

Interactions paracrines dans la surrénale : le bœuf qui voulait ressembler à la grenouille

La glande surrénale est constituée de deux catégories distinctes de cellules endocrines, les cellules chromaffines de la médullosurrénale et les cellules stéroïdogènes de la corticosurrénale. Bien que ces deux catégories de cellules soient impliquées dans la réponse neuroendocrinienne au stress, il a été longtemps admis que leur activité sécrétrice s'exerçait de façon strictement indépendante. Toutefois, des études menées au cours de la dernière décennie ont établi l'existence d'interactions bidirectionnelles entre les deux tissus. Il a d'abord été observé que les corticostéroïdes contrôlent l'expression des enzymes de biosynthèse des catécholamines, notamment de la tyrosine hydroxylase, de la dopamine b-hydroxylase et de la phényléthanolamine N-méthyltransférase. Il a ensuite été montré que, réciproquement, l'activité des cellules corticosurrénaliennes est modulée par différents facteurs sécrétés par les cellules chromaffines telles que les catécholamines, la sérotonine et divers neuropeptides [1-4].

Un récent article publié par l'équipe de S. Bornstein (Leipzig, Allemagne) démontre l'importance du rôle des cellules chromaffines dans le contrôle de l'activité des cellules corticosurrénaliennes [5]. En utilisant un modèle de co-culture de cellules corticales et chromaffines de surrénale de bœuf, ces auteurs montrent que la sécrétion de cortisol est multipliée par un facteur 10 quand les deux types de cellules sont incubés simultanément. L'effet stimulateur persiste quand les deux catégories de cellules sont séparées par une membrane perméable. Un effet comparable est observé quand les cellules corticosurrénaliennes sont cultivées en présence d'un milieu conditionné

par les cellules chromaffines. La co-culture des deux types de cellules s'accompagne d'une forte augmentation de l'expression du gène codant pour le cytochrome P450_{17a}, enzyme-

clé de la biosynthèse du cortisol. L'effet stimulateur exercé par les produits de sécrétion des cellules chromaffines requiert une néosynthèse protéique. Par ailleurs, cet effet

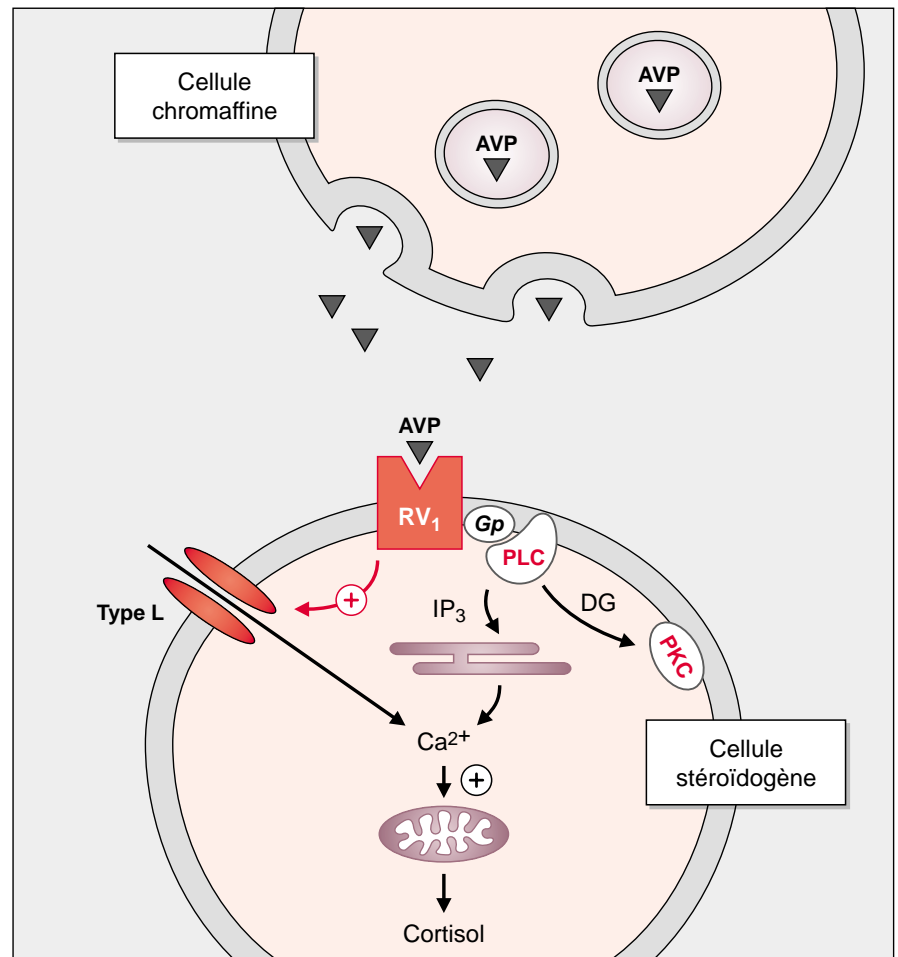


Figure 1. Exemple d'interaction entre cellules chromaffines et cellules corticosurrénaliennes. L'arginine vasopressine (AVP) est produite par des cellules chromaffines disséminées dans le cortex surrénalien humain. L'AVP, qui peut être libérée au voisinage des cellules corticosurrénaliennes en même temps que les catécholamines, notamment au cours du stress, stimule la sécrétion de cortisol par l'intermédiaire de récepteurs V₁ (RV₁) couplés à une phospholipase C (PLC) [12, 18]. IP₃: inositol trisphosphate; DG: diacyl glycérol; PKC: protéine-kinase C; Type L: canal calcique de type L; Gp: protéine G.

est bloqué par l'indométacine, un inhibiteur de la cyclo-oxygénase, ce qui montre que le mécanisme d'action des facteurs sécrétés par les cellules chromaffines implique la biosynthèse de prostaglandines. La direction centripète du flux sanguin au sein de la surrénale ne favorise pas *a priori* la diffusion des facteurs sécrétés par les cellules médullosurrénales vers les zones corticales [6]. Toutefois, des études anatomiques conduites chez différentes espèces ont montré l'existence de travées médullaires orientées de façon radiale dans le cortex surrénalien, ainsi que d'îlots de cellules chromaffines dans toutes les zones corticales, y compris dans la zone glomérulée [7-13]. A ce propos, il est intéressant de rappeler que, chez les vertébrés poïkilothermes et notamment chez les amphibiens, la glande inter-rénale – tissu surrénalien inséré dans le parenchyme rénal – ne présente pas de zonation comme la glande surrénale des mammifères; chez ces animaux, les cellules corticosurrénales sont intimement mêlées aux cellules chromaffines, de sorte que les deux types cellulaires peuvent établir des interactions anatomiques et fonctionnelles étroites [14-17]. Le travail publié par l'équipe de S. Bornstein [5] démontre qu'à l'instar de l'interrénale des amphibiens, la surrénale des mammifères est le siège d'un intense dialogue entre cellules chromaffines et cellules stéroïdogènes (figure 1).

L'ensemble des études relatives aux interactions intrasurrénales, menées chez les mammifères comme chez les amphibiens, soulève le pro-

blème de la nature des facteurs libérés par les cellules chromaffines qui provoquent l'activation des cellules corticosurrénales. Certains de ces facteurs sont connus (catécholamines, sérotonine, interleukines, neuropeptides) mais de nombreux autres restent certainement à identifier. Ces études posent également le problème de la signification fonctionnelle du contrôle paracrine des cellules corticales par les cellules médullosurrénales. Parmi les différentes hypothèses qui peuvent être envisagées, il est vraisemblable que le dialogue entre les deux catégories de cellules participe à la coordination de leur activité, notamment au cours de la réponse au stress.

**H.V.
V.C.
V.P.
C.D.**

1. Unsicker K. The trophic cocktail made by adrenal chromaffin cells. *Exp Neurol* 1993; 123: 167-73.
2. Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Scherbaum WA. Sympathoadrenal system and immune system in the regulation of adrenocortical function. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 19-26.
3. Nussdorfer GG. Paracrine control of adrenal cortical function by medullary chromaffin cells. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 495-530.
4. Gallo-Payet N. Nouveaux concepts sur la régulation de la sécrétion d'aldostérone; interactions endocrines, paracrines, autocrines et neurocrines. *Med Sci* 1993; 9: 943-51.
5. Haidan A, Bornstein SR, Glasow A, Uhlmann K, Lübke C, Ehrhart-Bornstein M. Basal steroidogenic activity of adrenocortical cells is increased 10-fold by coculture with chromaffin cells. *Endocrinology* 1998; 139: 772-80.
6. Vinson GP, Pudney JA, Whitehouse BJ. The mammalian adrenal circulation and the relationship between adrenal blood flow and steroidogenesis. *J Endocrinol* 1985; 105: 285-94.
7. Palacios G, Lafarga M. Chromaffin cells in the glomerular zone of adult rat adrenal cortex. *Cell Tissue Res* 1975; 164: 275-8.
8. Gallo-Payet N, Pothier P, Isler H. On the presence of chromaffin cells in the adrenal cortex: their possible role in adrenocortical function. *Biochem Cell Biol* 1987; 65: 588-92.
9. Bornstein SR, Gonzalez-Hernandez JA, Ehrhart-Bornstein M, Adler G, Scherbaum WA. Intimate contact of chromaffin and cortical cells within the human adrenal gland forms the cellular basis for important intraadrenal interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 225-32.
10. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Usadel H, Böckmann M, Scherbaum WA. Morphological evidence for a close interaction of chromaffin cells with cortical cells within the adrenal gland. *Cell Tissue Res* 1991; 265: 1-9.
11. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M. Ultrastructural evidence for a paracrine regulation of the rat adrenal cortex mediated by the local release of catecholamines from chromaffin cells. *Endocrinology* 1992; 131: 3126-8.
12. Perraudin V, Delarue C, Lefebvre H, Contesse V, Kuhn JM, Vaudry H. Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V₁ receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1522-8.
13. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Morphological and functional studies of the paracrine interaction between cortex and medulla in the adrenal gland. *Microsc Res Technol* 1997; 36: 520-33.
14. Lesouhaitier O, Esneu M, Kodjo M, Hamel C, Yon L, et al. Neuroendocrine communication in the frog adrenal gland. *Zool Sci* 1995; 12: 255-64.
15. Kodjo MK, Leboulenger F, Porcedda P, Lamacz M, Conlon JM, Pelletier G, Vaudry H. Evidence for the involvement of chromaffin cells in the stimulatory effect of tachykinins on corticosteroid secretion by the frog adrenal gland. *Endocrinology* 1995; 136: 3253-9.
16. Contesse V, Hamel C, Lefebvre H, Dumuis A, Vaudry H, Delarue C. Activation of 5-hydroxytryptamine₄ receptors causes calcium influx in adrenocortical cells: involvement of calcium in 5-hydroxytryptamine-induced steroid secretion. *Mol Pharmacol* 1996; 49: 481-93.
17. Lesouhaitier O, Feuilloley M, Vaudry H. Effect of the triakontatetrapeptide (TTN) on corticosteroid secretion by the frog adrenal gland. *J Mol Endocrinol* 1998; 20: 45-53.
18. Guillon G, Trueba M, Joubert D, Grazzini E, Chouinard L, Côté M, Payet MD, Manzoni O, Barberis C, Robert M, Gallot-Payet N. Vasopressin stimulates steroid secretion in human adrenal glands: comparison with angiotensin-II effect. *Endocrinology* 1995; 136: 1285-95.