

Perturbation du rythme circadien du cortisol

Disturbances of the cortisol circadian rhythm

Estelle Louiset*

La glande surrénale bat au rythme de l'horloge biologique

L'horloge interne, programmée génétiquement, génère un rythme circadien (24 heures) qui synchronise de multiples fonctions biologiques en vue d'anticiper les changements périodiques du milieu extérieur. Le rythme de l'horloge est modulé par des synchronisateurs externes, parmi lesquels on compte l'alternance jour/nuit et veille/sommeil. Cette horloge stimule, en fin de nuit, la sécrétion de glucocorticoïde indispensable aux dépenses énergétiques de l'activité diurne. Au cours de la dernière décennie, de nombreux travaux ont démontré que l'activation quotidienne du cortex surrénalien est sous le contrôle de l'horloge principale localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. En effet, les souris transgéniques déficientes en chacun des gènes horloges (*Per2*, *Cry1*, *Bmal-1*) présentent des altérations du rythme circadien de sécrétion de corticostérone, alors que leurs réponses à l'hormone corticotrope (ACTH) et à un stress hypoglycémique ou de contention restent intactes (1, 2). Le marquage rétrograde des neurones du noyau paraventriculaire (PVN) a fourni la preuve anatomique de l'innervation directe des neurones du NSC sur les neurones à corticolibérine (CRF) du PVN chez le rat (3). Ainsi, l'horloge biologique exerce un contrôle hormonal de la production de glucocorticoïde par le biais des variations journalières des sécrétions de CRF et d'ACTH par l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 1). Cette horloge exerce également un contrôle nerveux de l'activité du cortex surrénalien via le système sympathique, dont l'activité module, de façon différente au cours de la journée, la sensibilité des cellules de la zone fasciculée à l'ACTH. Il est probable que, dans des conditions pathologiques affectant le système sympathique, la composante nerveuse de la rythmicité de la stéroïdogénèse soit affectée. Le troisième mécanisme de régulation de la périodicité de la sécrétion de glucocorticoïde se situe au niveau du cortex surrénalien, où sont exprimés les gènes horloges (1, 4). La glande surrénale est le siège d'une horloge périphérique qui module localement la

- » La sécrétion de cortisol est contrôlée par les horloges biologiques localisées dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et dans le cortex surrénalien.
- » La production de cortisol, qui est minimale en première partie de nuit et maximale tôt le matin, est en opposition de phase avec celle de la mélatonine.
- » Des modifications du mode de vie, telles que le travail en horaires décalés, les voyages transméridiens et le stress chronique, perturbent le rythme circadien du cortisol.
- » Des altérations du rythme circadien du cortisol sont associées à de nombreuses pathologies (syndrome de Cushing, polyarthrite rhumatoïde, alcoolisme, dépression) et au vieillissement.
- » Les perturbations du rythme circadien du cortisol engendrent des troubles du sommeil et de la cognition.

Mots-clés: Mélatonine – Chronobiologie – Hypercortisolisme – Troubles du sommeil – Vieillesse.

Keywords: Melatonin – Chronobiology – Hypercortisolism – Sleep disorders – Aging.

sensibilité des récepteurs de l'ACTH (MC2R) et la production de 3- β -hydroxystéroïde déshydrogénase, une enzyme clé de la stéroïdogénèse (5).

Le rythme de sécrétion du cortisol

Au cours de la journée, la cortisolémie est plus élevée tôt le matin (acrophase), puis elle décroît progressivement pour atteindre le nadir en première partie de nuit (figure 2A). Dans les conditions physiologiques normales, le cycle de sécrétion du cortisol est en opposition de phase avec celui de la mélatonine. La production de cette hormone par la glande pinéale est dépendante de l'exposition à la lumière ou à l'obscurité. Il a été montré que la mélatonine, en se liant

* Laboratoire de différenciation et communication neuronale et neuroendocrine, Inserm U413 - IFRMP, université de Rouen, Mont-Saint-Aignan.

à des récepteurs de type 1 exprimés par les cellules cortisolosécrétantes humaines, réduit *in vivo* la réponse du cortisol à l'ACTH (6). Il est probable que la sécrétion de mélatonine en début de nuit contribue à l'effon-

drement de la cortisolémie et à la synchronisation du rythme de production du cortisol. Rajaratnam et al. ont montré que l'administration de mélatonine à des volontaires sains à 16 h avance le nadir et l'acrophase du cortisol (7).

Il est maintenant bien établi que, en fonction des saisons, les variations de l'ensoleillement sont capables de modifier le rythme de sécrétion de la mélatonine et des glucocorticoïdes. Ces variations hormonales saisonnières sont compensées par la standardisation de la durée d'une journée de travail tout au long de l'année et l'éclairage artificiel utilisé dans les pays industrialisés. À cet égard, il n'a pas été constaté de différence significative d'amplitude du rythme circadien du cortisol mesuré en hiver chez des sujets vivant dans des régions d'ensoleillement différent entre le nord (Estonie) et le sud (Italie) de l'Europe (8). Des expériences réalisées chez les rongeurs ont révélé que la sécrétion de glucocorticoïdes varie proportionnellement à l'intensité photonique de la lumière artificielle (9). Ishida et al. ont montré que l'action stimulatrice de la lumière sur la glande surrénale met en jeu le système sympathique (9). Dans les cas extrêmes de décalage horaire, la lumière artificielle et la désynchronisation de l'alternance veille/sommeil sont capables d'inverser les profils sécrétoires de la mélatonine et du cortisol chez les personnes travaillant en horaires décalés (figure 2B). La cortisolémie atteint alors son maximum en fin de période diurne de sommeil (10).

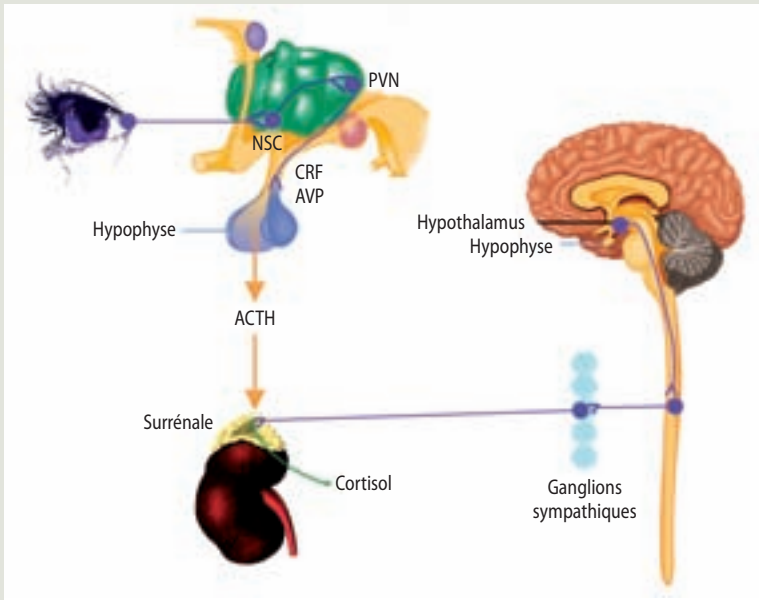


Figure 1. Système de régulation du rythme circadien de la sécrétion de cortisol. La lumière synchronise l'horloge biologique principale localisée dans les noyaux supra-chiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. Des neurones du NSC contrôlent la production de cortisol via l'activation de la sécrétion de vasopressine (AVP) et de corticolibérine (CRF) par les neurones du noyau paraventriculaire (PVN) et la libération d'ACTH par l'hypophyse. Un réseau neuronal implique également le système sympathique.

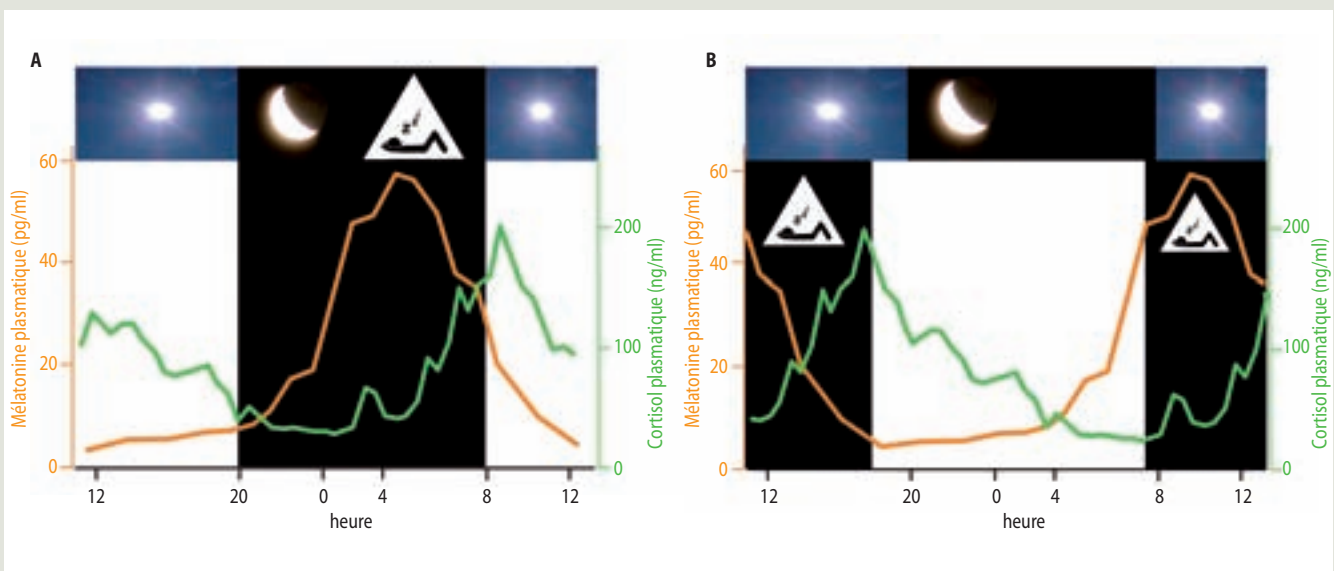


Figure 2. Variations circadiennes des taux plasmatiques de mélatonine et de cortisol en fonction de l'alternance jour/nuit et veille/sommeil dans des conditions physiologiques normales (A) et chez les travailleurs de nuit (B).

Au vu des variations de la cortisolémie au cours d'une journée, le choix du prélèvement sanguin est crucial lors de l'exploration de la fonction surrénalienne. En pratique clinique, la recherche d'une insuffisance surrénalienne requiert un dosage du cortisol le matin (8 h), alors qu'une suspicion d'hypercortisolisme nécessite un prélèvement le soir (20 h ou minuit). Il est à noter que les réponses aux épreuves de stimulation et de freination diffèrent également au cours du nyctémère et des saisons. Ainsi, la réponse du cortisol est maximale après une injection d'ACTH le matin en hiver (7 h) et en début d'après-midi (14 h) en été. En revanche, la réponse minimale à l'ACTH est toujours observée dans la soirée (21 h) quelles que soient les saisons. Par ailleurs, il a été rapporté que la production de cortisol est plus fortement inhibée après une injection intraveineuse de glucocorticoïdes synthétiques entre minuit et 4 h du matin. L'efficacité de la freination décroît progressivement au cours de la journée. Ces variations de réponse aux tests fonctionnels de l'axe hypophysio-surrénalien sont à mettre en parallèle avec les changements de sensibilité des récepteurs à l'ACTH et aux glucocorticoïdes, ainsi qu'avec des fluctuations de l'efficacité des systèmes de transport et du métabolisme des hormones. Par conséquent, l'interprétation des données biologiques doit impérativement prendre en compte, d'une part, la chronologie des dosages et des épreuves de test, et d'autre part, le mode de vie du patient (travail de nuit, voyage transméridien).

Perturbation du rythme du cortisol dans le syndrome de Cushing

Le rythme circadien de sécrétion du cortisol est aboli au cours de l'hypercortisolisme. La mesure de la variation de la cortisolémie entre le matin (8 h) et le soir (minuit) est un critère diagnostique du syndrome de Cushing. Toutefois, des profils différents de variation de la cortisolémie durant la journée peuvent être observés chez certains patients présentant un syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH associé à un adénome ou à une hyperplasie bilatérale des surrénales. La variation de la production de cortisol est alors induite par l'activation de différents récepteurs exprimés anormalement par le tissu pathologique. À titre d'exemple, on peut citer le cas du syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation (11). Chez ces patients, l'expression illégitime du récepteur de l'hormone gastro-intestinale *gastric inhibitory peptide* par les cellules corticosurrénaliennes est à l'origine d'un pic sécrétoire de cortisol à la suite de chaque repas (figure 3).

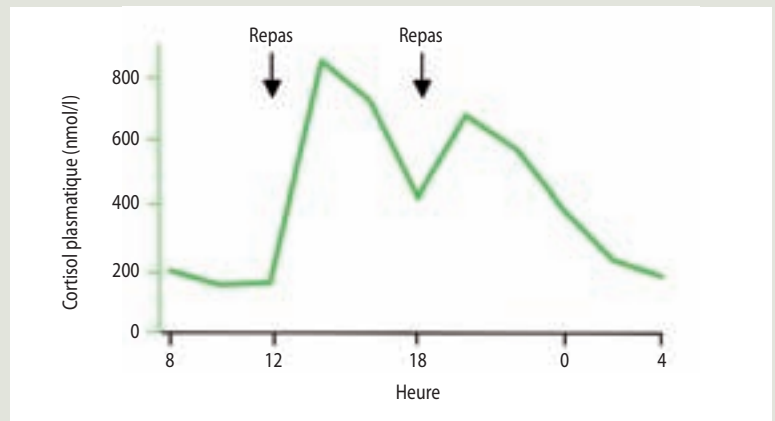


Figure 3. Augmentation de la cortisolémie après chaque repas chez un patient présentant un syndrome de Cushing ACTH-indépendant dû à une hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales. L'expression anormale de récepteurs du *gastric inhibitory peptide* par la lésion surrénalienne est responsable de l'augmentation de la production de cortisol induite par l'alimentation.

Perturbation du rythme du cortisol dans la polyarthrite rhumatoïde

Les rythmes circadiens de la mélatonine et du cortisol sont affectés chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde. En effet, les taux circulants de mélatonine sont augmentés durant la nuit, alors que l'acrophase du cortisol est retardée de 2 heures le matin par rapport aux volontaires sains (8). De par les effets anti-inflammatoires du cortisol et pro-inflammatoires de la mélatonine, la combinaison de l'effondrement du cortisol et du renforcement de l'élévation de la mélatonine circulante durant la nuit contribue à augmenter fortement la production de TNF- α . La perturbation des rythmes des deux hormones est associée à une exacerbation des douleurs articulaires et des raideurs au cours de la nuit et le matin. Il est donc indispensable que la corticothérapie soit prise le plus tôt possible au réveil.

Perturbation du rythme du cortisol dans l'alcoolisme

La consommation de drogues telles que l'alcool, la nicotine ou les opiacés stimule le système sympathique et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Les personnes dépendantes à l'alcool présentent une activation chronique de cet axe qui entraîne la disparition du rythme circadien de la sécrétion de cortisol durant la période de consommation abusive. La perte de rythmicité de la production de glucocorticoïdes

se poursuit au début de la phase de sevrage (12). Si l'abstinence est maintenue, un rythme circadien réapparaît progressivement au fil des semaines. Durant les premiers jours de la période de rééquilibrage, la durée du rythme du cortisol est corrélée négativement à la sévérité de l'intoxication alcoolique (13). Puis un rythme circadien normal est rétabli après plusieurs semaines d'abstinence, alors que persiste un déficit de la réponse au stress qui se traduit par une faible augmentation de la cortisolémie après injection de CRF (12).

Perturbation du rythme du cortisol dans les troubles du sommeil

Dans le système nerveux central, les récepteurs des minéralocorticoïdes (MR) de l'hippocampe et de l'amygdale lient le cortisol avec une haute affinité, alors que les récepteurs des glucocorticoïdes (GR), exprimés dans le cortex, l'hippocampe, l'amygdale, l'hypothalamus et l'hypophyse, présentent une plus faible affinité pour le cortisol. Par conséquent, durant la première partie de la nuit (nadir), le cortisol active préférentiellement les MR, alors qu'il agit aussi sur les GR au moment de l'acrophase. Ainsi, en fonction des variations de la cortisolémie et de l'activation des MR ou des GR, le cortisol va stimuler différents circuits neuronaux qui exercent un rétrocontrôle négatif ou positif sur la sécrétion de CRF. Au niveau du système limbique, la liaison du cortisol aux

MR de l'hippocampe conduit à une inhibition, alors que sur les GR de l'amygdale, elle entraîne une stimulation des neurones à CRF du PVN (14). La variation du CRF a des conséquences sur le déroulement des phases de sommeil. À l'endormissement, la faible activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien coïncide avec des phases de sommeil lent, alors que la réactivation de cet axe en fin de nuit augmente la fréquence des ondes enregistrées sur électroencéphalogramme et facilite l'éveil.

De nombreuses études ont montré que la privation de sommeil ou les réveils nocturnes augmentent la sécrétion de cortisol (15, 16). L'élévation du taux de cortisol favorise l'activité du circuit neuronal entre l'amygdale et les neurones à CRF, ce qui facilite l'éveil (14). De même, un stress chronique induit une augmentation de la cortisolémie qui retarde l'endormissement et empêche le sommeil profond. L'altération de la qualité du sommeil facilite les réveils nocturnes, qui induisent à leur tour une stimulation de la production de cortisol. Il se produit une aggravation progressive du dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et des troubles du sommeil pouvant engendrer une anxiété et une dépression (17).

La dépression majeure est caractérisée par des troubles de l'humeur associés à une altération de la qualité et de la quantité de sommeil. Les patients présentent des perturbations des cycles de veille et de sommeil, avec en particulier des insomnies, ainsi que des altérations des rythmes circadiens de la mélatonine et du cortisol (18). La mélatonine, qui est impliquée dans le contrôle du sommeil, voit sa sécrétion avancée ou retardée dans la soirée selon les patients (syndrome d'avance ou de retard de phase du sommeil). De plus, son acrophase est considérablement réduite chez les dépressifs en comparaison avec des sujets sains. Concernant la cortisolémie, la baisse nocturne et l'augmentation en deuxième partie de nuit sont moindres chez les patients dépressifs (figure 4). Des études récentes montrent que, chez l'adolescent, la perturbation du rythme circadien du cortisol est un élément prédictif de susceptibilité à la dépression (19, 20). Associée au traitement antidépresseur, la luminothérapie permet de rétablir les cycles normaux de sécrétion de mélatonine et de cortisol, et d'améliorer la qualité du sommeil.

Perturbation du rythme du cortisol au cours du vieillissement

L'équipe du Pr Touitou a observé une baisse de 40 à 50 % de la sécrétion de mélatonine chez le sujet âgé

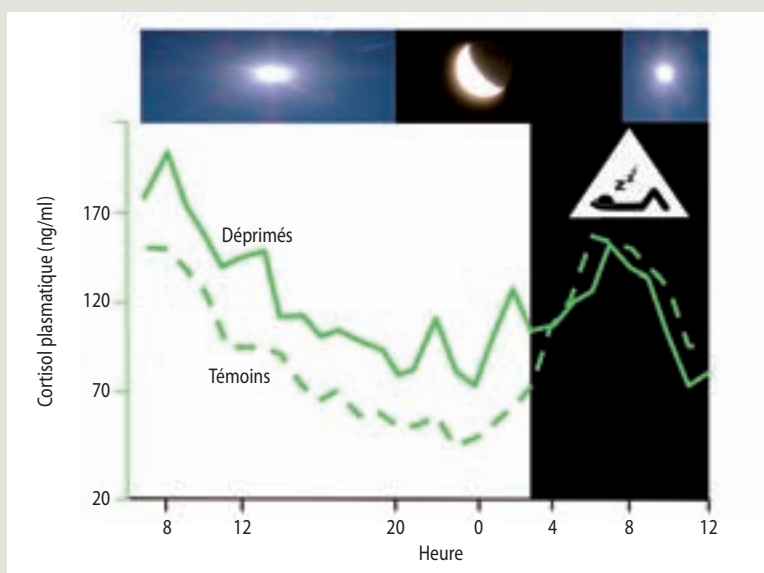


Figure 4. Modification du rythme circadien de la cortisolémie chez les patients déprimés (trait continu) par rapport aux sujets témoins (trait discontinu).

(21). Parallèlement, on constate une modification du profil de sécrétion du cortisol au cours du vieillissement, qui se caractérise par une augmentation du nadir et une baisse de l'acrophase. De plus, la réduction de l'amplitude au pic s'accompagne d'une avance de phase. Globalement, il se produit une augmentation de la sécrétion de cortisol durant le nyctémère, qui peut favoriser le développement d'une résistance à l'insuline et une ostéoporose. Les perturbations du rythme sécrétoire de la mélatonine et du cortisol sont associées à une fragmentation du sommeil nocturne et à une somnolence diurne. Il a été remarqué que l'aplatissement des courbes de sécrétion des deux hormones est plus marqué chez les patients présentant une démence sénile dans un contexte de pathologie vasculaire ou de maladie d'Alzheimer (22). Il existe une corrélation entre l'élévation du taux de cortisol circulant en première partie de nuit et la perte des fonctions cognitives d'une part, et l'atrophie de l'hippocampe d'autre part. La forte expression des récepteurs de type MR et GR dans l'hippocampe rend cette structure limbique particulièrement vulnérable aux effets délétères d'un excès de glucocorticoïdes. Une réduction du volume de l'hippocampe a par ailleurs été rapportée dans le syndrome de Cushing. Ainsi, l'augmentation de la cortisolémie observée pendant la première partie de la nuit chez le sujet âgé pourrait contribuer au renforcement du déclin cognitif.

Conclusion

Les rythmes circadien et circannuel de la sécrétion de cortisol sont majoritairement sous l'influence des variations de la lumière et des phases de sommeil. La synchronisation est relayée par le système nerveux central, le système nerveux sympathique et l'hypophyse. La rythmicité de sa sécrétion est indispensable à son efficacité. La perturbation de son rythme peut être le témoin d'une évolution physiologique (vieillesse), d'une modification du mode de vie (travail en horaires décalés, stress chronique), d'un trouble du comportement (alcoolisme) ou d'un état pathologique (tumeur surrénalienne, polyarthrite rhumatoïde, dépression). L'altération de son rythme sécrétoire a des effets délétères sur le métabolisme glucidique et protidique, sur la qualité et la quantité de sommeil et sur les fonctions cognitives.

La connaissance du rythme circadien de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et de ses dysfonctionnements permet d'adapter la périodicité d'une corticothérapie à chaque pathologie pour en optimiser les effets bénéfiques tout en minimisant les effets secondaires. Ainsi, pour le traitement des maladies inflammatoires (asthme, polyarthrite rhumatoïde), l'administration de glucocorticoïdes est privilégiée en début de journée, du réveil jusqu'au milieu de l'après-midi. En revanche, si la corticothérapie vise à freiner la sécrétion d'ACTH, comme dans l'hypertrophie congénitale des surrénales associée à un bloc enzymatique, une absorption en fin de journée est bénéfique. ■

RÉFÉRENCES

- Oster H, Damerow S, Kiessling S et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab* 2006;4:163-73.
- Yang S, Liu A, Weidenhammer A et al. The role of mPer2 clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology* 2009;150:2153-60.
- Vrang N, Larsen PJ, Mikkelsen JD. Direct projection from the suprachiasmatic nucleus to hypophysiotrophic corticotropin-releasing factor immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of the hypothalamus demonstrated by means of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin tract tracing. *Brain Res* 1995;684:61-9.
- Son GH, Chung S, Choe HK et al. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:20970-5.
- Valenzuela FJ, Torres-Farfan C, Richter HG et al. Clock gene expression in adult primate suprachiasmatic nuclei and adrenal: is the adrenal a peripheral clock responsive to melatonin? *Endocrinology* 2008;149:1454-61.
- Campino C, Valenzuela F, Arteaga E et al. Melatonin reduces cortisol response to ACTH in humans. *Rev Med Chil* 2008;136:1390-7.
- Rajaratnam SM, Dijk DJ, Middleton B, Stone BM, Arendt J. Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4303-9.
- Cutolo M, Maestroni GJ, Otsa K et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis* 2005;64:212-6.
- Ishida A, Mutoh T, Ueyama T et al. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* 2005;2:297-307.
- James FO, Cermakian N, Boivin DB. Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work. *Sleep* 2007;30:1427-36.
- Bertherat J, Contesse V, Louisset E et al. In vivo and in vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1302-10.
- Adinoff B, Krebaum SR, Chandler PA, Ye W, Brown MB, Williams MJ. Dissection of hypothalamic-pituitary-adrenal axis pathology in 1-month-abstinent alcohol-dependent men, part 1: adrenocortical and pituitary glucocorticoid responsiveness. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:517-27.
- Adinoff B, Risher-Flowers D, De Jong J et al. Disturbances of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning during ethanol withdrawal in six men. *Am J Psychiatry* 1991;148(8):1023-5.
- Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3106-14.
- Chapotot F, Buguet A, Gronfier C, Brandenberger G. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity is related to the level of central arousal: effect of sleep deprivation on the association of high-frequency waking electroencephalogram with cortisol release. *Neuroendocrinology* 2001;73:312-21.
- Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO et al. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2087-95.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3787-94.
- Trémine T. Dépression et rythmes circadiens. *L'information psychiatrique* 2007;83:63-8.
- Wichers MC, Myin-Germeys I, Jacobs N et al. Susceptibility to depression expressed as alterations in cortisol day curve: a cross-twin, cross-trait study. *Psychosom Med* 2008;70:314-8.
- Rao U, Hammen CL, Poland RE. Risk markers for depression in adolescents: sleep and HPA measures. *Neuropsychopharmacology* 2009 (sous presse).
- Zhao ZY, Xie Y, Fu YR, Bogdan A, Touitou Y. Aging and the circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30-110 yr of age. *Chronobiol Int* 2002;19:1171-82.
- Ferrari E, Magri F. Role of neuroendocrine pathways in cognitive decline during aging. *Ageing Res Rev* 2008;7:225-33.