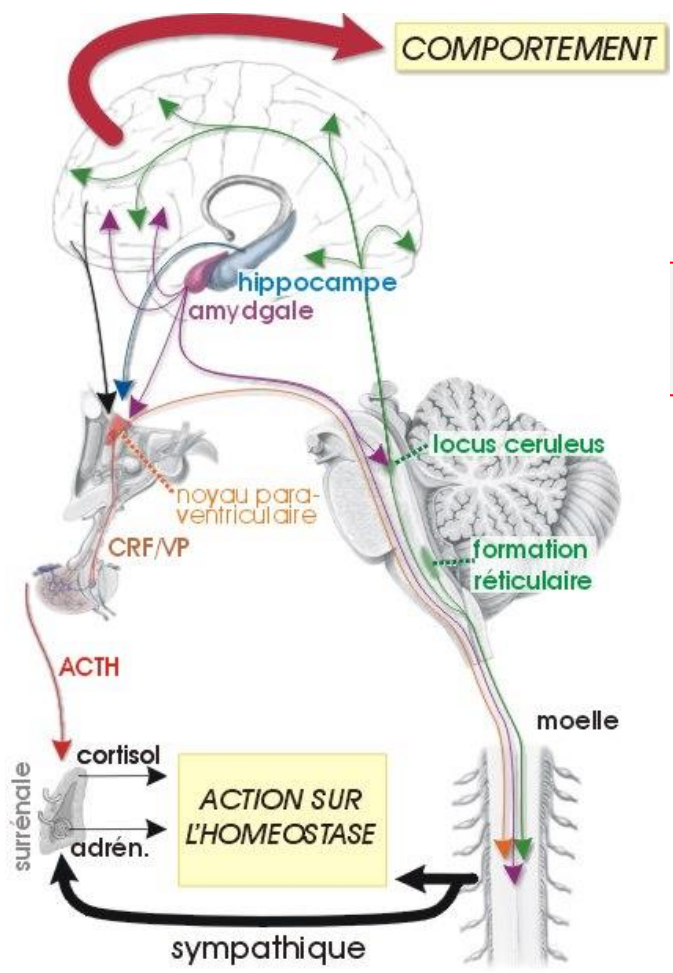
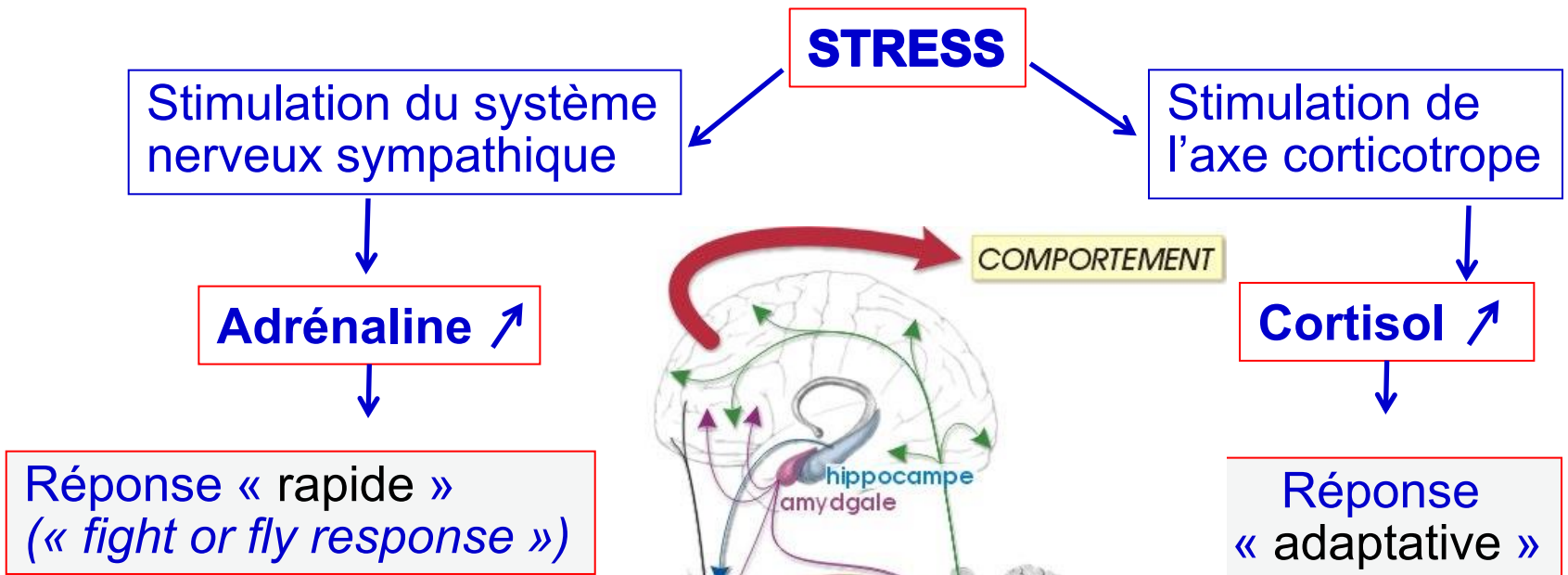
- 1 .Généralités – stress et Cortisol
2. régulation de l'axe corticotrope
 - basale (rythme circadien) et en condition de stress
 - CRH – ACTH et précurseur, mode d'action
- 3 . effets du cortisol
 - métaboliques
 - sur le système nerveux
 - sur la réponse inflammatoire et immunitaire
 - autres
- 4 . Pathologies :
 - hypercortisolémie: maladie de Cushing
 - hypocortisolémie: maladie d'Addison
- 5 . La réponse endocrinienne au stress

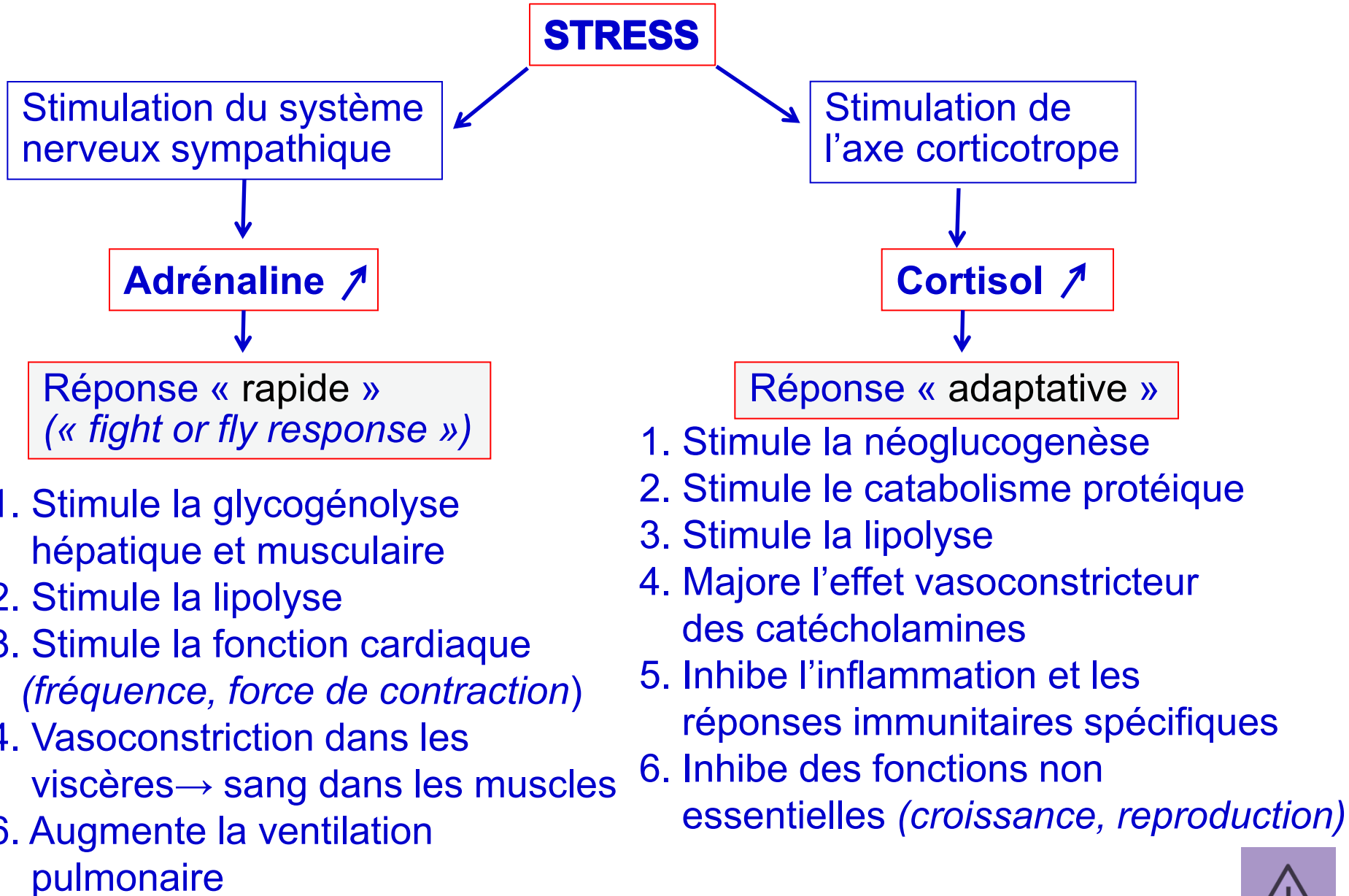
La réponse au stress : trois phases



Theorie de
Hans Selye,
1974







Stress scale for Adults

To measure your stress according to the Holmes and Rahe Stress Scale, add up the number of "Life Change Units" that apply to events that you have experienced over the last year.

The score that you receive will give you a rough estimate of how your stress affects your health.

Life Event.....	Life Change Units		
Death of a Spouse.....	100		
Divorce.....	73	Revision of Personal Habits..	24
Marital Separation.....	65	Change in Living Conditions..	25
Imprisonment.....	63	Trouble with Boss.....	23
Death of a Close Family Member.	63	Change in Working Hours or Conditions....	20
Personal Injury or Illness.....	53	Change in Residence.....	20
Marriage.....	50	Change in Schools.....	20
Dismissal from Work.....	47	Change in Recreation.....	19
Marital Reconciliation.....	45	Change in Church Activities.....	19
Retirement.....	45	Change in Social Activities.....	18
Health change of Family Member	44	Minor Mortgage or Loan.....	17
Pregnancy.....	40	Change in Sleeping Habits.....	16
Sexual Difficulties.....	39	Change in Number of Family Reunions.....	15
Gain a New Family Member.	39	Change in Eating Habits.....	15
Business Readjustment	39	Vacation.....	13
Change in Financial State.....	38	Christmas.....	12
Frequency of Arguments.....	35	Minor Violation of Law.....	11
Major Mortgage.....	32		
Foreclosure of Mortgage or Loan	30		
Change in Responsibilities at Work	29		
Child Leaving Home.....	29		
Trouble with In-Laws.....	29		
Outstanding Personal Achievement	28		
Spouse Starts or Stop Work	26		
Begin or End School.....	26		

Score of 300+: At risk of illness.
Score of 200 : Moderate risk of illness

Tips to beat stress

1. Avoid unnecessary stress
2. Alter the situation
3. Adapt to the stressor
4. Make time to relax



5. Have fun and exercise
6. Recognize the signs and symptoms
7. Spend time with friends and family
8. Exercise more!